

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 576 282**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/08** (2006.01)

**A61K 31/407** (2006.01)

**A61P 25/34** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.08.2011 E 11751748 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.06.2016 EP 2606052**

54 Título: **Compuestos que actúan sobre los receptores nicotínicos**

30 Prioridad:

**20.08.2010 US 375630 P**

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

**06.07.2016**

73 Titular/es:

**RESEARCH TRIANGLE INSTITUTE (100.0%)  
3040 Cornwallis Road P.O. Box 12194  
Research Triangle Park, North Carolina 27709, US**

72 Inventor/es:

**CARROLL, FRANK IVY y  
ONDACHI, PAULINE WANJIKU**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 576 282 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos que actúan sobre los receptores nicotínicos

**Investigación o desarrollo patrocinado federalmente**

5 Esta invención se realizó con el apoyo del gobierno de Estados Unidos bajo DA012001 otorgada por los Institutos Nacionales de Salud. El gobierno de Estados Unidos tiene ciertos derechos sobre la invención.

**Campo de la invención**

10 La presente solicitud se dirige a varios compuestos y métodos de preparación de compuestos que son capaces de funcionar como agonistas o antagonistas de los receptores nicotínicos. La solicitud se dirige también a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de estos compuestos, que pueden comprender también uno o más agentes terapéuticos adicionales. Se dirige además a métodos de tratamiento de diversas enfermedades que pueden ser sensibles a la modulación de la activación de los receptores nicotínicos, incluyendo los métodos dirigidos a dejar de fumar.

**Antecedentes de la invención**

15 El consumo de tabaco es la principal causa evitable de enfermedad, discapacidad, y muerte en los Estados Unidos. Fumar cigarrillos produce más de 400.000 muertes prematuras en los Estados Unidos cada año, lo que representa aproximadamente 1 de cada 5 muertes según los Centros para el Control de Enfermedades, Hoja informativa de consumo de tabaco y fumadores de 2008. Las estadísticas del Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos indican que, como promedio, los adultos que fuman mueren 14 años antes que los no fumadores.

20 Fumar cigarrillos contribuye a aproximadamente un tercio de todos los cánceres, incluyendo el 90 % de los casos de cáncer de pulmón. Fumar también causa enfermedades pulmonares tales como la bronquitis crónica y el enfisema y aumenta el riesgo de ictus, infarto de miocardio, enfermedad vascular, y aneurisma. A pesar de estas conexiones documentadas entre el consumo de tabaco y la enfermedad, un gran número de personas continúan utilizando los productos del tabaco. En 2008, el 28,6 % de la población estadounidense de 12 años de edad y mayores (70,9 millones de personas) habían consumido un producto del tabaco al menos una vez en el mes anterior a ser entrevistados. Esta cifra incluye 3,1 millones de jóvenes entre 12-17 años (el 12,4 % de este grupo de edad).

25 La nicotina se considera el principal componente psicoactivo del humo del tabaco que hace que la gente consuma y continúe consumiendo los productos del tabaco. Los efectos farmacológicos y de comportamiento resultan de la interacción con diferentes subtipos de receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR). Los subtipos son canales de iones homopentaméricos o heteropentaméricos, que consisten en diferentes combinaciones de subunidades genéticamente distintas, ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ - $\alpha 10$ ,  $\beta 1$ - $\beta 4$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ). Los subtipos de nAChR predominantes encontrados en el cerebro se cree que son nAChR  $\alpha 4\beta 2$  heteromérico o nAChR  $\alpha 7$  homomérico; sin embargo, cantidades apreciables de los nAChR  $\alpha 3\beta 4^*$  y  $\alpha 6\beta 2^*$  (donde el \* indica que se conocen otras subunidades o posibles socios de ensamblaje con las especificadas) también están en las regiones del cerebro implicadas en el sistema de recompensa y dependencia de la droga.

35 La exposición a la nicotina puede estimular la actividad de los nAChR somatodendríticos para alterar la actividad eléctrica neuronal y la liberación de neurotransmisores como consecuencia de la activación neuronal. Sin embargo, al actuar en los nAChR situados en los terminales nerviosos, la nicotina puede aumentar también la liberación de neurotransmisores, como consecuencia de la despolarización local del potencial de membrana en los terminales nerviosos y/o la movilización de iones de calcio en los terminales. La integración de estos efectos es probable que contribuya a las acciones de la nicotina, incluyendo aquellas que presumiblemente están implicadas en su reforzamiento del consumo de productos del tabaco, tales como los efectos en las rutas de recompensa monoaminérgicas.

40 Aun cuando la dependencia de la nicotina tiene un enorme impacto sobre la salud mundial, las terapias farmacológicas para tratar el consumo de tabaco son limitadas. Los tratamientos actuales incluyen terapias de sustitución de la nicotina (NRT), bupropión y vareniclina. Puesto que sólo aproximadamente una quinta parte de los fumadores son capaces de mantener la abstinencia a largo plazo (12 meses) con cualquiera de los tratamientos farmacológicos actuales, existe la necesidad en la técnica, de composiciones farmacéuticas nuevas y mejores para tratar la adicción a la droga.

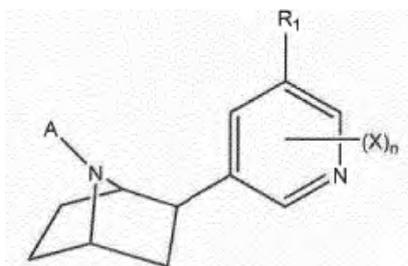
45 Se cree que es posible que los subtipos específicos de los nAChR medien en funciones específicas, especialmente en lo que se refiere a la adicción a la nicotina. Por lo tanto, sería beneficioso proporcionar una variedad de ligandos que se unan con afinidad y selectividad altas a cada subtipo de nAChR. Son deseables tanto los agonistas como los antagonistas de los diferentes subtipos de nAChR, puesto que no se conoce el papel de los nAChR en la adicción. Una serie de compuestos que tienen actividad sobre uno o más subtipos de nAChR han sido estudiados como agentes potenciales para dejar de fumar. Por ejemplo, la epibatidina es un agonista nicotínico cuyos efectos biológicos parecen estar mediados por los nAChR  $\alpha 4\beta 2$ . Sin embargo, la epibatidina presenta una toxicidad que impide su uso en los seres humanos. Se han preparado y estudiado algunos análogos de epibatidina en un intento

de mantener la actividad de la epibatidina, pero eliminar su toxicidad (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos 6.538.010 y la patente de Estados Unidos 7.615.567, incorporadas aquí como referencia). Sin embargo, existe la necesidad de tales análogos adicionales, que puedan ser potentes y/o selectivos para nAChR específicos (p. ej., el nAChR  $\alpha_4\beta_2$ ), y que puedan proporcionar, por lo tanto, compuestos terapéuticos alternativos para el tratamiento de la dependencia de la nicotina.

**Breve sumario de la invención**

La presente invención se refiere en general a compuestos que pueden ser útiles como agonistas y/o antagonistas de los receptores de la nicotina. Se refiere también a formulaciones farmacéuticas de tales compuestos y a métodos de uso de tales compuestos o sus formulaciones para tratar la dependencia de la nicotina u otras diversas afecciones que puedan ser sensibles a la modulación de la activación de los receptores nicotínicos.

En un aspecto de la invención se proporciona un compuesto según la siguiente estructura:



en donde:

A es -R, -N(R)<sub>2</sub>, -C(=NR)N(R)<sub>2</sub>, o -OR,

cada R es, independientemente, H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, o aralquilo;

cada X es, independientemente, H, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo, -OR, -CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>R, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -N(R)<sub>2</sub>, -NR-C(O)R, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NR-CO<sub>2</sub>R, -SO<sub>3</sub>CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH=CHY, o -CN;

Y es halo;

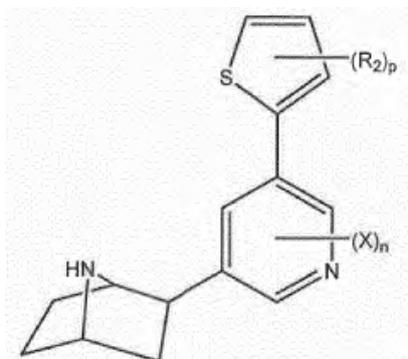
n es un número entero de 0-3; y

R<sub>1</sub> es un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en tiofeno y pirimidina;

o uno de sus ésteres, amidas, sales, solvatos o isómeros farmacéuticamente aceptables.

En ciertas realizaciones, R<sub>1</sub> es pirimidina. Por ejemplo, en una realización particular, R<sub>1</sub> es pirimidina, X es halo, n=1, y A es H.

En realizaciones adicionales, se proporciona un compuesto de la siguiente estructura:



en donde:

cada X es, independientemente, H o un sustituyente halo;

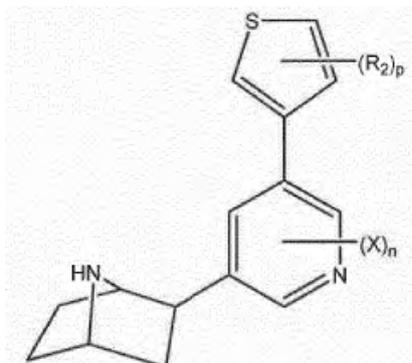
n es un número entero de 0-3;

cada R<sub>2</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alcoxi C1-6, amino, halo, hidroxilo, amida, CN, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>, y CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>; y

p es un número entero de 0-3;

o uno de sus ésteres, amidas, sales, solvatos o isómeros farmacéuticamente aceptables.

En otras realizaciones adicionales de la invención, se proporciona un compuesto de la siguiente estructura:



5 en donde:

cada X es, independientemente, H o un sustituyente halo;

n es un número entero de 0-3;

cada R<sub>2</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alcoxi C1-6, amino, halo, hidroxilo, amida, CN, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>, y CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>; y

10 p es un número entero de 0-3;

o uno de sus ésteres, amidas, sales, solvatos o isómeros farmacéuticamente aceptables.

En ciertas realizaciones, se proporcionan compuestos específicos, en donde los compuestos se seleccionan del grupo que consiste en:

2-*exo*-[2'-fluoro-3'-(pirimidin-3-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano;

15 2-*exo*-[2'-cloro-3'-(pirimidin-5-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano;

2-*exo*-[3'-(pirimidin-5-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano;

2-*exo*-[2'-fluoro-3'-(tiofen-2-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano;

2-*exo*-[2'-fluoro-3'-(5-fluorotiofen-2-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano;

2-*exo*-[2'-fluoro-3'-(5-clorotiofen-2-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano;

20 2-*exo*-[2'-fluoro-3'-(5-aminotiofen-2-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano;

2-*exo*-[2'-fluoro-3'-(5-metoxitiofen-2-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano;

2-*exo*-[2'-fluoro-3'-(4-fluorotiofen-2-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano;

2-*exo*-[2'-fluoro-3'-(4-clorotiofen-2-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano;

2-*exo*-[2'-fluoro-3'-(4-aminotiofen-2-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano;

25 2-*exo*-[2'-fluoro-3'-(4-metoxitiofen-2-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano;

2-*exo*-[2'-fluoro-3'-(tiofen-3-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano;

2-*exo*-[2'-fluoro-3'-(5-fluorotiofen-3-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano;

2-*exo*-[2'-fluoro-3'-(5-clorotiofen-3-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano;

2-*exo*-[2'-fluoro-3'-(5-aminotiofen-3-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano; y

30 2-*exo*-[2'-fluoro-3'-(5-metoxitiofen-3-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano;

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica para tratar o retrasar la evolución de los trastornos que se alivian por la acción de los agonistas o antagonistas sobre un receptor nicotínico de acetilcolina, comprendiendo la composición una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención. En algunas realizaciones, el trastorno a tratar puede ser la adicción (p. ej., dependencia de la nicotina), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, dolor (actividad analgésica), depresión, síndrome de Tourette, síndrome inflamatorio del intestino, esquizofrenia, ansiedad, epilepsia, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, colitis ulcerosa, u obesidad. En otro aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

### Descripción detallada de la invención

Muchas modificaciones y otras realizaciones de los inventos expuestos en este documento, se les ocurrirán a los expertos en la técnica a la que pertenecen estos inventos que se benefician de las enseñanzas presentadas en este documento. Por lo tanto, ha de entenderse que los inventos no se deben limitar a las realizaciones específicas descritas y que modificaciones y otras realizaciones pueden estar incluidas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Aunque se emplean términos específicos en el presente documento, se utilizan en un sentido genérico y descriptivo solamente y no con fines de limitación. Tal como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el" "la", incluyen los referentes plurales a menos que el contexto indique claramente otra cosa.

La presente invención proporciona compuestos que pueden funcionar como agonistas y/o antagonistas del receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR). La invención proporciona también métodos de preparación y composiciones farmacéuticas de los mismos. Proporciona también métodos para utilizar dichos compuestos para tratar una variedad de trastornos que pueden ser sensibles a la modulación de la activación de los receptores nicotínicos (es decir, la activación del receptor o la desactivación parcial o completa del receptor). Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden interactuar con los receptores nicotínicos; por ejemplo, pueden actuar como agonistas y/o antagonistas de los receptores nicotínicos. En ciertas realizaciones, los compuestos pueden actuar como agonistas parciales, que pueden tener actividad tanto agonista como antagonista. En particular, las composiciones y métodos se pueden utilizar para tratar la dependencia de la nicotina (p. ej., ayuda para dejar de fumar). En algunas realizaciones, el tratamiento puede comprender el uso de un compuesto de la presente invención como un único agente activo. En otras realizaciones, el tratamiento puede comprender el uso de un compuesto de la presente invención en combinación con uno o más agentes activos adicionales. La composición farmacéutica específica (o composiciones) utilizada en la invención, y los métodos de tratamiento proporcionados por la invención, se describen a continuación.

### Definiciones

El término "alquilo" como se usa en este documento significa grupos de hidrocarburos saturados lineales, ramificados, o cíclicos. En realizaciones particulares, alquilo se refiere a grupos que comprenden 1 a 10 átomos de carbono ("alquilo C1-10"). En otras realizaciones, alquilo se refiere a grupos que comprenden 1 a 8 átomos de carbono ("alquilo C1-8"), 1 a 6 átomos de carbono ("alquilo C1-6"), 1 a 4 átomos de carbono ("alquilo C1-4") o 1 a 3 átomos de carbono ("alquilo C1-3"). En otras realizaciones, alquilo se refiere a grupos que comprenden 3-10 átomos de carbono ("alquilo C3-10"), 3-8 átomos de carbono ("alquilo C3-8"), o 3-6 átomos de carbono ("alquilo C3-6"). En realizaciones específicas, alquilo se refiere a metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, ciclopentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, y 2,3-dimetilbutilo. Alquilo sustituido incluye alquilo sustituido con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en halo (p. ej., Cl, F, Br, y I); alquilo halogenado (p. ej., CF<sub>3</sub>, 2-Br-etilo, CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>Cl, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, o CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>); hidroxilo; amino; carboxilato; carboxamido; alquilamino; arilamino; alcoxi; ariloxi; nitro; azido; ciano; tio; ácido sulfónico; sulfato; ácido fosfónico; fosfato; y fosfonato.

El término "alqueno" como se usa en este documento, significa restos alquilo en los que al menos un enlace saturado C-C es reemplazado por un doble enlace. En realizaciones particulares, alqueno se refiere a grupos que comprenden 2 a 10 átomos de carbono ("alqueno C2-10"). En otras realizaciones, alqueno se refiere a grupos que comprenden 2 a 8 átomos de carbono ("alqueno C2-8"), 2 a 6 átomos de carbono ("alqueno C2-6"), o 2 a 4 átomos de carbono ("alqueno C2-4"). En realizaciones específicas, alqueno puede ser vinilo, alilo, 1-propeno, 2-propeno, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-penteno, 2-penteno, 3-penteno, 4-penteno, 1-hexeno, 2-hexeno, 3-hexeno, 4-hexeno, o 5-hexeno.

El término "alquino" como se usa en este documento, significa restos alquilo en los que al menos un enlace saturado C-C es reemplazado por un triple enlace. En realizaciones particulares, alquino se refiere a grupos que comprenden 2 a 10 átomos de carbono ("alquino C2-10"). En otras realizaciones, alquino se refiere a grupos que comprenden 2 a 8 átomos de carbono ("alquino C2-8"), 2 a 6 átomos de carbono ("alquino C2-6"), o 2 a 4 átomos de carbono ("alquino C2-4"). En realizaciones específicas, alquino puede ser etino, 1-propino, 2-propino, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentino, 2-pentino, 3-pentino, 4-pentino, 1-hexino, 2-hexino, 3-hexino, 4-hexino o 5-hexino.

El término "alcoxi" como se usa en este documento, significa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada unidos por un átomo de oxígeno (es decir, -O-alquilo), en donde alquilo es como se ha descrito anteriormente. En realizaciones particulares, alcoxi se refiere a grupos unidos a oxígeno que comprenden 1 a 10 átomos de carbono ("alcoxi C1-10"). En otras realizaciones, alcoxi se refiere a grupos unidos a oxígeno que comprenden 1 a 8 átomos de carbono ("alcoxi C1-8"), 1 a 6 átomos de carbono ("alcoxi C1-6"), 1 a 4 átomos de carbono ("alcoxi C1-4") o 1 a 3 átomos de carbono ("alcoxi C1-3").

El término "arilo" como se usa en este documento, significa un anillo carbonado estable, monocíclico, bicíclico, o tricíclico de hasta 8 miembros en cada anillo, en donde al menos un anillo es aromático tal como se define por la regla de Hückel  $4n + 2$ .

El término "heteroarilo" como se usa en este documento, significa un grupo arilo que contiene uno o más (en particular uno a cuatro) átomos que no son carbono (particularmente N o S) o una combinación de los mismos, cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de carbono o de nitrógeno con alquilo,  $-CF_3$ , fenilo, bencilo, o tienilo, o un átomo de carbono en el grupo heteroarilo junto con un átomo de oxígeno forman un grupo carbonilo, o cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente fusionado con un anillo de fenilo. Los anillos de heteroarilo también pueden estar fusionados con uno o más anillos de hidrocarburos cíclicos, heterocíclicos, arilos, o heteroarilos. Los heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, heteroarilos de 5 miembros que tienen un heteroátomo (p. ej., tiofenos, pirroles, furanos); heteroarilos de 5 miembros que tienen dos heteroátomos en las posiciones 1,2 o 1,3 (p. ej., oxazoles, pirazoles, imidazoles, tiazoles, purinas); heteroarilos de 5 miembros que tienen tres heteroátomos (p. ej., triazoles, tiadiazoles); heteroarilos de 5 miembros que tienen 3 heteroátomos; heteroarilos de 6 miembros con un heteroátomo (p. ej., piridina, quinolina, isoquinolina, fenantrina, 5,6-cicloheptenopiridina); heteroarilos de 6 miembros con dos heteroátomos (p. ej., piridazinas, cinolinas, ftalazinas, pirazinas, pirimidinas, quinazolininas); heteroarilos de 6 miembros con tres heteroátomos (p. ej., 1,3,5-triazina); y heteroarilos de 6 miembros con cuatro heteroátomos. "Heteroarilo sustituido" significa un heteroarilo que tiene como sustituyentes, uno o más grupos que no interfieren.

El término "halo" o "halógeno" como se usa en este documento, significa flúor, cloro, bromo, o yodo.

El término "alquiltio", como se usa en este documento, significa un grupo tio con uno o más sustituyentes alquilo, donde alquilo es como se ha definido anteriormente.

El término "acilamido" se refiere a un grupo amida con uno o más sustituyentes acilo, en donde acilo es como se define a continuación.

El término "acilo" como se usa en el presente documento, significa un grupo formado mediante la separación del grupo hidroxilo de un ácido carboxílico, en el que el resto no carbonilo del grupo se selecciona de alquilo o alquilo inferior lineal, ramificado o cíclico; alcoxilalquilo incluyendo metoximetilo; aralquilo incluyendo bencilo; ariloxialquilo tal como fenoximetilo; arilo incluyendo fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C1-6 o alcoxi C1-6; ésteres de sulfonato tales como alquil o aralquil sulfonilo incluyendo metanosulfonilo; éster mono-, di-, o trifosfato; tritilo o monometoxitritilo; bencilo sustituido; trialquilsililo tal como dimetil-t-butilsililo o difenilmetilsililo.

Los términos "aralquilo" y "arilalquilo", como se usan aquí, significan un grupo arilo como se ha definido anteriormente unido a la molécula a través de un grupo alquilo como se ha definido anteriormente.

El término "amino" como se usa en el presente documento, significa un resto representado por la estructura  $NR_2$ , e incluye aminas primarias, y aminas secundarias y terciarias sustituidas con alquilo (es decir, alquilamino). Por lo tanto,  $R_2$  puede representar, por ejemplo, dos átomos de hidrógeno, dos restos alquilo, o un átomo de hidrógeno y un resto alquilo.

El término "cicloalquilo" significa un anillo no aromático, monocíclico o policíclico, que comprende átomos de carbono e hidrógeno. El cicloalquilo sustituido incluye alquilo sustituido con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en halo (p. ej., Cl, F, Br, y I); alquilo halogenado (p. ej.,  $CF_3$ , 2-Br-etilo,  $CH_2F$ ,  $CH_2Cl$ ,  $CH_2CF_3$ , o  $CF_2CF_3$ ); hidroxilo; amino; carboxilato; carboxamido; alquilamino; arilamino; alcoxi; ariloxi; nitro; azido; ciano; tio; ácido sulfónico; sulfato; ácido fosfónico; fosfato; y fosfonato.

"Opcionalmente sustituido" en referencia a un grupo sustituyente se refiere a grupos sustituyentes opcionalmente sustituidos con uno o más restos, por ejemplo, los seleccionados del grupo que consiste en alquilo C1-10 opcionalmente sustituido (p. ej., alquilo C1-6 opcionalmente sustituido); alcoxi C1-10 opcionalmente sustituido (p. ej., alcoxi C1-6 opcionalmente sustituido); alqueno C2-10 opcionalmente sustituido; alquino C2-10 opcionalmente sustituido; arilo C6-C12 opcionalmente sustituido; ariloxi; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterociclo opcionalmente sustituido; halo (p. ej., Cl, F, Br, y I); hidroxilo; alquilo halogenado (p. ej.,  $CF_3$ , 2-Br-etilo,  $CH_2F$ ,  $CH_2CF_3$ , y  $CF_2CF_3$ ); amino (p. ej.,  $NH_2$ ,  $NR_{12}H$ , y  $NR_{12}R_{13}$ ); alquilamino; arilamino; acilo; amido; CN;  $NO_2$ ;  $N_3$ ;  $CH_2OH$ ;  $CONH_2$ ;  $CONR_{12}R_{13}$ ;  $CO_2R_{12}$ ,  $CH_2OR_{12}$ ;  $NHCOR_{12}$ ;  $NHCO_2R_{12}$ ; alquiltio C1-3; sulfato; ácido sulfónico; ésteres de sulfonato tales como alquil o aralquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo; ácido fosfónico; fosfato; fosfonato; ésteres mono-, di-, o trifosfato; tritilo o monometoxitritilo;  $R_{12}SO$ ;  $R_{12}SO_2$ ;  $CF_3S$ ; y  $CF_3SO_2$ ; trialquilsililo tal como dimetil-t-butilsililo o difenilmetilsililo; y  $R_{12}$  y  $R_{13}$  se seleccionan cada uno independientemente de H o alquilo C1-10 opcionalmente sustituido.

El término "análogo", utilizado de forma intercambiable con el término "análogo" en el presente documento, significa un compuesto en el que uno o más átomos individuales o grupos funcionales han sido reemplazados, ya sea con un átomo diferente o con un grupo funcional diferente, dando lugar generalmente a un compuesto con propiedades similares.

5 El término "derivado", como se usa en este documento, significa un compuesto que se forma a partir de un compuesto de partida similar, mediante la unión de otra molécula o átomo al compuesto de partida. Además, los derivados, según la invención, engloban uno o más compuestos formados a partir de un compuesto precursor a través de la adición de uno o más átomos o moléculas o a través de la combinación de dos o más compuestos precursores.

10 El término "metabolito activo" como se usa en este documento, significa un compuesto fisiológicamente activo que resulta del metabolismo de un compuesto de la invención, o un profármaco del mismo, cuando dicho compuesto o profármaco se administra a un mamífero.

15 Los términos "cantidad terapéuticamente eficaz" o "dosis terapéuticamente eficaz" como se usan en el presente documento, son intercambiables y significan una concentración de un compuesto según la invención, o una variante biológicamente activa del mismo, suficiente para producir el efecto terapéutico deseado según los métodos de tratamiento descritos en el presente documento.

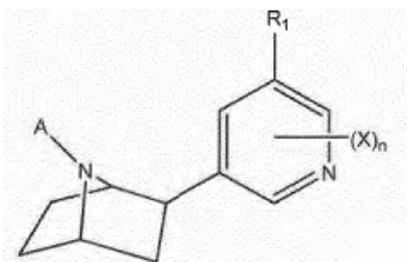
El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" como se usa en este documento, significa un vehículo que se utiliza convencionalmente en la técnica para facilitar el almacenamiento, la administración y/o el efecto de curación de un agente biológicamente activo.

20 El término "administración intermitente" como se utiliza aquí, significa la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de una composición según la invención, seguida por un período de tiempo de interrupción, que va seguido después por otra administración de una dosis terapéuticamente eficaz, y así sucesivamente.

Agentes activos

25 La presente invención proporciona compuestos, métodos de preparación de los compuestos, composiciones farmacéuticas, y métodos de tratamiento de diferentes afecciones utilizando dichos compuestos y composiciones farmacéuticas.

En ciertas realizaciones, se proporciona un compuesto de la fórmula I:



Fórmula I

30 en donde:

A es  $-R$ ,  $-N(R)_2$ ,  $-C(=NR)N(R)_2$ , o  $-OR$ ,

cada R es, independientemente, H, alquilo, alqueno, alquino, arilo, o aralquilo;

cada X es, independientemente, H, halo, alquilo, alqueno, alquino, aralquilo,  $-OR$ ,  $-CH_2-CO_2R$ ,  $-C(O)R$ ,  $-CO_2R$ ,  $-N(R)_2$ ,  $-NR-C(O)R$ , amida (esto es,  $-C(O)N(R)_2$ ),  $-NR-CO_2R$ ,  $-SO_3CF_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH=CHY$ , o  $-CN$ ;

35 Y es halo;

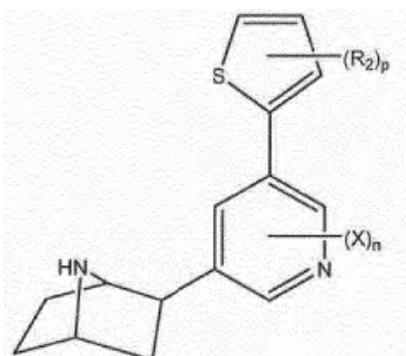
n es un número entero de 0-3; y

$R_1$  es un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en tiofeno y pirimidina;

o uno de sus ésteres, amidas, sales, solvatos o isómeros farmacéuticamente aceptables.

40 En ciertas realizaciones,  $n = 1$ . En realizaciones específicas, el anillo de piridilo está sustituido en el carbono entre el N y el carbono al que se une  $R_1$ . En ciertas realizaciones, el sustituyente X es H, Cl, o F. En ciertas realizaciones, el heteroarilo opcionalmente sustituido tiene uno o más sustituyentes. Los sustituyentes pueden incluir, pero no se limitan a, alquilo C1-10 opcionalmente sustituido (p. ej., alquilo C1-6 opcionalmente sustituido); alcoxi C1-10

- opcionalmente sustituido (p. ej., alcoxi C1-6 opcionalmente sustituido); alqueno C2-10 opcionalmente sustituido; alquino C2-10 opcionalmente sustituido; arilo C6-C12 opcionalmente sustituido; ariloxi; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterociclo opcionalmente sustituido; halo (p. ej., Cl, F, Br, y I); hidroxilo; alquilo halogenado (p. ej., CF<sub>3</sub>, 2-Br-etilo, CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, y CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>); amino (p. ej., NH<sub>2</sub>, NR<sub>12</sub>H, y NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>); alquilamino; arilamino; acilo; amido; CN; NO<sub>2</sub>; N<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>OH; CONH<sub>2</sub>; CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>; CO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>; CH<sub>2</sub>OR<sub>12</sub>; NHCOR<sub>12</sub>; NHCO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>; alquiltio C1-3; sulfato; ácido sulfónico; ésteres de sulfonato tales como alquil o aralquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo; ácido fosfónico; fosfato; fosfonato; ésteres mono-, di-, o trifosfato; tritilo o monometoxitritilo; R<sub>12</sub>R<sub>13</sub>NSO<sub>2</sub> (incluyendo H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>); R<sub>12</sub>SO; R<sub>12</sub>SO<sub>2</sub>; CF<sub>3</sub>S; y CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>; trialkilsililo tal como dimetil-t-butilsililo o difenilmetilsililo; y R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se seleccionan cada uno independientemente de H o alquilo C1-10 opcionalmente sustituido. En realizaciones específicas, el heteroarilo opcionalmente sustituido tiene un sustituyente. En algunas realizaciones preferidas, el heteroarilo opcionalmente sustituido tiene uno o más sustituyentes halo (p. ej., F o Cl). En algunas realizaciones preferidas, el heteroarilo opcionalmente sustituido tiene uno o más sustituyentes amino. En algunas realizaciones preferidas, el heteroarilo opcionalmente sustituido tiene uno o más sustituyentes alcoxi. Los sustituyentes opcionales sobre el heteroarilo pueden estar sustituidos además con cualquier tipo de sustituyente como se ha indicado antes.
- En ciertas realizaciones, R<sub>1</sub> es un tiofeno opcionalmente sustituido. El átomo de azufre puede estar situado en cualquier posición sobre el anillo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el compuesto puede ser un compuesto de la fórmula Ic:



Fórmula Ic

en donde:

cada X es, independientemente, cualquiera de los sustituyentes listados para X en la fórmula I, siendo los sustituyentes X preferidos, H o halo;

n es un número entero de 0-3;

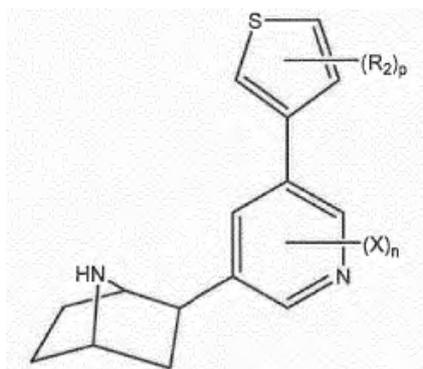
cada R<sub>2</sub> es, independientemente, cualquiera de los sustituyentes indicados antes, siendo los sustituyentes R<sub>2</sub> preferidos, H, alcoxi C1-6, amino, halo, hidroxilo, amida, CN, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>, y CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>; y

p es un número entero de 0-3;

o uno de sus ésteres, amidas, sales, solvatos o isómeros farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones preferidas de la fórmula Ic, p = 1. En ciertas realizaciones específicas, en donde p = 1, el sustituyente R<sub>2</sub> se encuentra sobre el carbono adyacente al S. En ciertas realizaciones específicas, en donde p = 1, el sustituyente R<sub>2</sub> se encuentra sobre el carbono que no es ni adyacente al S ni al resto de la molécula.

En algunas otras realizaciones, el compuesto puede ser un compuesto de la fórmula Id:



Fórmula Id

en donde:

5 cada X es, independientemente, cualquiera de los sustituyentes listados para X en la fórmula I, siendo los sustituyentes X preferidos, H o halo;

n es un número entero de 0-3;

cada R<sub>2</sub> es, independientemente, cualquiera de los sustituyentes indicados antes, siendo los sustituyentes R<sub>2</sub> preferidos, H, alcoxi C1-6, amino, halo, hidroxilo, amida, CN, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>, y CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>; y

p es un número entero de 0-3;

10 o uno de sus ésteres, amidas, sales, solvatos o isómeros farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones preferidas de la fórmula Id, p = 1. En ciertas realizaciones específicas, en donde p = 1, el sustituyente R<sub>2</sub> se encuentra sobre el carbono adyacente al S, pero no al resto de la molécula.

15 En algunas realizaciones de la presente invención, se proporcionan profármacos terapéuticamente inactivos. Los profármacos son compuestos que, cuando se administran a un mamífero, se convierten en su totalidad o en parte en un compuesto de la invención. En la mayor parte de las realizaciones, los profármacos son derivados químicos farmacológicamente inertes que se pueden convertir *in vivo* en las moléculas de fármaco activo para ejercer un efecto terapéutico. Cualquiera de los compuestos descritos en este documento, se pueden administrar como un profármaco para aumentar la actividad, biodisponibilidad, o estabilidad del compuesto o para alterar de otra manera las propiedades del compuesto. Ejemplos típicos de profármacos incluyen los compuestos que tienen grupos protectores biológicamente lábiles sobre un resto funcional del compuesto activo. Los profármacos incluyen, pero no se limitan a, compuestos que pueden ser oxidados, reducidos, aminados, desaminados, hidroxilados, deshidroxilados, hidrolizados, deshidrolizados, alquilados, desalquilados, acilados, desacilados, fosforilados y/o desfosforilados para producir el compuesto activo.

25 Se conoce una serie de ligandos de profármacos. En general, la alquilación, acilación u otra modificación lipófila de uno o más heteroátomos del compuesto, tal como una amina libre o residuo de ácido carboxílico, puede reducir la polaridad y permitir el paso del compuesto a las células. Ejemplos de grupos sustituyentes que pueden reemplazar uno o más átomos de hidrógeno en una amina libre y/o en un resto de ácido carboxílico incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: arilo; esteroides; hidratos de carbono (incluyendo azúcares); 1,2-diacilglicerol; alcoholes; acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster sulfonato (incluyendo alquilo o arilalquilo sulfonilo, tal como metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se prevé en la definición de arilo dada en el presente documento); arilsulfonilo opcionalmente sustituido; lípidos (incluyendo fosfolípidos); fosfatidilcolina; fosfocolina; residuos o derivados de aminoácidos; residuos o derivados de acil-aminoácidos; péptidos; colesterol; u otros grupos salientes farmacéuticamente aceptables que, cuando se administran *in vivo*, proporcionan la amina libre. Cualquiera de estos restos se puede utilizar en combinación con los agentes activos descritos, para conseguir un efecto deseado.

35 En algunas realizaciones, se proporcionan compuestos con uno o más centros quirales. Aunque las mezclas racémicas de los compuestos de la invención pueden ser activas, selectivas y biodisponibles, los isómeros aislados también pueden ser de interés.

40 Los compuestos descritos en el presente documento como agentes activos, pueden contener centros quirales, que pueden ser de la configuración (R) o de la configuración (S), o que pueden comprender una mezcla de ellas. En consecuencia, la presente invención incluye también los estereoisómeros de los compuestos descritos en el presente documento, si procede, ya sea individualmente o mezclados en cualquier proporción. Los estereoisómeros pueden incluir, pero no se limitan a, enantiómeros, diastereoisómeros, mezclas racémicas, y sus combinaciones. Dichos estereoisómeros se pueden preparar y separar utilizando técnicas convencionales, ya sea haciendo

reaccionar materiales de partida enantioméricos, o ya sea separando los isómeros de los compuestos y profármacos de la presente invención. Los isómeros pueden incluir isómeros geométricos. Los ejemplos de isómeros geométricos incluyen, pero no se limitan a, isómeros *cis* o isómeros *trans* a través de un doble enlace. Se contemplan otros isómeros entre los compuestos de la presente invención. Los isómeros se pueden usar en forma pura o en mezcla con otros isómeros de los compuestos descritos en este documento.

Se conocen varios métodos en la técnica para preparar formas ópticamente activas y para determinar la actividad. Dichos métodos incluyen los ensayos estándar descritos en este documento y otros ensayos similares que son bien conocidos en la técnica. Ejemplos de métodos que se pueden utilizar para obtener los isómeros ópticos de los compuestos según la presente invención incluyen los siguientes:

- 5 i) separación física de los cristales por la cual los cristales macroscópicos de los enantiómeros individuales se separan manualmente. Esta técnica se puede utilizar en particular cuando existen cristales de los enantiómeros separados (es decir, el material es un conglomerado), y los cristales son visualmente distintos;
- ii) cristalización simultánea por la cual los enantiómeros individuales cristalizan separadamente a partir de una solución del racemato, posible solamente si el racemato es un conglomerado en el estado sólido;
- 15 iii) resoluciones enzimáticas por las cuales tiene lugar la separación parcial o completa de un racemato en virtud de diferentes índices de reacción para los enantiómeros con una enzima;
- iv) síntesis enzimática asimétrica, una técnica sintética por la que al menos una etapa de la síntesis utiliza una reacción enzimática para obtener un precursor sintético del enantiómero deseado, enantioméricamente puro o enriquecido;
- 20 v) síntesis química asimétrica por la que se sintetiza el enantiómero deseado a partir de un precursor aquiral en condiciones que producen asimetría (es decir, quiralidad) en el producto, lo que se puede conseguir utilizando catalizadores quirales o auxiliares quirales;
- vi) separaciones de diastereoisómeros por las que se hace reaccionar un compuesto racémico con un reactivo enantioméricamente puro (el auxiliar quiral) que convierte los enantiómeros individuales en diastereoisómeros. Los diastereoisómeros resultantes se separan entonces por cromatografía o cristalización en virtud de sus diferencias estructurales ahora más claras y el auxiliar quiral se elimina más tarde para obtener el enantiómero deseado;
- 25 vii) transformaciones asimétricas de primero y segundo orden, por las que los diastereoisómeros procedentes del racemato se equilibran para dar una preponderancia en solución del diastereoisómero del enantiómero deseado o donde la cristalización preferencial del diastereoisómero del enantiómero deseado perturba el equilibrio de tal modo que eventualmente, en principio, todo el material se convierte en el diastereoisómero cristalino a partir del enantiómero deseado. El enantiómero deseado se libera entonces de los diastereoisómeros;
- 30 viii) resoluciones cinéticas que comprenden la resolución parcial o completa de un racemato (o de una resolución adicional de un compuesto parcialmente resuelto) en virtud de velocidades de reacción desiguales de los enantiómeros con un reactivo o un catalizador quiral, no racémico, en condiciones cinéticas;
- 35 ix) síntesis enantioespecífica de precursores no racémicos, por la cual se obtiene el enantiómero deseado a partir de materiales de partida no quirales y donde la integridad estereoquímica no está, o está sólo mínimamente, comprometida a lo largo de la síntesis;
- x) cromatografía quiral de líquidos por la que se separan los enantiómeros de un racemato en una fase móvil líquida en virtud de sus diferentes interacciones con una fase estacionaria. La fase estacionaria puede estar hecha de material quiral o la fase móvil puede contener un material quiral adicional para provocar las diferentes interacciones;
- 40 xi) cromatografía quiral de gases, por la cual se volatiliza el racemato y los enantiómeros se separan en virtud de sus diferentes interacciones en la fase móvil gaseosa con una columna que contiene una fase adsorbente fija, quiral no racémica;
- xii) extracción con disolventes quirales, por la que se separan los enantiómeros en virtud de la disolución preferencial de un enantiómero en un disolvente quiral en particular; y
- 45 xiii) transporte a través de membranas quirales por el cual un racemato se pone en contacto con una fina barrera de membrana. La barrera normalmente separa dos fluidos miscibles, uno que contiene el racemato, y una fuerza motriz tal como la concentración o la diferencia de presión hace que tenga lugar el transporte preferencial a través de la barrera de membrana. La separación se produce como resultado de la naturaleza quiral no racémica de la membrana que permite que solamente un enantiómero del racemato pase a su través.
- 50

El compuesto se puede proporcionar opcionalmente en una composición que está enantioméricamente enriquecida, tal como una mezcla de enantiómeros en la que un enantiómero está presente en exceso, en particular, hasta un 95 % o más, 96 % o más, 97 % o más, 98 % o más, o 99 % o más, incluyendo 100 %.

Los términos (R), (S), (R,R), (S,S), (R,S) y (S,R) como se usan en esta memoria, significan que la composición contiene una mayor proporción del isómero nombrado del compuesto con respecto a otros isómeros. En una realización preferida, estos términos indican que la composición contiene al menos 90 % en peso del isómero nombrado y 10 % en peso o menos del uno o más de otros isómeros; o más preferiblemente aproximadamente 95 % en peso del isómero nombrado y 5 % o menos del uno o más de otros isómeros. En algunas realizaciones, la composición puede contener al menos 99 % en peso del isómero nombrado y 1 % o menos en peso del uno o más de otros isómeros, o puede contener 100 % en peso del isómero nombrado y 0 % en peso del uno o más de otros isómeros. Estos porcentajes se basan en la cantidad total del compuesto de la presente invención presente en la composición.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar *per se* o en la forma de un éster, amida, sal, solvato, profármaco, o isómero, farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, el compuesto se puede proporcionar como una sal farmacéuticamente aceptable. Si se utiliza, una sal del compuesto farmacológico debe ser aceptable tanto farmacológicamente como farmacéuticamente, pero las sales no farmacéuticamente aceptables se pueden utilizar convenientemente para preparar el compuesto activo libre o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo y no están excluidas del alcance de esta invención. Tales sales farmacológica y farmacéuticamente aceptables se pueden preparar por reacción del fármaco con un ácido orgánico o inorgánico, utilizando métodos estándar detallados en la literatura científica.

Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos útiles según la invención, incluyen las sales de adición de ácido. Las sales de ácidos no farmacéuticamente aceptables, sin embargo, pueden ser útiles, por ejemplo, en la preparación y purificación de los compuestos. Las sales de adición de ácido adecuadas según la presente invención incluyen ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales preferidas incluyen las formadas a partir de los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, cítrico, tartárico, láctico, pirúvico, acético, succínico, fumárico, maleico, oxalacético, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluenosulfónico, bencenosulfónico, e isetiónico. Otras sales de adición de ácido útiles incluyen ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido salicílico, y similares. Ejemplos particulares de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos,  $\gamma$ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos, y mandelatos.

Una sal de adición de ácido se puede reconvertir en la base libre por tratamiento con una base adecuada. La preparación de sales básicas de restos ácidos que pueden estar presentes en un compuesto o profármaco útil según la presente invención se puede realizar de una manera similar utilizando una base farmacéuticamente aceptable, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, hidróxido de calcio, trietilamina, o similares.

Los ésteres de los compuestos agentes activos según la presente invención se pueden preparar a través de la funcionalización de los grupos hidroxilo y/o carboxilo que pueden estar presentes dentro de la estructura molecular del compuesto. Las amidas y profármacos se pueden preparar también usando técnicas conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, las amidas se pueden preparar a partir de ésteres, utilizando reactantes de amina adecuados, o se pueden preparar a partir de un anhídrido o un cloruro de ácido por reacción con amoníaco o con una alquil-amina inferior. Por otra parte, los ésteres y amidas de los compuestos de la invención se pueden preparar por reacción con un agente de carbonilación (p. ej., formiato de etilo, anhídrido acético, cloruro de metoxiacetilo, cloruro de benzoílo, isocianato de metilo, cloroformiato de etilo, cloruro de metanosulfonilo) y una base adecuada (p. ej., 4-dimetilaminopiridina, piridina, trietilamina, carbonato de potasio) en un disolvente orgánico adecuado (p. ej., tetrahidrofurano, acetona, metanol, piridina, N,N-dimetilformamida) a una temperatura de 0 °C a 60 °C. Los profármacos se preparan típicamente mediante la unión covalente de un resto, lo que da como resultado un compuesto que es terapéuticamente inactivo hasta que es modificado por el sistema metabólico de un individuo. Los ejemplos de solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, los compuestos según la invención en combinación con agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético, o etanolamina.

En el caso de composiciones sólidas, se entiende que los compuestos utilizados en los métodos de la invención pueden existir en diferentes formas. Por ejemplo, los compuestos pueden existir en formas cristalinas estables y metaestables y formas isotrópicas y amorfas, todas las cuales pretenden estar dentro del alcance de la presente invención.

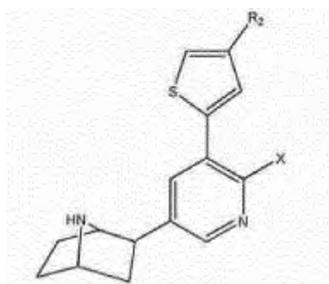
Si un compuesto útil como un agente activo según la invención es una base, la sal deseada se puede preparar por cualquier método adecuado conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácidos piranosidílicos tales como ácido

glucurónico y ácido galacturónico, alfa-hidroxiácidos, tales como ácido cítrico y ácido tartárico, aminoácidos tales como ácido aspártico y ácido glutámico, ácidos aromáticos tales como ácido benzoico y ácido cinámico, ácidos sulfónicos tales como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

- 5 Si un compuesto descrito en el presente documento, como un agente activo, es un ácido, la sal deseada se puede preparar por cualquier método adecuado conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o metal alcalino-térreo o similares. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos tales como glicina y arginina, amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas tales como piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

10 Compuestos representativos, no limitantes de la presente invención incluyen los siguientes compuestos de epibatidina sustituida con 2-tiofeno según la fórmula Ic.

Tabla 3: Compuestos representativos de la fórmula Ic

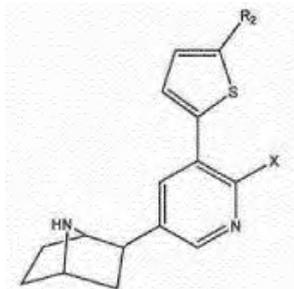


X	R <sub>2</sub>
H	H
H	F
H	Cl
H	Br
H	NH <sub>2</sub>
H	N(CH <sub>3</sub> )H
H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
H	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )H
H	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
H	CH <sub>3</sub> O
H	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O
H	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O
H	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>
H	CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>
H	CN
H	H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub>
F	H
F	F
F	Cl
F	Br
F	NH <sub>2</sub>
F	N(CH <sub>3</sub> )H
F	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
F	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )H
F	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
F	CH <sub>3</sub> O
F	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O
F	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O

X	R <sub>2</sub>
F	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>
F	CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>
F	CN
F	H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub>

Compuestos adicionales, representativos, no limitantes, de la presente invención, incluyen los siguientes compuestos de epibatidina sustituida con 2-tiofeno según la fórmula Ic.

Tabla 4: Compuestos representativos de la fórmula Ic

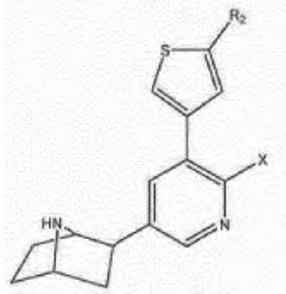


X	R <sub>2</sub>
H	H
H	F
H	Cl
H	Br
H	NH <sub>2</sub>
H	N(CH <sub>3</sub> )H
H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
H	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )H
H	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
H	CH <sub>3</sub> O
H	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O
H	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O
H	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>
H	CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>
H	CN
H	H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub>
F	H
F	F
F	Cl
F	Br
F	NH <sub>2</sub>
F	N(CH <sub>3</sub> )H
F	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
F	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )H
F	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
F	CH <sub>3</sub> O
F	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O
F	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O
F	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>
F	CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>
F	CN

X	R <sub>2</sub>
F	H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub>

Compuestos adicionales, representativos, no limitantes de la presente invención, incluyen los siguientes compuestos de epibatidina sustituida con 3-tiofeno según la fórmula Id.

Tabla 5: Compuestos representativos de la fórmula Id



X	R <sub>2</sub>
H	H
H	F
H	Cl
H	Br
H	NH <sub>2</sub>
H	N(CH <sub>3</sub> )H
H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
H	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )H
H	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
H	CH <sub>3</sub> O
H	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O
H	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O
H	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>
H	CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>
H	CN
H	H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub>
F	H
F	F
F	Cl
F	Br
F	NH <sub>2</sub>
F	N(CH <sub>3</sub> )H
F	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
F	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )H
F	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
F	CH <sub>3</sub> O
F	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O
F	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O
F	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>
F	CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>
F	CN
F	H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub>

5 Los compuestos de la presente invención pueden mostrar diferentes tipos de actividades biológicas. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden ser capaces de actuar como agonistas y/o

antagonistas de uno o más receptores nicotínicos de acetilcolina. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los compuestos pueden funcionar como agonistas mediante la unión a los nAChR. Por ejemplo, en otras realizaciones, los compuestos pueden funcionar como antagonistas mediante la unión o bien al sitio activo o bien a un sitio alternativo sobre el receptor, inhibiendo la capacidad de los agonistas (p. ej., nicotina) para interactuar con el receptor. En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden mostrar una mayor selectividad para uno o más tipos de receptor nicotínico. En algunas realizaciones, los compuestos pueden ser selectivos para los nAChRs  $\alpha_4\beta_2$ . En ciertas realizaciones específicas, algunos compuestos de la invención pueden actuar como antagonistas funcionales no competitivos en los receptores nAChR  $\alpha_4\beta_2$ .

#### Métodos de preparación

La presente invención engloba también métodos de preparación de compuestos con estructuras incluidas en la fórmula I, incluyendo, pero sin limitarse a los compuestos con estructuras según las fórmulas Ic, e Id. Procedimientos sintéticos representativos para la preparación de compuestos de referencia y compuestos de la presente invención se proporcionan en los Esquemas 1-18 en la Sección experimental. Los expertos en la técnica serán capaces de adaptar estos métodos según sea necesario para acomodar diferentes grupos funcionales que pueden afectar a la química de la síntesis.

#### Composiciones

Aunque es posible que los compuestos de la presente invención sean administrados en la forma de producto químico, se prefiere que los compuestos sean administrados como una formulación farmacéutica. Por consiguiente, se proporcionan por la presente invención composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto capaz de actuar como un agonista o antagonista de los receptores nicotínicos. Como tal, las formulaciones de la presente invención comprenden un compuesto de cualquiera de las fórmulas indicadas en el presente documento, como se han descrito antes, o un éster, amida, sal, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables para el mismo y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos.

Por "vehículo farmacéuticamente aceptable" se entiende un vehículo, adyuvante, accesorio, o excipiente que se utiliza convencionalmente en la técnica para facilitar el almacenamiento, la administración y/o el efecto curativo del agente. El vehículo o vehículos deben ser farmacéuticamente aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no ser indebidamente perjudiciales para el receptor de la formulación. Un vehículo también puede reducir cualquier efecto secundario indeseable del agente. Tales vehículos son conocidos en la técnica. Véase, Wang et al. (1980) *J. Parent. Drug Assn.* 34 (6): 452-462, incorporado aquí como referencia en su totalidad.

Los adyuvantes o ingredientes accesorios para uso en las formulaciones de la presente invención, pueden incluir cualquier ingrediente farmacéutico normalmente considerado aceptable en la técnica, tales como cargas, estabilizantes, diluyentes, tampones, aglutinantes, disgregantes, espesantes, lubricantes, conservantes (incluyendo antioxidantes), agentes aromatizantes y colorantes, agentes enmascaradores del sabor, sales inorgánicas (p. ej., cloruro de sodio), agentes antimicrobianos (p. ej., cloruro de benzalconio), edulcorantes, agentes antiestáticos, agentes tensioactivos (p. ej., polisorbatos tales como "TWEEN 20" y "TWEEN 80", y plurónicos tales como F68 y F88, disponibles de BASF), ésteres de sorbitán, lípidos (p. ej., fosfolípidos tales como lecitina y otras fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas, ácidos grasos y ésteres grasos, esteroides (p. ej., colesterol)), y agentes quelantes (p. ej., EDTA, cinc y otros cationes adecuados). Los ejemplos de excipientes incluyen agua, solución salina, dextrosa, glicerol, etanol, y combinaciones de los mismos. Otros ejemplos de excipientes farmacéuticos y/o aditivos adecuados para su uso en las composiciones según la invención se enumeran en Remington: *The Science & Practice of Pharmacy*, 21<sup>st</sup> ed., Lippincott Williams & Wilkins (2006); en el *Physician's Desk Reference*, 64<sup>th</sup> ed., Thomson PDR (2010).; y en *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6<sup>th</sup> ed., Eds. Raymond C. Rowe et al., Pharmaceutical Press (2009), que se incorporan aquí como referencia.

Los aglutinantes se utilizan generalmente para facilitar la cohesividad del comprimido y asegurar que el comprimido permanece intacto después de la compresión. Los aglutinantes adecuados incluyen, pero no se limitan a: almidón, polisacáridos, gelatina, polietilenglicol, propilenglicol, ceras, y gomas naturales y sintéticas. Las cargas aceptables incluyen dióxido de silicio, dióxido de titanio, alúmina, talco, caolín, celulosa en polvo y celulosa microcristalina, así como materiales solubles, tales como manitol, urea, sacarosa, lactosa, dextrosa, cloruro de sodio y sorbitol. Los lubricantes son útiles para facilitar la fabricación de comprimidos, e incluyen aceites vegetales, glicerina, estearato de magnesio, estearato de calcio y ácido esteárico. Los disgregantes, que son útiles para facilitar la disgregación de los comprimidos, generalmente incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas, gomas y polímeros reticulados. Los diluyentes, que generalmente se incluyen para proporcionar volumen al comprimido, pueden incluir fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón desecado y azúcar en polvo. Los tensioactivos adecuados para su uso en la formulación según la presente invención pueden ser aniónicos, catiónicos, anfóteros, o agentes tensioactivos no iónicos. Los estabilizantes se pueden incluir en las formulaciones para inhibir o disminuir reacciones que llevan a la descomposición del agente activo, tales como reacciones de oxidación.

Las formulaciones de la presente invención pueden incluir formulaciones a corto plazo, de inicio rápido, de eliminación rápida, de liberación controlada, de liberación sostenida, de liberación retardada, y de liberación pulsátil, siempre que las formulaciones consigan la administración de un compuesto como se describe en el presente documento. Véase Remington's Pharmaceutical Sciences (18<sup>th</sup> ed.; Mack Publishing Company, Eaton, Pennsylvania 1990), incorporado aquí como referencia en su totalidad.

Las formulaciones farmacéuticas según la presente invención son adecuadas para diversos modos de administración, incluyendo administración oral, parenteral (incluyendo intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica, y transdérmica), tópica (incluyendo dérmica, bucal y sublingual), y rectal. El modo más útil y/o beneficioso de administración puede variar, dependiendo especialmente de la condición del receptor y del trastorno a tratar. Sin embargo, en realizaciones preferidas, la formulación es para administración oral, ya que la administración oral puede proporcionar el fármaco mientras se mantiene la resistencia al abuso.

Las formulaciones farmacéuticas pueden hacerse convenientemente disponibles en una forma farmacéutica unitaria, por lo que tales formulaciones se pueden preparar por cualquiera de los métodos generalmente conocidos en la técnica farmacéutica. En términos generales, tales métodos de preparación comprenden combinar (por diversos métodos) un agente activo, tal como los compuestos de la fórmula I según la presente invención (o un éster, amida, sal, o solvato de los mismos farmacéuticamente aceptable), con un vehículo adecuado u otro adyuvante, que puede consistir en uno o más ingredientes. La combinación del ingrediente activo con el uno o más adyuvantes se trata entonces físicamente para presentar la formulación en una forma adecuada para la administración (p. ej., dándole forma de un comprimido o formando una suspensión acuosa).

Las formulaciones farmacéuticas según la presente invención adecuadas como formas farmacéuticas orales pueden adoptar diversas formas, tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, y sellos (incluyendo los de disolución rápida o efervescentes), conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del agente activo. Las formulaciones pueden estar también en la forma de un polvo o gránulos, una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, y como una emulsión líquida (aceite en agua y agua en aceite). El agente activo también se puede administrar como un bolo, electuario, o pasta. En general se entiende que los métodos de preparación de las formas farmacéuticas anteriores generalmente son conocidos en la técnica, y cualquiera de tales métodos sería adecuado para la preparación de las formas farmacéuticas respectivas para su uso en la administración de los compuestos según la presente invención. Las formulaciones sólidas de la invención, cuando están en partículas, de forma típica comprenderán partículas con tamaños que van desde aproximadamente 1 nanómetro hasta aproximadamente 500 micras. En general, para formulaciones sólidas destinadas a la administración intravenosa, las partículas variarán típicamente de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 10 micras de diámetro.

Un comprimido que contiene un compuesto según la presente invención se puede fabricar por cualquier procedimiento estándar fácilmente conocido por los expertos en la técnica, tal como, por ejemplo, por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más adyuvantes o ingredientes accesorios. Los comprimidos pueden estar opcionalmente recubiertos o ranurados y se pueden formular de manera que proporcionen una liberación lenta o controlada del agente activo.

Las formas farmacéuticas sólidas se pueden formular para proporcionar una liberación retardada del agente activo, tal como mediante la aplicación de un recubrimiento. Los recubrimientos de liberación retardada son conocidos en la técnica, y las formas farmacéuticas que los contienen se pueden preparar por cualquier método adecuado conocido. Tales métodos incluyen generalmente que, después de la preparación de la forma farmacéutica sólida (p. ej., un comprimido o comprimido oblongo), se aplica una composición de recubrimiento de liberación retardada. La aplicación se puede hacer por métodos tales como pulverización sin aire, recubrimiento en lecho fluidizado, uso de un bombo de recubrimiento, o similares. Los materiales para uso como un recubrimiento de liberación retardada pueden ser de naturaleza polimérica, tal como un material celulósico (p. ej., ftalato butirato de celulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, y carboximetilcelulosa), y polímeros y copolímeros de ácido acrílico, ácido metacrílico, y ésteres de los mismos.

Las formas farmacéuticas sólidas según la presente invención pueden ser también de liberación sostenida (es decir, pueden liberar el agente activo durante un período de tiempo prolongado), y también pueden ser o no de liberación retardada. Las formulaciones de liberación sostenida son conocidas en la técnica y se preparan generalmente mediante la dispersión de un fármaco dentro de una matriz de un material gradualmente degradable o hidrolizable, tal como un plástico insoluble, un polímero hidrófilo, o un compuesto graso. Alternativamente, una forma farmacéutica sólida puede ser recubierta con un material de este tipo.

Las formulaciones para administración parenteral incluyen soluciones estériles acuosas y no acuosas para inyección, que pueden contener además agentes adicionales, tales como antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, y solutos, que hacen que las formulaciones sean isotónicas con la sangre del receptor previsto. Las formulaciones pueden incluir suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que contienen agentes de suspensión y agentes espesantes. Tales formulaciones para administración parenteral se pueden presentar en envases monodosis o de dosis múltiples, tales como, por ejemplo, ampollas selladas y viales, y pueden ser depósitos en un estado de secado por congelación (liofilizado) que requiere sólo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua (para

inyección), inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones extemporáneas para inyección se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles, del tipo descrito previamente.

Los compuestos según la presente invención se pueden administrar también por vía transdérmica, en donde el agente activo se incorpora en una estructura laminada (generalmente denominado un "parche") que está adaptada para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un período de tiempo prolongado. Típicamente, tales parches están disponibles como parches de una sola capa "fármaco en adhesivo" o como parches de capas múltiples en donde el agente activo está contenido en una capa separada de la capa adhesiva. Ambos tipos de parches contienen también generalmente una capa soporte y un revestimiento que se retira antes de la fijación a la piel del receptor. Los parches de administración transdérmica de fármacos también pueden comprender un reservorio subyacente a la capa soporte que está separado de la piel del receptor por una membrana semi-permeable y la capa adhesiva. La administración transdérmica de fármacos se puede realizar a través de la difusión pasiva o puede ser facilitada utilizando electrotransporte o iontoforesis.

Las formulaciones para administración rectal de los compuestos de la presente invención incluyen supositorios, cremas, pomadas y líquidos rectales. Los supositorios se pueden presentar como el agente activo en combinación con un vehículo generalmente conocido en la técnica, tal como polietilenglicol. Tales formas farmacéuticas pueden ser diseñadas para disgregarse rápidamente o durante un período de tiempo prolongado, y el tiempo para completar la disgregación puede variar desde un tiempo corto, tal como aproximadamente 10 minutos, hasta un período de tiempo prolongado, tal como aproximadamente 6 horas.

La cantidad del compuesto de una cualquiera de las fórmulas descritas en este documento, contenida en la formulación variará dependiendo del compuesto específico o profármaco seleccionado, de la forma farmacéutica, de la población de pacientes objetivo, y otras consideraciones, y será determinada fácilmente por un experto en la técnica. La cantidad del compuesto en la formulación será la cantidad necesaria para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto a un paciente que lo necesite para lograr al menos uno de los efectos terapéuticos asociados con los compuestos de la invención. En la práctica, esto variará ampliamente dependiendo del compuesto particular, de su actividad, de la gravedad de la afección a tratar, de la población de pacientes, de la estabilidad de la formulación, y similares. Las composiciones contendrán generalmente entre aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 99 % en peso de un compuesto de la invención, típicamente de aproximadamente 5 % a aproximadamente 70 % en peso, y más típicamente de aproximadamente 10 % a aproximadamente 50 % en peso, y dependerá también de las cantidades relativas de excipientes/aditivos contenidas en la composición.

### 30 Combinaciones

En realizaciones específicas, los agentes activos utilizados en combinación con los compuestos de la presente invención comprenden uno o más compuestos generalmente reconocidos como útiles para tratar las enfermedades descritas en este documento. En una realización, el uso de dos o más fármacos, que pueden ser de diferentes clases terapéuticas, puede aumentar la eficacia y/o reducir los efectos adversos asociados con uno o más de los fármacos.

Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones para tratar la dependencia de la nicotina, que comprenden una combinación de un compuesto de la presente invención y uno o más fármacos conocidos para tratar la dependencia de la nicotina. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se puede utilizar en combinación con bupropión y/o vareniclina. Los compuestos descritos en este documento se pueden utilizar también en combinación con uno o más tipos de terapia de sustitución de la nicotina (NRT). Por ejemplo, en ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en combinación con un parche de nicotina, inhalador de nicotina, pulverización nasal, goma, comprimidos sublinguales, y/o comprimidos para chupar).

En ciertas realizaciones, un compuesto de la fórmula I se puede combinar también con uno o más fármacos nicotínicos. Una clase particular de fármacos nicotínicos que se pueden usar con los compuestos de la presente invención engloba los agonistas parciales del receptor nicotínico  $\alpha 4\text{-}\beta 2$ , incluyendo vareniclina (CHANTIX®). Otro fármaco nicotínico aprobado para el tratamiento de la dependencia de la nicotina, bupropión (ZYBAN®), que es un antagonista del receptor nicotínico  $\alpha 3\text{-}\beta 4$ , se puede combinar con cualquiera de los compuestos proporcionados aquí.

En algunas realizaciones, otros compuestos que han demostrado resultados satisfactorios, no autorizados, para dejar de fumar, se pueden combinar con compuestos de la fórmula I. Otros tratamientos con fármacos que se pueden prescribir y utilizar en la dependencia de la nicotina en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen nortriptilina y doxepina, ambos antidepresivos tricíclicos. Adicionalmente, la fluoxetina (PROZAC®) y la buspirona (BUSPAR®) se han utilizado para tratar la adicción a la nicotina. La clonidina, un agonista  $\alpha 2$ -noradrenérgico utilizado para tratar la hipertensión, ha demostrado también efectos beneficiosos en la adicción a la nicotina y hay estudios que sugieren que la mecamilamina también puede ayudar en el tratamiento de la adicción a la nicotina. La inmunoterapia también se puede utilizar conjuntamente con los compuestos de la presente invención, ya que estudios recientes han demostrado un prototipo de vacuna contra la nicotina que puede inducir la producción de anticuerpos que se unen a la nicotina en la sangre, evitando que ésta llegue a los receptores de nicotina.

En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención se utilizan conjuntamente con un tratamiento de comportamiento. Por ejemplo, el tratamiento psicológico (incluyendo, pero sin limitarse a, orientación psicológica, terapia de grupo y/o terapia de comportamiento), formación profesional para hacer frente a situaciones de alto riesgo, así como un régimen de ejercicio pueden resultar eficaces en el tratamiento de la dependencia a la nicotina cuando se usan en combinación con un tratamiento que utiliza un compuesto de la presente invención.

Las combinaciones de compuestos de la presente invención con otros agentes terapéuticos se incluyen también en la presente invención, en donde la afección a tratar es sensible a un cambio en la activación de los receptores nicotínicos de acetilcolina. Por ejemplo, pueden estar relacionados con el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, dolor (actividad analgésica), depresión, síndrome de Tourette, síndrome inflamatorio del intestino, esquizofrenia, ansiedad, epilepsia, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, colitis ulcerosa y obesidad. Por consiguiente, la presente invención proporciona también composiciones para tratar estas afecciones que pueden comprender una combinación de un compuesto de la presente invención y uno o más compuestos adicionales. Todas las combinaciones de compuestos o fármacos de la presente invención con otros agentes terapéuticos se incluyen en la presente invención, en donde la afección a tratar es cualquier afección que pueda ser sensible a la modulación de la activación de los receptores nicotínicos.

Por ejemplo, en algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método y composiciones para el tratamiento de la depresión, que comprende administrar una combinación de un compuesto de la presente invención y uno o más antidepresivos conocidos. Los antidepresivos útiles según la invención comprenden los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs), antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (inhibidores duales de la recaptación de 5-HT-NE), y los inhibidores de la recaptación de norepinefrina y dopamina (NDRIs).

En una realización, los compuestos o profármacos de la presente invención se pueden combinar con uno o más compuestos que son inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Los inhibidores de la recaptación de serotonina aumentan el nivel extracelular de la serotonina mediante la inhibición de su recaptación en la célula presináptica, lo que aumenta el nivel de serotonina disponible para unirse y estimular el receptor postsináptico. Ejemplos de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina incluyen fluoxetina (PROZAC®), paroxetina (PAXIL®), sertralina (ZOLOFT®), citalopram (CELEXA®), escitalopram (LEXAPRO®), nefazodona (SERZONE®) y fluvoxamina (LUVOX®).

En otra realización, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con uno o más compuestos que inhiben al menos parcialmente la función de la monoaminoxidasa. Los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAOIs) comprenden una clase de compuestos que se cree que actúan inhibiendo la actividad de la monoaminoxidasa, una enzima que se encuentra generalmente en el cerebro y en el hígado del cuerpo humano, que funciona para descomponer los compuestos de monoamina, normalmente a través de la desaminación. Existen dos isoformas de la monoaminoxidasa, MAO-A y MAO-B. La isoforma MAO-A desamina preferentemente las monoaminas que se presentan típicamente como neurotransmisores (p. ej., serotonina, melatonina, adrenalina, noradrenalina y dopamina). Por lo tanto, los inhibidores de la monoaminoxidasa han sido prescritos históricamente como antidepresivos y para el tratamiento de otros trastornos sociales, tales como la agorafobia y la ansiedad social. La isoforma MAO-B desamina preferentemente la feniletilamina y trazas de aminas. La dopamina es desaminada igualmente por ambas isoformas. Los inhibidores de la MAO pueden ser reversibles o no reversibles y pueden ser selectivos para una isoforma específica. Por ejemplo, el inhibidor de la MAO moclobemida (conocido también como Manerix o Aurorix) se sabe que es aproximadamente tres veces más selectivo para la MAO-A que para la MAO-B. Cualquier compuesto generalmente reconocido como un inhibidor de la MAO puede ser útil según la presente invención. Ejemplos no limitantes de inhibidores de la MAO útiles en combinación con los compuestos de la presente invención para preparar composiciones según la invención incluyen los siguientes: isocarboxazida; (MARPLAN®) moclobemida (Aurorix, Manerix, o Moclodura); fenelzina (NARDIL®); tranilcipromina (PARNATE®); selegilina (ELDEPRYL®, EMSAM®, o l-deprenil); lazabemida; nialamida; iproniazida (marsilid, iprozid, ipronid, rivivol, o propilniazida); iproclozida; toloxatona; harmala; brofaromina (Consonar); benmoxina (Neuralex); y ciertas triptaminas, tales como 5-MeO-DMT (5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina) o 5-MeO-AMT (5-metoxi-alfa-metiltriptamina).

Según otra realización más de la invención, los compuestos de una cualquiera de las fórmulas descritas en este documento se pueden combinar con uno o más compuestos, que sean inhibidores de la recaptación de norepinefrina (NRI). Los inhibidores de la recaptación de norepinefrina son conocidos también como inhibidores de la recaptación de noradrenalina (NARIs) y generalmente funcionan para elevar el nivel de norepinefrina en el sistema nervioso central (SNC) mediante la inhibición de la recaptación de norepinefrina desde la hendidura sináptica hasta el terminal neuronal presináptico. La norepinefrina es una catecolamina y feniletilamina que funciona como un neurotransmisor y se sabe que afecta a muchas condiciones. Cualquier compuesto reconocido típicamente como inhibidor de la recaptación de norepinefrina en el sistema nervioso central se puede utilizar según la presente invención. Los ejemplos no limitativos de inhibidores de la recaptación de norepinefrina útiles según la invención comprenden la atomoxetina (STRATTERA®), reboxetina (EDRONAX®, VESTRA®, o NOREBOX®), viloxazina (EMOVIT®, VIVALAN®, VIVARINT®, o VIVILAN®), maprotilina (DEPRILEPT®, LUDIOMIL®, o PSYMION®), bupropión (WELLBUTRIN® o ZYBAN®), y radafaxina.

Otros ejemplos no limitativos de antidepresivos específicos útiles según la invención incluyen compuestos tricíclicos, tales como amitriptilina, nortriptilina, y desipramina; inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina como venlafaxina (EFFEXOR®), duloxetina (CYMBALTA®), y milnacipran; compuestos tetracíclicos tales como maprotilina y mirtazapina; y otras clases de compuestos, incluyendo triazolopiridinas tales como trazodona.

5 Los compuestos y clases de compuestos anteriores son solamente ejemplos de los tipos de agentes activos que se pueden utilizar en combinación con un compuesto de la presente invención para el tratamiento de trastornos del estado de ánimo, trastornos del sueño o trastornos de déficit de atención y no se pretende que sean limitativos de la invención. Más bien, varios agentes activos adicionales se pueden combinar con uno o más compuestos de la presente invención según la invención. Por ejemplo, cualquier fármaco generalmente reconocido como  
10 antidepresivo, antinarcótico, o para tratamiento del ADHD (trastorno de hiperactividad con déficit de atención) se pueden utilizar en combinación con uno o más compuestos de la presente invención. Además, es posible según la invención combinar dos o más agentes activos adicionales con un compuesto de la presente invención para el tratamiento de las afecciones indicadas.

15 Los ejemplos no limitativos de agentes activos adicionales que se pueden combinar con los compuestos de la presente invención incluyen: estabilizantes del estado de ánimo (tales como litio, olanzapina, verapamilo, quetiapina, lamotrigina, carbamazepina, valproato, oxcarbazepina, risperidona, aripiprazol y ziprasidona); antipsicóticos (tal como haloperidol y otras butirofenonas, clorpromazina, flufenazina, perfenazina, proclorperazina, y otras fenotiazinas y clozapina); antagonistas de los receptores de serotonina (antagonistas 5-HT<sub>2</sub> y 5-HT<sub>3</sub>) (tales como ondansetrón, tropisetron, ketanserina, metisergida, ciproheptadina, y pizotifeno); agonistas de los receptores de serotonina  
20 (agonistas del receptor 5-HT<sub>1A</sub>) (tal como buspirona); estimulantes [tales como cafeína, ADDERALL®, metilfenidato (METADATE®, RITALIN®, o CONCERTA®), pemolina (CYLERT®), o modafinilo (PROVIGIL®)]; y gamma-hidroxi-butilato (GHB) (XYREM®). Aunque los compuestos anteriores se describen en términos de clases de compuestos y compuestos específicos, se entiende que existe un solapamiento sustancial entre ciertas clases de compuestos (tal como entre los estabilizantes del estado de ánimo, antipsicóticos, antidepresivos, y antagonistas del  
25 receptor de serotonina). Por lo tanto, los compuestos específicos que ejemplifican una clase específica de compuestos también pueden ser identificados apropiadamente con una o más clases adicionales de compuestos. Por consiguiente, las clasificaciones anteriores no se deben considerar como limitativas del alcance de los tipos de compuestos útiles en combinación con los compuestos de la presente invención para el tratamiento de las afecciones descritas en este documento.

30 Los compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas aquí y los uno o más agentes terapéuticos opcionales, pueden estar contenidos dentro de una única composición o, alternativamente, se pueden administrar simultáneamente o secuencialmente (consecutivamente) en cualquier orden. Para la administración secuencial, cada uno de los compuestos de las fórmulas descritas en este documento y los uno o más agentes terapéuticos distintos, se pueden formular en su propia composición farmacéutica, cada una de las cuales se administra  
35 secuencialmente, en cualquier orden. Alternativamente, el compuesto de las fórmulas descritas en este documento y los uno o más agentes terapéuticos distintos, se pueden formular juntos. Las composiciones se pueden formular para administración oral, sistémica, tópica, intravenosa, intraparenteral, intravaginal, intraocular, transbucal, transmucosal, o transdérmica.

#### Métodos de uso

40 En una realización adicional, la presente invención proporciona un método para prevenir, tratar o retrasar la evolución de los trastornos que se alivian por la modulación de la activación de los receptores nicotínicos de acetilcolina de un paciente, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de las fórmulas descritas en este documento. En ciertas realizaciones, la administración del compuesto da como resultado la formación de uno o más metabolitos activos.

45 En particular, la presente invención se refiere al campo del tratamiento de la dependencia de la nicotina en los animales, particularmente los seres humanos y otros mamíferos, y los efectos asociados de estas dependencias. La dependencia tiene su significado común, por ejemplo, es la condición que existe cuando un individuo persiste en el uso de una sustancia a pesar del deterioro o peligro relacionado con el uso de la sustancia. Sin querer limitarse a la teoría, se cree que la dependencia de la nicotina se puede tratar con éxito mediante el bloqueo de algunos de los efectos farmacológicos de la nicotina, a la vez que se disocian también algunos de los efectos de refuerzo de la  
50 nicotina. Como se usa en el presente documento, un paciente que necesita tratamiento para la dependencia de la nicotina es una persona que utiliza productos que contienen nicotina de un modo regular y que es incapaz o reacia a terminar con este uso. En ciertas realizaciones de la presente invención, el método se refiere a la administración de un compuesto descrito en el presente documento, de modo simultáneo con el uso de la nicotina o antes de dicho  
55 uso. Por consiguiente, el paciente adicto a la nicotina también estaría sujeto a los efectos de los compuestos mientras utiliza el producto de nicotina, lo que puede ser beneficioso para disociar los efectos del refuerzo de fumar del propio acto del uso de la nicotina.

60 En ciertas realizaciones, la presente invención se dirige a un método para prevenir la dependencia de la nicotina, mediante la administración de un compuesto de la presente invención. Una persona que necesite prevenir la dependencia de la nicotina puede ser un no usuario de los productos de nicotina o un usuario ocasional, que se

preocupa por la posibilidad de desarrollar una dependencia a los productos de nicotina. El método de prevención de la dependencia de la nicotina se puede practicar administrando un compuesto de la presente invención profilácticamente, con preferencia antes del acto de utilizar un producto de nicotina. De esta manera, el paciente no desarrollará una fuerte asociación del acto de fumar con los efectos reforzantes de fumar. La presente invención puede referirse además a un método para prevenir la dependencia de la nicotina mediante la administración de un compuesto de la presente invención a una persona que esté en el proceso de controlar su dependencia de la nicotina con el fin de evitar una recaída.

En algunas realizaciones, la invención se puede referir al tratamiento de otras afecciones que se pueden beneficiar de la modulación de la activación de los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR). Por ejemplo, puede referirse al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, dolor (actividad analgésica), depresión, síndrome de Tourette, síndrome inflamatorio del intestino, esquizofrenia, ansiedad, epilepsia, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, colitis ulcerosa y obesidad. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención también pueden ser aplicables para tratar la depresión y estados depresivos en animales, particularmente en los seres humanos y otros mamíferos, y los efectos asociados de estos estados. La depresión tiene su significado común, por ejemplo, es un trastorno mental común que se presenta con el estado de ánimo deprimido, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o baja autoestima, alteración del sueño o del apetito, falta de energía, y falta de concentración o un estado mental caracterizado por un sentido pesimista de insuficiencia y una falta de actividad por desánimo. Cambios físicos, tales como insomnio, anorexia, pérdida de peso y disminución de la energía y de la libido también pueden aparecer como resultado de la depresión. La depresión incluye trastorno distímico o distimia, que se define como una depresión crónica de grado bajo y depresión mayor, así como otras etapas o niveles de depresión. También incluye la depresión post-parto.

El método de tratamiento generalmente incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula descrita en este documento, opcionalmente en una composición farmacéutica que incluye uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. La cantidad terapéuticamente eficaz es preferiblemente suficiente para interactuar y causar un cambio en el nivel de activación de uno o más nAChR (es decir, para provocar la activación del receptor (agonista) o para desactivar el receptor (antagonista)). La cantidad terapéuticamente eficaz es además preferiblemente suficiente para causar algún alivio al paciente en los síntomas del trastorno para el que el paciente está siendo tratado.

Por ejemplo, en una realización, se proporciona un método para tratar la dependencia de la nicotina. En tales métodos, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención para tratar a un paciente con adicción a la nicotina puede ser aquella cantidad capaz de ejercer algún efecto sobre los receptores nicotínicos. En otra realización, se proporciona un método para tratar la depresión. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o profármaco de la presente invención para tratar a un paciente con depresión puede ser aquella cantidad capaz de proporcionar algún alivio de los síntomas tales como cambios de humor, sentimientos de intensa tristeza y desesperación, lentitud mental, pérdida de concentración, preocupación pesimista, agitación y autodesprecio y/o de los cambios físicos tales como insomnio, anorexia y pérdida de peso y disminución de la energía y de la libido.

La dosis terapéuticamente eficaz de cualquier formulación específica variará algo de fármaco a fármaco, de paciente a paciente, y dependerá de factores tales como la condición del paciente y la vía de administración. Además, puede ser dependiente de la presencia de otros agonistas y antagonistas presentes en el sistema del sujeto y del grado de unión o inhibición de la unión deseado. Cuando se administra conjuntamente con otros agentes farmacéuticamente activos, incluso menos cantidad del compuesto de la invención puede ser terapéuticamente eficaz. Además, la cantidad terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo de la afección específica a tratar. Las cantidades precisas de ingrediente activo requeridas para ser administradas dependen del criterio del médico y son peculiares para cada individuo. Sin embargo, las dosis adecuadas pueden variar de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000, preferiblemente de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 500, y más preferiblemente de 10 a 50 miligramos de ingrediente activo por kilogramo de peso corporal del individuo al día y dependen de la vía de administración. Para la administración oral, una dosis preferida al día, es de 1 a 100 miligramos de ingrediente activo por kilogramo de peso corporal del individuo. Sin embargo, la dosis exacta se determinará teniendo en cuenta ciertas variables, incluyendo, pero sin limitarse a, la velocidad de degradación en el estómago, la absorción en el estómago, y otras medicaciones administradas.

Las posibles vías de administración incluyen vía bucal, subcutánea, transdérmica, intramuscular, intravenosa, oral, o por inhalación. Los compuestos de la invención se pueden administrar una vez o por administración intermitente (p. ej., una vez al día o varias veces al día). La dosis diaria se puede administrar por una dosis única en la forma de una unidad de dosificación individual o varias unidades de dosificación más pequeñas o por administración múltiple de dosis subdivididas a intervalos determinados. En ciertas realizaciones, puede haber una administración inicial seguida de dosis repetidas a intervalos de una hora o más por una inyección posterior u otra administración. Alternativamente, se contempla la perfusión intravenosa continua suficiente para mantener concentraciones adecuadas en la sangre.

En otras realizaciones determinadas, el compuesto apropiadamente marcado representado por la fórmula I puede ser útil en una variedad de otras aplicaciones. Por ejemplo, los compuestos marcados se pueden usar para obtener

imágenes de los receptores del fármaco y de los neurotransmisores por PET (tomografía por emisión de positrones) o SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotón único). Los compuestos marcados también pueden ser útiles en ensayos de unión a ligando. Puesto que se sabe poco acerca de la disposición *in vivo* de los receptores nicotínicos de acetilcolina tanto antes como después de la exposición crónica a la nicotina, tales compuestos marcados serían muy útiles en el estudio de los nAChR. Los compuestos marcados de la presente invención pueden ser ligandos radiomarcados útiles para obtener imágenes del receptor nicotínico *in vivo* mediante PET o SPECT.

Para uso en aplicaciones de obtención de imágenes y de trazadores, los compuestos de la presente invención se pueden marcar con cualquier marcador detectable. En consecuencia, la presente invención incluye compuestos representados por la fórmula I que se marcan con al menos un átomo de marcado. Preferiblemente, la marca es un elemento radiactivo. Ejemplos de elementos radiactivos adecuados incluyen  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{51}\text{Cr}$ ,  $^{57}\text{Co}$ ,  $^{19}\text{Fe}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ , y  $^{131}\text{I}$ . Los elementos radiactivos preferidos incluyen  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ , y  $^{123}\text{I}$ . En ciertas realizaciones, el compuesto marcado puede estar representado por la fórmula I en la que uno o más átomos de hidrógeno en la fórmula están reemplazados con  $^3\text{H}$  y/o uno o más átomos de carbono están reemplazados con  $^{11}\text{C}$  y/o  $^{14}\text{C}$ .

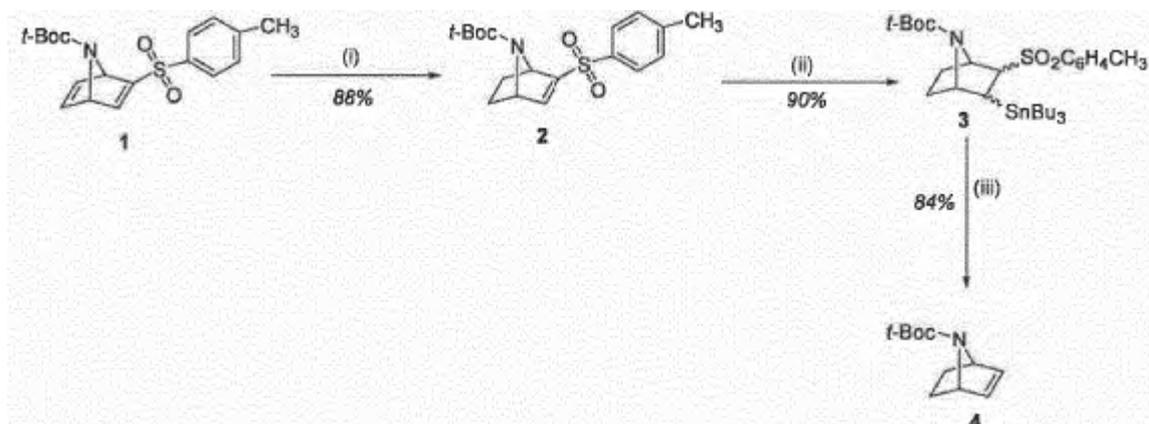
### Ejemplos

Los siguientes ejemplos 1 a 5, en la medida en que proporcionan compuestos en los que  $\text{R}_1$  en la fórmula general I representa un grupo heteroarilo diferente de tiofeno y pirimidina opcionalmente sustituidos, sirven como ejemplos de referencia.

Ejemplo 1. Síntesis de diversos análogos de epibatidina

La ruta sintética para los análogos deseados comenzó con la preparación del intermedio 7-*terc*-butoxicarbonil-2-(*p*-toilsulfonil)-7-azabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno, 1, obtenido mediante una reacción de Diels-Alder entre *N*-Boc pirrol y *p*-toilsulfonilacetileno. El esquema 1 que sigue describe una reacción multi-gramo para preparar la monoolefina 4 en 3 etapas partiendo de 70 gramos de dieno 1 utilizando un protocolo similar descrito previamente en un trabajo anterior (véase Brieady, LE et al., Tetrahedron Lett. 1998, 38, 5321-5322, incorporado aquí como referencia).

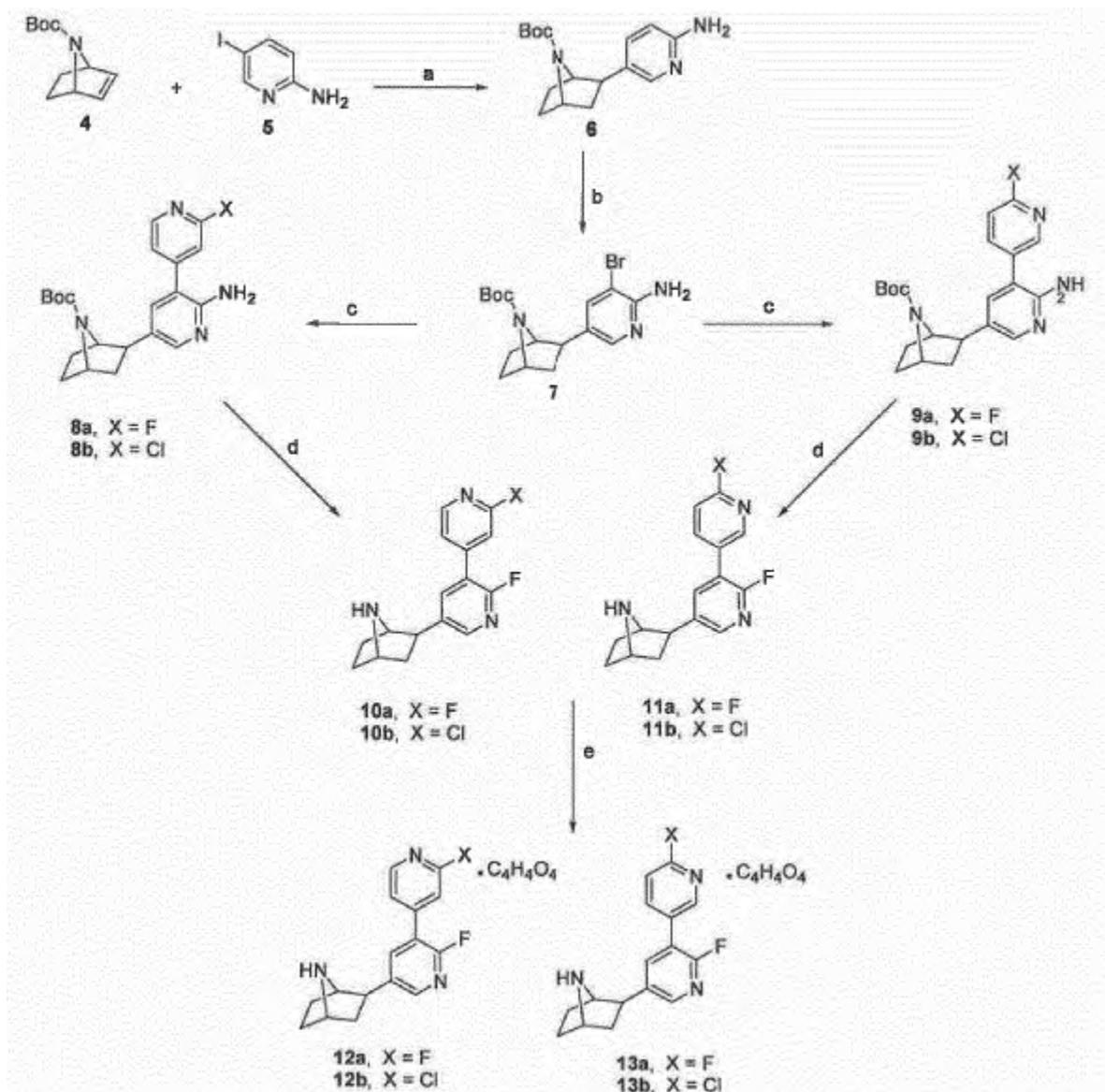
Esquema 1.



Reactivos y condiciones para el esquema 1: (i)  $\text{Ni}_2\text{B}$ , EtOH, HCl, temperatura ambiente, durante la noche; (ii)  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , AIBN, benceno, reflujo; (iii)  $\text{Bu}_4\text{NF}$ , THF, reflujo.

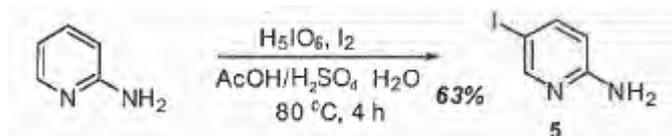
La ruta utilizada en la síntesis de las sales de fumarato 12a-b y 13a-b se muestra en el esquema 2. Un acoplamiento cruzado de Heck de la olefina 4 con 2-amino-5-yodopiridina (5) preparada según un procedimiento publicado (Giantsidis, J. et al., J. Coord. Chem., 2002, 55, 795-803, incorporado aquí como referencia), proporcionó el intermedio 6 con un rendimiento del 60 % tras el calentamiento a 100 °C durante 3 días en condiciones previamente descritas (véase Carroll, F. I. et al., J. Med. Chem., 2001, 44, 2229-2237, incorporado aquí como referencia). La bromación de 6 se llevó a cabo mediante el uso de bromo en ácido acético glacial para proporcionar el derivado de bromo 7 con 83 % de rendimiento. El intermedio bromado 7 se sometió a reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki con los respectivos ácidos piridinil-borónicos en presencia de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  y  $\text{P}(\text{o-tolil})_3$  como el sistema catalítico,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  como la base, DME como disolvente, y una cantidad catalítica de agua y se calentó a 80 °C durante 5 h para obtener los derivados de biperidina 8a (véase Gao, Y. et al., J. Med. Chem., 2007, 50, 3814-3824, incorporado aquí como referencia), 8b, 9a y 9b con rendimientos de moderados a buenos. Se realizaron la introducción del flúor y la separación simultánea del grupo protector BOC a través de reacciones de diazotación utilizando HF al 70 % en piridina para proporcionar los derivados de amina base libre 10a, 10b, 11a y 11b, respectivamente. Por último, se prepararon las sales de fumarato de las respectivas aminas y se recristalizaron en MeOH/éter para proporcionar los análogos de epibatidina como las sales de fumarato 12a, 12b, 13a, y 13b, respectivamente.

Esquema 2



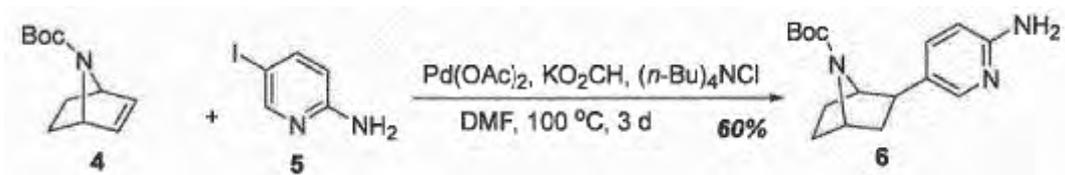
Reactivos y condiciones para el esquema 2: (a) Pd(OAc)<sub>2</sub>, KO<sub>2</sub>CH, (n-BU)<sub>4</sub>NCl, DMF, 100 °C, 3 días, (b) Br<sub>2</sub>, AcOH, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C a temperatura ambiente durante la noche (c) Pd(OAc)<sub>2</sub>, P(o-tolil)<sub>3</sub>, ácido piridinil-borónico sustituido, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DME, H<sub>2</sub>O, 80 °C, 5 h (d) HF al 70 % en piridina, NaNO<sub>2</sub> (e) ácido fumárico (1,3 equivalentes), MeOH/Et<sub>2</sub>O

#### Procedimiento experimental

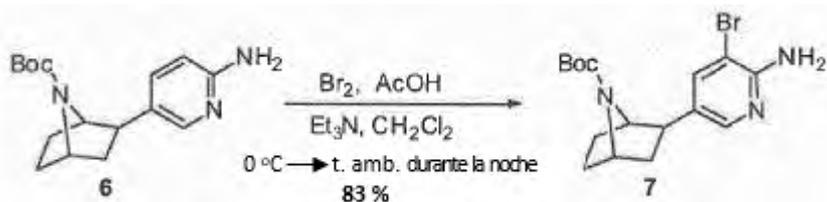


#### Preparación de 2-amino-5-yodopiridina (5)

- 10 A una solución de 2-aminopiridina (10,2 g, 10,8 mol) en ácido acético glacial (65 ml) y agua (13 ml), se añadieron ácido peryódico (4,92 g, 21,6 mol) y yodo (11,0 g, 43,2 mol). Se trató la mezcla con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1,9 ml) gota a gota y se agitó a 80 °C durante 4 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se diluyó con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. La solución se alcalinizó con NH<sub>4</sub>OH a pH 8-9 y se extrajo con éter (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía rápida a través de una columna ISCO (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo/hexano, 20/80 a 40/60) para dar el compuesto 5 esperado (15 g, 63 %) como un sólido amarillo.
- 15

7-*tert*-Butoxicarbonil-2-*exo*-(2'-amino-5'-piridinil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (6)

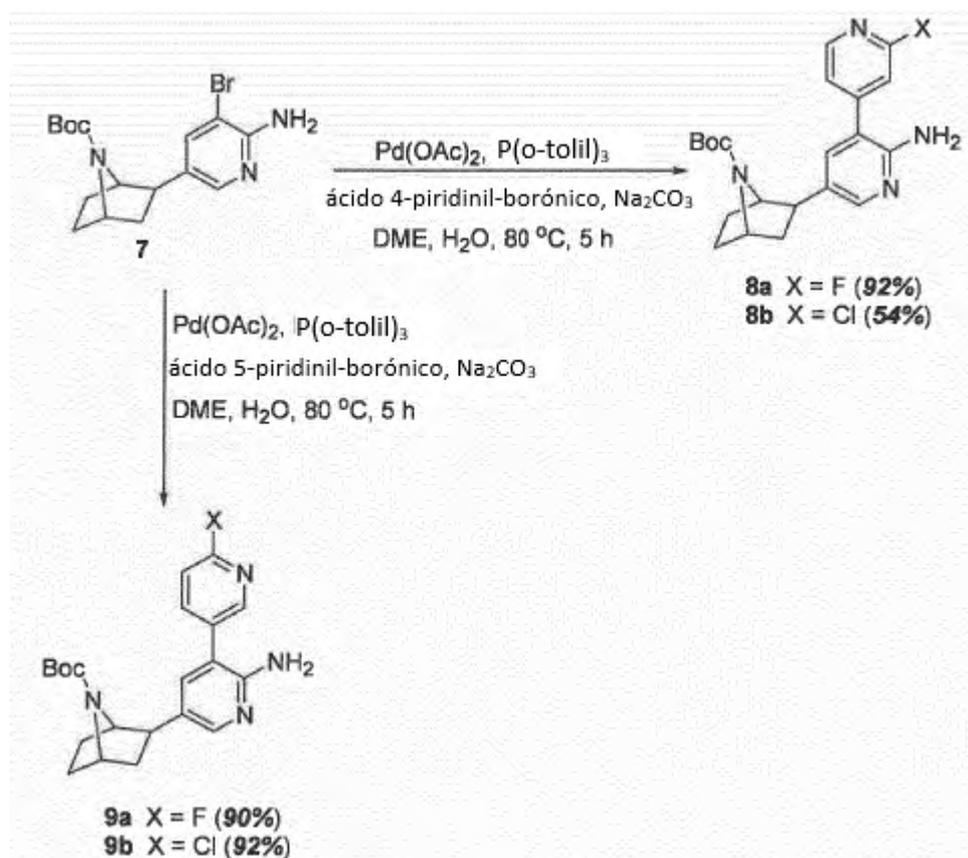
El azabicyclo intermedio 6 se preparó a través de una reacción de acoplamiento cruzado de Heck como se ha publicado (véase Carroll, FI et al., J. Med. Chem., 2001, 44, 2229-2237, incorporado aquí como referencia).



5

7-*tert*-Butoxicarbonil-2-*exo*-(2'-amino-3'-bromo-5'-piridinil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (7)

Se realizó la bromación de 6 utilizando bromo en ácido acético como se publicó previamente para proporcionar el intermedio bromado 7 (véase Carroll, F. I. et al., J. Med. Chem., 2001, 44, 4039-4041, incorporado aquí como referencia).



10

Procedimiento general para la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki (compuestos 8a, 8b, 9a y 9b).

A un recipiente de reacción resellable, en atmósfera de nitrógeno, se añadieron 1,0 equivalentes del derivado bromado 7, Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,1 equivalentes), P(*o*-tolil)<sub>3</sub> (0,2 equivalentes), carbonato de sodio (2,0 equivalentes) y el respectivo ácido piridinil-borónico (1,6 equivalentes), DME (6 mL) y agua (0,7 mL). Se desgasificó la mezcla mediante burbujeo de nitrógeno y se calentó a 80 °C durante 5 h. Se enfrió la mezcla, se vertió sobre 20 mL de una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron

15

sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron a través de Celita y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía rápida (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 50/1 a 10/1).

7-*terc*-Butoxicarbonil-2-*exo*-[2'-amino-3'-(2-fluoropiridin-4-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (8a)

- 5 Los reactivos fueron el compuesto 7 y ácido 2-fluoropiridin-4-borónico. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,4 (br s, 9H), 1,52-1,59 (m, 2H), 1,82-1,84 (m, 3H), 1,94-1,98 (m, 1H), 2,79-2,84 (m, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,36 (br s, 1H), 4,77 (s, 2 NH), 7,06 (s, 1H), 7,34 (ddd, J = 1,6, 5,13, 8,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,0 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 5,16 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 385,3 (M+H)+.

7-*terc*-Butoxicarbonil-2-*exo*-[2'-amino-3'-(2-cloropiridin-4-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (8b)

- 10 Los reactivos fueron el compuesto 7 y ácido 2-cloropiridin-4-borónico. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,41 (br s, 9H), 1,49-1,61 (m, 2H), 1,77-1,83 (m, 3H), 1,94-2,00 (m, 1H), 2,78-2,83 (m, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,36 (br s, 1H), 4,54 (s, 2 NH), 7,37 (dd, J = 1,4, 5,13 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,22 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 8,0 (d, J = 2,22 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 5,10 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 28,3 (3 C), 28,8, 29,7, 40,5, 44,8, 55,9, 62,1, 79,6, 117,4, 122,0, 123,8, 132,4, 136,5, 147,8, 149,6, 150,2, 152,4, 153,8, 154,9; MS (ESI) m/z 401,3 (M+H)+.

7-*terc*-Butoxicarbonil-2-*exo*-[2'-amino-3'-(6-fluoropiridin-3-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (9a)

- 15 Los reactivos fueron el compuesto 7 y ácido 5-fluoropiridin-4-borónico. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,39 (br s, 9H), 1,51-1,59 (m, 2H), 1,81-1,85 (m, 3H), 1,94-2,00 (m, 1H), 2,79-2,84 (m, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,35 (br s, 1H), 4,70 (s, 2 NH), 7,02 (dd, J = 2,9, 8,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 2,25 Hz, 1H), 7,91 (ddd, J = 2,5, 8,4, 16 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 2,25 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 28,2 (3C), 28,8, 29,7, 40,3, 44,8, 55,9, 62,1, 79,5, 109,5, 116,8, 132,0, 136,9, 141,5, 146,8, 147,5, 154,6, 154,9, 161,3, 164,5; MS (ESI) m/z 385,5 (M+H)+.

20 7-*terc*-Butoxicarbonil-2-*exo*-[2'-amino-3'-(6-cloropiridin-3-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (9b)

- 25 Los reactivos fueron el compuesto 7 y ácido 5-cloropiridin-4-borónico. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,31 (br s, 9H), 1,43-1,50 (m, 2H), 1,72-1,76 (m, 3H), 1,85-1,92 (m, 1H), 2,70-2,74 (m, 1H), 4,06 (s, 1H), 4,26 (br s, 1H), 4,60 (s, 2 NH), 7,25 (d, J = 2,25 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 2,5, 8,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 2,2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 28,3 (3C), 28,8, 29,7, 40,3, 44,8, 55,9, 62,1, 79,5, 116,7, 124,2, 132,2, 133,1, 136,9, 139,0, 147,0, 149,5, 150,6, 154,4, 155,0; MS (ESI) m/z 401,5 (M+H)+.

Procedimiento general para la diazotación y separación simultánea del grupo protector Boc (compuestos 10a, 10b, 11a y 11b).

- 30 Se agitó a 0 °C durante 30 min, una solución del derivado amino correspondiente (8a, 8b, 9a o 9b) en HF al 70 % en piridina (1,5 mL) en un recipiente de reacción de plástico. Se añadió entonces nitrito de sodio (10 equivalentes) en pequeñas porciones y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se vertió la mezcla sobre una solución de NH<sub>4</sub>OH/H<sub>2</sub>O 1:1 (40 mL) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron a través de Celita y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía rápida utilizando CHCl<sub>3</sub>/MeOH (10:1).

2-*exo*-[2'-Fluoro-3'-(2-fluoropiridin-4-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (10a)

- 35 Obtenido con un rendimiento del 70 % como un aceite incoloro, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,56-1,68 (m, 6H), 1,92-1,98 (dd, J = 9,1, 11,2 Hz, 1H), 2,81-2,86 (m, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,83 (br s 1H), 7,17 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,43 (ddd, J = 1,6, 4,9, 6,9 Hz, 1H), 8,15-8,19 (m, 2H), 8,23 (d, J = 5,3 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 30,4, 31,5, 40,7, 44,2, 56,4, 62,9, 109,0, 119,4, 121,1, 139,6, 141,5, 147,5, 157,1, 160,3, 162,6, 162,7; MS (ESI) m/z 288,3 (M+H)+.

2-*exo*-[2'-Fluoro-3'-(2-cloropiridin-4-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (10b)

- 40 Obtenido con un rendimiento del 87 % como un aceite incoloro, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,54-1,67 (m, 6H), 1,92-1,98 (dd, J = 9,1, 11,2 Hz, 1H), 2,81-2,86 (m, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,83 (br s 1H), 7,46 (dd, J = 1,2, 5,2 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,12 a 8,15 (m, 2H), 8,47 (d, J = 5,2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 30,4, 31,6, 40,7, 44,3, 56,4, 62,9, 119,2, 122,1, 139,6, 141,5, 145,1, 147,2, 149,9, 152,1, 157,1, 160,3; MS (ESI) m/z 304,3 (M+H)+.

2-*exo*-[2'-Fluoro-3'-(6-fluoropiridin-3-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (11a)

- 45 Obtenido con un rendimiento del 66 % como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,54-1,70 (m, 6H), 1,92-1,99 (dd, J = 9,0, 11,2 Hz, 1H), 2,82-2,87 (m, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,83 (br s 1H), 7,04 (dd, J = 3,0, 8,4 Hz, 1H), 7,99-8,09 (m, 2H), 8,14 (br s, 1H), 8,42 (d, J = 0,8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 30,3, 31,5, 40,6, 44,3, 56,4, 62,9, 109,3, 118,5, 139,5, 141,3, 145,8, 147,5, 157,3, 160,4, 161,7, 164,9; MS (ESI) m/z 288,3 (M+H)+.

2-*exo*-[2'-Fluoro-3'-(6-cloropiridin-3-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo [2.2.1]heptano (11b)

- 50 Obtenido con un rendimiento del 62 % como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,54-1,71 (m, 6H), 1,92-1,98 (dd, J = 9,1, 11,2 Hz, 1H), 2,81-2,86 (m, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,81 (br s 1H), 7,42 (dd, J = 0,6, 8,3 Hz, 1H),

7,88 (ddd, J = 0,8, 4,1, 8,3 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 2,4, 9,6 Hz, 1H), 8,15 (br s, 1H), 8,58 (br s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 30,4, 31,5, 40,6, 44,3, 56,4, 62,9, 118,5, 124,1, 129,2, 139,5, 141,3, 146,1, 149,2, 151,2, 157,3, 160,5; MS (ESI) m/z 304,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Procedimiento general para la formación de la sal fumarato (Análogos 12a, 12b, 13a y 13b).

- 5 Una solución de la amina respectiva (10a, 10b, 11a o 11b) en éter (3 mL) en un vial, se trató con 1,3 equivalentes de ácido fumárico (0,65 M) en MeOH y se dejó en reposo en un refrigerador durante la noche. Se eliminó entonces el exceso de éter a presión reducida y la sal residual se volvió a disolver en una cantidad mínima de MeOH. Las sales de fumarato se recrystalizaron en MeOH utilizando éter dietílico.

Fumarato de 2'-fluoro-3'-(2"-fluoro-4"-piridinil)descloroepibatidina (12a)

- 10 Obtenido con un rendimiento del 55 % como un sólido blanco cristalino después de recrystalización: punto de fusión 203-205 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,87-2,20 (m, 5H), 2,45-2,50 (dd, J=9,3, 13,2 Hz, 1H), 3,50-3,53 (m, 1H), 4,34-4,35 (br s, 1H), 4,56 (d, J=3,9 Hz, 1H), 6,64 (s, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,61-7,63 (m, 1H), 8,21 (dd, J=2,4, 9,3 Hz, 1H), 8,28 (d, J=1,0 Hz, 1H), 8,32 (d, J=5,3 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 25,8, 27,8, 36,5, 42,2, 59,0, 62,8, 109,4, 121,6, 135,0, 136,5, 140,1, 147,2, 147,8, 158,3, 160,2, 163,4, 165,3, 170,2; MS (ESI) m/z 288,3 [(M-fumárico)<sup>+</sup>, M = C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>,C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>]; Anal, (C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>P<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) C, H, N.

Fumarato de 2'-fluoro-3'-(2"-cloro-4"-piridinil)descloroepibatidina (12b)

- 20 Obtenido con un rendimiento del 42 % como un sólido blanco cristalino después de recrystalización: punto de fusión 193-194 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,87-2,21 (m, 5H), 2,45-2,50 (dd, J=9,2, 13,2 Hz, 1H), 3,50-3,53 (m, 1H), 4,34-4,35 (br s, 1H), 4,56 (d, J=3,9 Hz, 1H), 6,63 (s, 2H), 7,67 (dd, J=1,4, 9,3 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,21 (dd, J=2,4, 9,3 Hz, 1H), 8,28 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,48 (d, J=4,9 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 25,7, 27,8, 36,5, 42,2, 59,0, 62,9, 119,4, 122,7, 135,0, 136,6, 140,1, 145,4, 147,3, 149,9, 151,8, 158,3, 160,3, 170,1; MS (ESI) m/z 304,0 [(M-fumárico)<sup>+</sup>, M = C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>ClFN<sub>3</sub>,C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>]; Anal, (C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>,0,25H<sub>2</sub>O) C, H, N.

Hemifumarato de 2'-fluoro-3'-(2"-fluoro-5"-piridinil)descloroepibatidina (13a)

- 25 Obtenido con un rendimiento del 33 % como un sólido blanco cristalino después de recrystalización: punto de fusión 197-199 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,81-2,15 (m, 5H), 2,38-2,43 (dd, J=9,3, 13,2 Hz, 1H), 3,42-3,46 (m, 1H), 4,43 (br s, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,21 (dd, J=2,4, 8,3 Hz 1H), 8,14 (dd, J=2,4, 8,2 Hz, 1H), 8,21-8,25 (m, 2H), 8,48 (br s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 27,5, 29,5, 38,3, 43,8, 59,9, 64,1, 111,0, 120,5, 129,6, 137,0, 138,4, 141,4, 143,8, 147,2, 148,8, 159,7, 161,6, 164,1, 166,0, 174,0; MS (ESI) m/z 288,3 [(M-fumárico)<sup>+</sup>, M = C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>,0,5C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>]; Anal, (C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) C, H, N.

- 30 Fumarato de 2'-fluoro-3'-(2"-cloro-5"-piridinil)descloroepibatidina (13b)

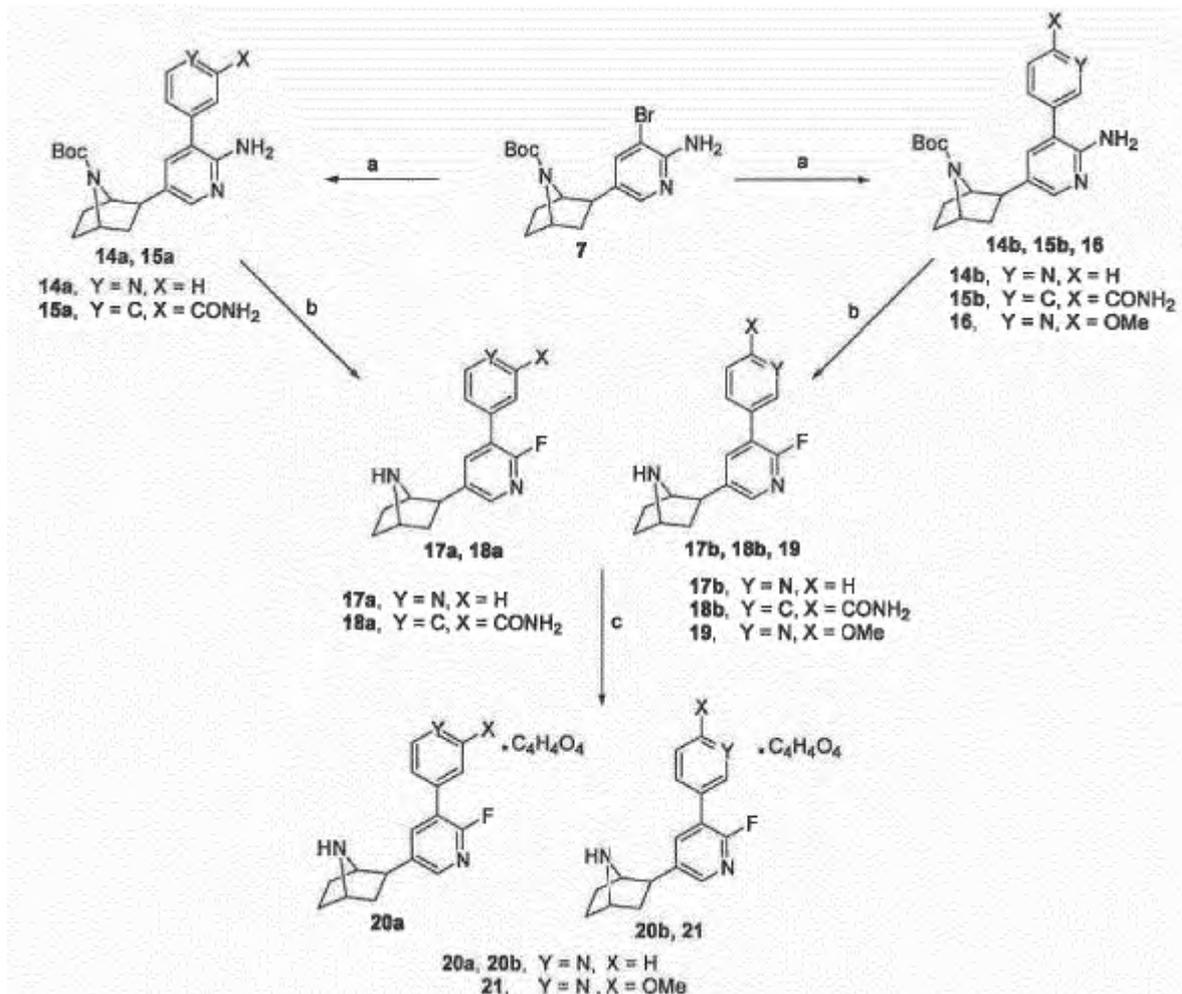
- 35 Obtenido con un rendimiento del 55 % como un sólido blanco cristalino después de recrystalización: punto de fusión 194-195 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,89-2,20 (m, 5H), 2,45-2,49 (dd, J=9,2, 13,2 Hz, 1H), 3,49-3,52 (dd, J=3,5, 9,5 Hz, 1H), 4,34 (br s, 1H), 4,56 (d, J=3,5 Hz, 1H), 6,63 (s, 2H), 7,60 (d, J=8,5 Hz, 1H), 8,09-8,15 (m, 2H), 8,23 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,64 (br s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 27,1, 29,1, 37,8, 43,5, 60,3, 64,2, 120,4, 125,8, 130,6, 136,3, 137,8, 141,3, 147,4, 150,6, 152,6, 159,8, 161,7, 171,5; MS (ESI) m/z 304,5 [(M-fumárico)<sup>+</sup>, M = C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>ClFN<sub>3</sub>,C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>]; Anal, (C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) C, H, N.

Ejemplo 2

Síntesis de análogos de 2'-(sustituida con piridinilo y metoxipiridinilo)epibatidina

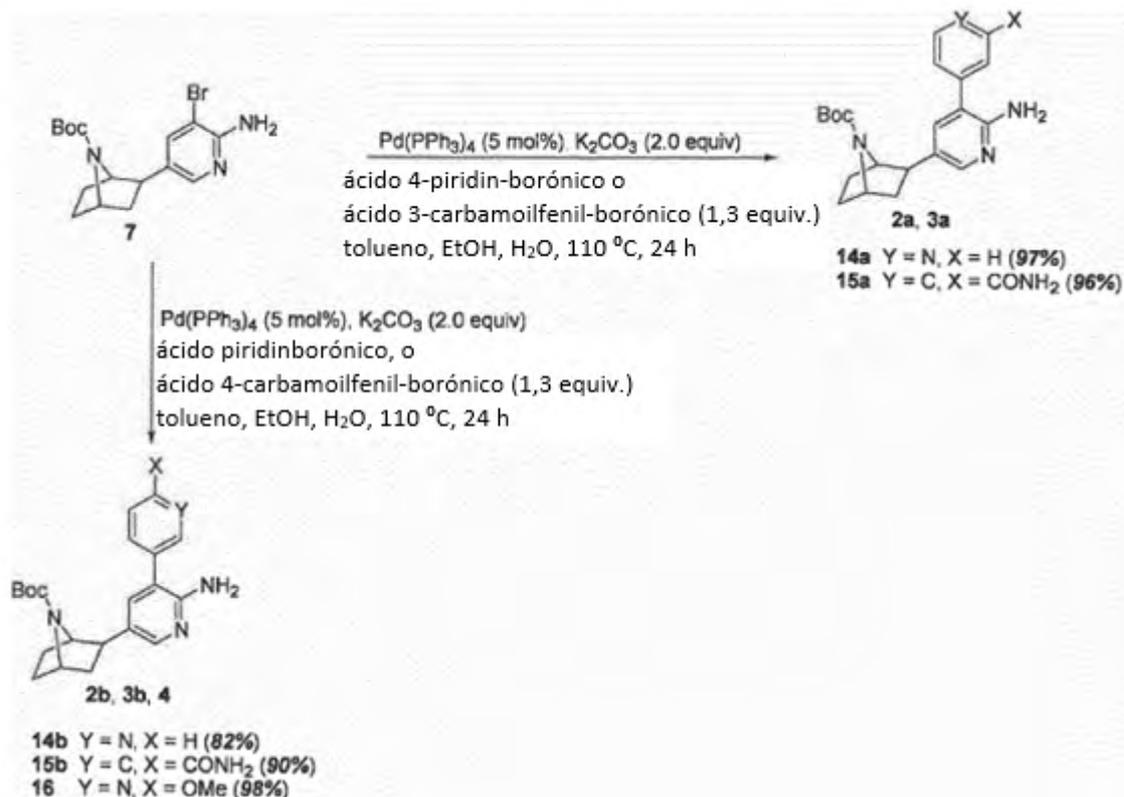
- 40 Estos ejemplos de procedimientos se refieren a la síntesis de sales fumarato de análogos, que contienen la sustitución con anillo de piridinilo y la sustitución con anillo de 2-metoxi-piridinilo. Se preparó el intermedio bromado, 7, (7-*terc*-butoxicarbonil-2-*exo*-(2'-amino-3'-bromo-5'-piridinil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano) como se ha descrito anteriormente en el ejemplo 1 y las referencias del mismo. El esquema 3 describe la ruta para los análogos expuestos en este ejemplo. Las reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki del intermedio bromado 7 con los respectivos ácidos piridinil-borónicos, en presencia de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como catalizador, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como la base y tolueno
- 45 (15 mL), etanol (1,5 mL) y agua (1,5 mL) como disolventes, calentando a reflujo durante 24 h en un tubo sellado, proporcionaron los productos de acoplamiento cruzado (14a, 14b, 15a, 15b y 16) con buenos rendimientos. Las reacciones de diazotación utilizando HF al 70 % en piridina convirtieron con éxito la amina en un grupo fluoro con la separación simultánea del grupo BOC en el caso de los análogos de piridinilo y 2-metoxipiridinilo proporcionando los derivados de amina base libre (17a, 17b, 18a, 18b, y 19) con buenos rendimientos. Se prepararon las sales de fumarato de las respectivas aminas y se recrystalizaron en MeOH/éter para proporcionar los análogos de epibatidina
- 50 como las sales de fumarato 20a, 20b y 21, respectivamente.

Esquema 3



Reactivos y condiciones para el esquema 3: (a) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, RB(OH)<sub>2</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, tolueno, EtOH, H<sub>2</sub>O, reflujo, 24 h (b) HF al 70 % en piridina, NaNO<sub>2</sub> (c) ácido fumárico (1,3 equivalentes), MeOH/Et<sub>2</sub>O

## Procedimiento experimental



## Procedimiento general para la síntesis de 14a, 14b, 15a, 15b y 16

Se añadieron a un recipiente de reacción resellable en atmósfera de nitrógeno, 1,0 equivalentes del compuesto 7,  $\text{Pd(PPh}_3)_4$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,0 equivalentes) y el correspondiente ácido borónico (1,3 equivalentes), tolueno (12 mL), etanol (1,5 mL) y agua (1,5 mL). Se desgasificó la mezcla mediante burbujeo de nitrógeno y se calentó a  $110^\circ\text{C}$ . Después de 24 h, se enfrió la mezcla, se vertió sobre 30 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron a través de Celita y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía rápida utilizando hexano/isopropanol (80/20 a 25/75) en el caso de los análogos de piridina (14a y 14b) o  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (30/1 a 10/1) en el caso de análogos de carbamoil-piridina y metoxi-piridina (15a, 15b, y 16).

7-*tert*-Butoxicarbonil-2-*exo*-[2'-amino-3'-(piridin-4-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (14a)

Los reactivos fueron compuesto 7 y ácido piridin-4-borónico,  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,39 (br s, 9H), 1,44-1,59 (m, 2H), 1,81-1,84 (m, 3H), 1,93-2,00 (m, 1H), 2,79-2,84 (dd,  $J=3,8, 5,0$  Hz, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,36 (br s, 1H), 4,67 (s, 2 NH), 7,39-7,43 (m, 3H), 7,99 (d,  $J=2,3$  Hz, 1H), 8,66 (dd,  $J=6,0, 1,5$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 28,3 (3C), 40,4, 44,8, 55,8, 62,1, 79,5, 118,7, 123,4, 132,2, 136,5, 146,4, 147,2, 150,5, 153,9, 154,9; MS (ESI)  $m/z$  367,6 (M+H)<sup>+</sup>.

7-*tert*-Butoxicarbonil-2-*exo*-[2'-amino-3'-(piridin-3-il)-5'-piridinil]azabicyclo[2.2.1]heptano (14b)

Los reactivos fueron compuesto 7 y ácido piridin-3-borónico,  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,41 (br s, 9H), 1,48-1,61 (m, 2H), 1,75-1,86 (m, 3H), 1,96-2,04 (m, 1H), 2,79-2,83 (dd,  $J=3,8, 5,0$  Hz, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,35 (br s, 1H), 4,66 (s, 2 NH), 7,34 (d,  $J=2,5$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J=4,9$  Hz, 1H), 7,80 (dt,  $J=7,9, 1,9$  Hz, 1H), 7,96 (d,  $J=2,2$  Hz, 1H), 8,59 (dd,  $J=4,9, 1,6$  Hz, 1H), 8,69 (d,  $J=1,8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  28,3 (3C), 28,8, 29,7, 40,3, 44,9, 55,9, 62,2, 79,5, 118,0, 123,6, 132,1, 134,1, 136,2, 136,9, 146,6, 148,9, 149,7, 154,5, 154,9; MS (ESI)  $m/z$  367,6 (M+H)<sup>+</sup>.

7-*tert*-Butoxicarbonil-2-*exo*-[2'-amino-3'-(3-aminocarbonilfenil)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (15a)

Los reactivos fueron compuesto 7 y ácido 3-carbamoilfenilborónico.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,37 (br s, 9H), 1,49-1,59 (m, 2H), 1,74-1,88 (m, 3H), 1,90-1,97 (m, 1H), 2,91-2,96 (dd,  $J=4,0, 4,7$  Hz, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,33 (br s, 1H), 7,40 (d,  $J=2,3$  Hz, 1H), 7,56 (t,  $J=7,6$  Hz, 1H), 7,65 (dt,  $J=7,8, 1,5$  Hz, 1H), 7,86 (d,  $J=2,2$  Hz, 1H), 7,91 (dt,  $J=7,6, 1,6$  Hz, 1H), 7,96 (t,  $J=1,5$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  28,6 (3C), 29,8, 30,5, 40,9, 45,9, 57,2, 63,6, 66,9, 81,2, 122,8, 128,4, 129,1, 130,4, 132,7, 133,2, 136,0, 138,8, 139,8, 145,9, 156,2, 156,4, 172,0; MS (ESI)  $m/z$  409,6 (M+H)<sup>+</sup>.

## 7-tert-Butoxicarbonil-2-exo-[2'-amino-3'-(4-aminocarbonilfenil)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (15b)

Los reactivos fueron compuesto 7 y ácido 4-carbamoilfenilborónico, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,38 (br s, 9H), 1,51-1,58 (m, 2H), 1,81-1,86 (m, 3H), 1,93-2,03 (m, 1H), 2,78-2,83 (dd, J=3,8, 4,9 Hz, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,35 (br s, 1H), 4,6 (s, 2NH), 6,32-6,44 (br s, H, 2H), 7,37 (d, J=2,3, Hz, 1H), 7,53 (dt, J=8,4, 1,9 Hz, 2H), 7,92 (td, J=8,4, 1,7 Hz, 2H), 7,95 (d, J=2,3 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 28,4 (3C), 29,0, 29,9, 40,4, 45,1, 56,0, 60,5, 62,3, 79,7, 120,6, 128,3, 129,0, 132,1, 132,9, 136,8, 142,1, 146,3, 154,4, 155,1, 169,3; MS (ESI) m/z 409,6 (M+H)+,

## 7-terc-Butoxicarbonil-2-exo-[2'-amino-3'-(6-metoxipiridin-3-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (16)

Los reactivos fueron compuesto 7 y ácido 2-metoxi-5-piridinborónico, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,39 (br s, 9H), 1,50-1,59 (m, 2H), 1,76-1,88 (m, 3H), 1,91-1,98 (m, 1H), 2,77-2,81 (dd, J=3,7, 5,0 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,16 (s, 1H), 4,34 (br s, 1H), 4,78 (s, 2 NH), 6,79 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,65 (dd, J=8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J=2,3 Hz, 1H) 8,22 (d, J=2,3 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 28,1 (3C), 28,4, 28,6, 40,1, 44,8, 53,3, 55,3, 62,1, 79,3, 110,8, 118,1, 126,9, 128,4, 131,8, 136,7, 138,9, 145,8, 146,6, 154,8, 163,5; MS (ESI) m/z 397,5 (M+H)+,

Procedimiento general para la diazotación y separación simultánea del grupo protector Boc (compuestos 17a, 17b, 18a, 18b y 19).

Se agitó a 0 °C durante 30 min una solución del derivado amino respectivo (14a, 14b, 15a, 15b o 16) en HF al 70 % en piridina (1,5 mL) en un recipiente de reacción de plástico. Se añadió entonces nitrito de sodio (10 equivalentes) en pequeñas porciones y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Después de 1 h, se vertió la mezcla sobre una solución acuosa de NH<sub>4</sub>OH/H<sub>2</sub>O 1:1 (40 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron a través de Celita y se concentraron a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía rápida utilizando CHCl<sub>3</sub>/MeOH (10:1).

## 2-exo-[2'-Fluoro-3'-(piridin-4-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (17a)

Obtenido con un rendimiento del 69 % como un aceite incoloro, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,50-1,78 (m, 6H), 2,01-2,08 (dd, J=9,0, 11,2 Hz, 1H), 3,02-3,07 (dd, J=8,7, 5,2 Hz, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,77 (br 1H), 7,70-7,73 (m, 2H), 8,13 (dd, J=2,4, 9,4 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,64 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,65 (d, J=1,5 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 30,0, 31,8, 41,1, 45,7, 57,9, 63,7, 121,2, 125,1, 141,3, 142,1, 144,2, 147,8, 148,0, 150,6, 158,6, 161,7; MS (ESI) m/z 270,2 (M+H)+.

## 2-exo-[2'-Fluoro-3'-(piridin-3-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (17b)

Obtenido con un rendimiento del 70 % como un aceite incoloro, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,49-1,79 (m, 6H), 2,01-2,08 (dd, J=9,1, 11,2 Hz, 1H), 3,02-3,07 (dd, J=3,3, 5,4 Hz, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,77 (br s 1H), 7,54 (dd, J=2,6, 7,8 Hz, 1H), 8,08-8,15 (m, 3H), 8,58-8,60 (d, 2H), 8,58 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 29,9, 31,8, 40,6, 41,1, 45,7, 57,8, 63,9, 121,1, 125,2, 138,4, 141,4, 142,0, 147,0, 149,9, 150,1, 158,7, 161,8; MS (ESI) m/z 270,3 (M+H)+.

## 2-exo-[2'-Fluoro-3'-(6-metoxipiridin-3-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (19)

Obtenido con un rendimiento del 73 % como un aceite incoloro, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,48-1,76 (m, 6H), 1,94-2,05 (m, 2H), 2,96-3,01 (dd, J=3,4, 5,5 Hz, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,77 (br s 1H), 6,83 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,88 (tt, J=0,7, 1,7, 8,7 Hz, 1H), 7,99 (dd, J=2,4, 9,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J=0,8 Hz, 1H), 8,34 (d, J=1,6 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 29,9, 31,7, 40,9, 45,7, 54,3, 57,7, 63,7, 111,7, 121,3, 124,5, 140,8, 141,6, 145,8, 147,9, 158,6, 161,8, 165,5; MS (ESI) m/z 300,3 (M+H)+,

## Ejemplo 3

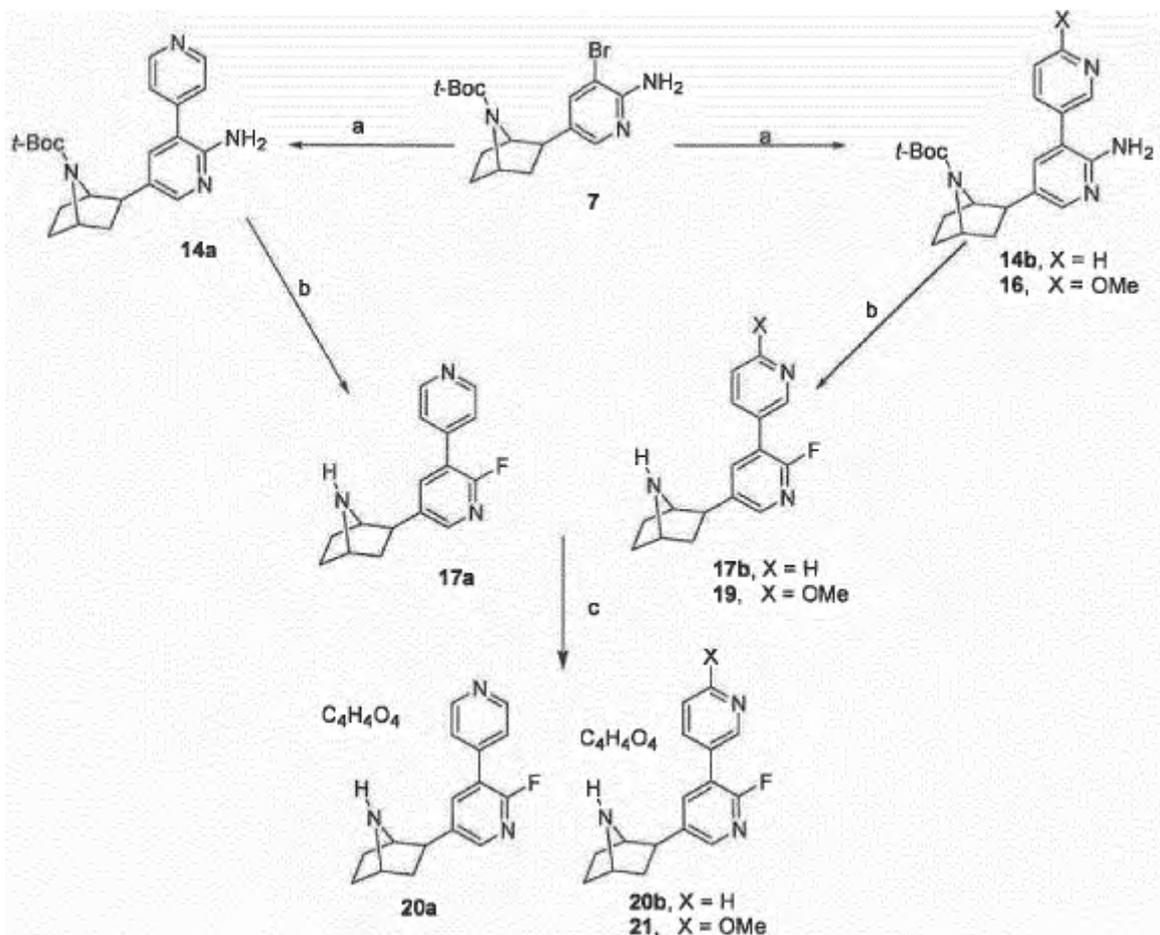
## 40 Síntesis de análogos de epibatidina - análogos sustituidos con piridinilo, metoxi-piridinilo y carbamoil-fenilo

Se llevó a cabo el acoplamiento cruzado de Heck de la monoolefina 4 con 2-amino-5-yodopiridina, 5, como se ha descrito en los ejemplos anteriores para proporcionar el intermedio 6 que se sometió posteriormente a bromación en la posición C-3 orto con respecto al grupo amino para proporcionar el compuesto 7 (7-terc-butoxicarbonil-2-exo-(2'-amino-3'-bromo-5'-piridinil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano). Para la síntesis de los análogos de piridinilo y metoxipiridinilo, se sometió el compuesto 7 a reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki con los respectivos ácidos piridinil-borónicos en presencia de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como catalizador, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como la base y tolueno (15 mL), etanol (1,5 mL) y agua (1,5 mL) como disolventes, como se muestra en el esquema 4 a continuación. Las reacciones se calentaron a reflujo durante 24 h en un tubo sellado para proporcionar los productos de acoplamiento cruzado con buenos rendimientos. Las reacciones de diazotación utilizando HF al 70 % en piridina convirtieron satisfactoriamente el grupo amino en un grupo fluoro con la eliminación simultánea del grupo BOC. Las sales de fumarato de las respectivas aminas se prepararon y se recrystalizaron en MeOH/éter para proporcionar los análogos de epibatidina como las sales de fumarato 20a, 20b y 21, respectivamente, como se ha expuesto en el ejemplo 2 anterior.

En el caso de análogos de carbamoil-fenilo, el intermedio bromado 7, se sometió en primer lugar a una reacción de diazonio que convierte el grupo amino en un grupo fluoro, junto con la eliminación simultánea del grupo t-Boc para

proporcionar el intermedio amina. El acoplamiento cruzado de Suzuki del intermedio amina con los respectivos ácidos carbamoil-fenil-borónicos proporcionó los análogos amina 18a y 18b. Las sales hidrocioruro de las aminas se prepararon para proporcionar los análogos 22a y 22b.

Esquema 4



5

Reactivos y condiciones para el esquema 4: (a) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, ácido borónico, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, tolueno, EtOH, H<sub>2</sub>O, reflujo, 24 h (b) HF al 70 % en piridina, NaNO<sub>2</sub> (c) ácido fumárico (1,1 equivalentes), MeOH/Et<sub>2</sub>O

Procedimiento experimental.

Procedimiento general para la formación de sal fumarato (análogos 20a, 20b y 21)

- 10 Una solución de la amina respectiva (17a, 17b, o 19) en metanol (1 mL) en un vial se trató con 1,1 equivalentes de ácido fumárico (0,65 M) en MeOH y se dejó reposar durante la noche en un refrigerador. El exceso de éter se eliminó a presión reducida y la sal resultante se redisolvió en la cantidad mínima de MeOH. Las sales de fumarato se recrystalizaron en MeOH utilizando éter dietílico.

Fumarato de 2'-fluoro-3'-(4"-piridinil)descloroepibatidina (20a)

- 15 Punto de fusión 192-195 °C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,86-2,22 (m, 6H), 2,44-2,51 (dd, J=9,0, 11,0 Hz, 1H), 3,50-3,55 (m, 1H), 4,35 (br s, 1H), 4,56 (d, J=3,9 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,72-7,75 (m, 2H), 8,20 (dd, J=2,4, 9,0 Hz, 1H), 8,27 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,67 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 27,0, 29,0, 37,7, 43,4, 60,2, 64,1, 121,6, 125,1, 136,2, 137,6, 141,3, 147,8, 148,0, 150,7, 159,0, 162,2, 171,4; MS (ESI) m/z 270,1 [(M-fumárico)+, M = C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>,C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>]; Anal, (C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>,0,25H<sub>2</sub>O) C, H, N.

- 20 Hemifumarato de 2'-fluoro-3'-(3"-piridinil)descloroepibatidina (20b)

- Punto de fusión 155-159 °C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,86-2,22 (m, 6H), 2,44-2,51 (dd, J=9,0, 11,0 Hz, 1H), 3,49-3,54 (dd, J=3,0, 5,1 Hz, 1H), 4,35 (br s, 1H), 4,56 (d, J=3,9 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,56-7,60 (dd, J=2,3, 7,5 Hz, 1H), 8,12-8,16 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,61 (dd, J=1,4, 6,0 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 27,4, 29,4, 38,2, 43,8, 59,8, 64,0, 121,0, 125,4, 136,8, 138,2, 138,5, 141,4, 147,0, 147,2, 150,0, 159,1, 162,3, 171,5; MS (ESI) m/z 270,2 [(M-fumárico)+, M = C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>,0,5C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>]; Anal, (C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>,0,5H<sub>2</sub>O) C, H, N.

25

## Hemifumarato de 2'-fluoro-3'-(2''-metoxi-5''-piridinil)descloroepibatidina (21)

Punto de fusión 193-195 °C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,80-2,15 (m, 6H), 2,36-2,43 (dd, J=9,3, 13,2 Hz, 1H), 3,40-3,45 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 4,27 (br s, 1H), 4,42 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,91 (dd, J=0,7, 7,6 Hz 1H), 7,95 (dt, J=0,8, 2,4, 8,8 Hz, 1H), 8,06 (dd, J=1,9, 8,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,41 (br s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 27,4, 29,4, 38,3, 43,8, 54,3, 59,8, 64,0, 111,7, 124,2, 136,8, 138,1, 140,76, 145,8, 148,0, 159,1, 162,2, 165,7, 176,3; MS (ESI) m/z 300,5 [(M-fumárico)+, M = C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O,0,5C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>]; Anal. (C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>,0,25H<sub>2</sub>O) C, H, N.

## 2-exo-[2'-Fluoro-3'-(4-aminocarbonilfenil)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (18a)

Obtenido con un rendimiento del 78 % como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,53-1,72 (m, 5H), 1,91-1,98 (m, 3H), 2,82-2,86 (m, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,80 (s, 1H), 6,58 (br s, 2H), 7,62-7,65 (m, 2H), 7,89-7,92 (m, 2H), 8,01 (dd, J=2,4, 9,6 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 30,2, 40,5, 44,4, 56,4, 62,8, 122,2, 127,1, 129,0, 133,1, 137,8, 139,8, 140,8, 145,6, 160,5, 169,1; MS (ESI) m/z 312,6 (M+H)+,

## 2-exo-[2-Fluoro-3'-(3-aminocarbonilfenil)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (18b)

Obtenido con un rendimiento del 79 % como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,46-1,74 (m, 5H), 1,99-2,03 (m, 1H), 2,95-3,00 (m, 1H), 3,62 (s, 1H), 3,74 (s, 1H), 7,54 (t, J=7,8 Hz 1H), 7,77 (dt, J=1,2, 7,8 Hz, 1H), 7,91 (dt, J=1,1, 7,8 Hz, 1H), 8,01 (dd, J=2,3, 9,6 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,11 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 29,9, 31,8, 41,1, 45,7, 57,8, 63,7, 123,6, 128,7, 129,2, 130,0, 133,3, 132,9, 135,6, 141,4, 146,3, 158,6, 161,8, 171,7; MS (ESI) m/z 312,6 (M+H)+.

## Procedimiento general para la formación de sales hidrocioruro de los análogos de benzamida 22a y 22b

Se trató una solución de las benzamidas de amina (18a o 18b) en cloroformo en un vial, con 1,0 equivalentes de HCl en éter dietílico. El exceso de disolvente se eliminó a vacío y la sal se secó a vacío.

## Hidrocioruro de 2-exo-2-fluoro-3-(4'-benzamida)descloroepibatidina (22a)

Obtenido como un sólido blanco con un rendimiento del 99 %, Punto de fusión 202-206 °C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,91-2,20 (m, 5H), 2,46-2,54 (dd, J=3,8, 9,6 Hz, 1H), 3,51-3,56 (m, 1H), 4,35, (d, J=3,5 Hz, 1H), 4,60 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,77-7,74 (m, 2H), 7,99-8,02 (m, 2H), 8,10 (dd, J=2,4, 9,2 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 26,8, 28,9, 37,6, 43,3, 60,5, 64,3, 123,8, 129,1, 130,2, 135,0, 137,2, 138,3, 141,4, 146,4, 159,1, 162,3, 171,6; MS (ESI) m/z 312,4 [(M-HCl)+, M = C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O,HCl]; Anal. (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>ClFN<sub>3</sub>O,1,75H<sub>2</sub>O) C, H, N.

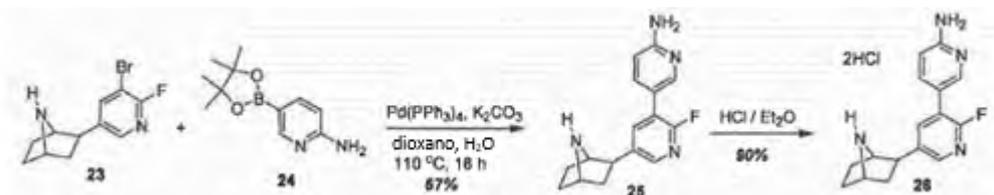
## Hidrocioruro de 2-exo-2-fluoro-3-(3'-benzamida)descloroepibatidina (22b)

Obtenido con un rendimiento del 99 % como un sólido blanco, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,99-2,24 (m, 5H), 2,45-2,53 (dd, J=3,8, 9,6 Hz, 1H), 3,51-3,56 (m, 1H), 4,36, (d, J=3,5 Hz, 1H), 4,60 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,59 (t, J=7,8 Hz 1H), 7,83 (dt, J=1,2, 7,8 Hz, 1H), 7,95 (dt, J=1,2, 7,8 Hz, 1H), 8,13-8,20 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 26,8, 28,9, 37,6, 43,3, 60,5, 64,3, 124,4, 128,8, 129,4, 130,0, 133,4, 135,4, 137,2, 141,4, 146,4, 159,1, 162,3, 171,7; MS (ESI) m/z 312,5 [(M-HCl)+, M = C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O,HCl], Anal. (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>ClFN<sub>3</sub>O,2,5H<sub>2</sub>O) C, H, N,

## Ejemplo 4. Síntesis de los análogos de epibatidina - análogos sustituidos con piridinilo, metoxi-piridinilo, y amino-piridinilo

En los ejemplos de procedimientos expuestos en este ejemplo, el intermedio bromado 7, se sometió en primer lugar a una reacción de diazonio/Sandmeyer utilizando HF en piridina para convertir el grupo amino en un grupo fluoro, junto con la separación simultánea del grupo t-Boc para proporcionar el intermedio 23. La síntesis del análogo de amino-piridinilo se logró a través de una reacción de acoplamiento cruzado de Miyaura entre el intermedio 23 y el éster borónico de 2-amino-piridin-5-pinacol, comercialmente disponible, 24 (esquema 5). El acoplamiento cruzado se llevó a cabo utilizando Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como el catalizador, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como la base, dioxano como el disolvente con cantidades catalíticas de agua y calentando a 110 °C en un tubo sellado durante la noche para proporcionar la diamina 25 con un rendimiento de 67 %. La diamina 25 se convirtió en la sal HCl 26 utilizando HCl en éter dietílico.

## Esquema 5

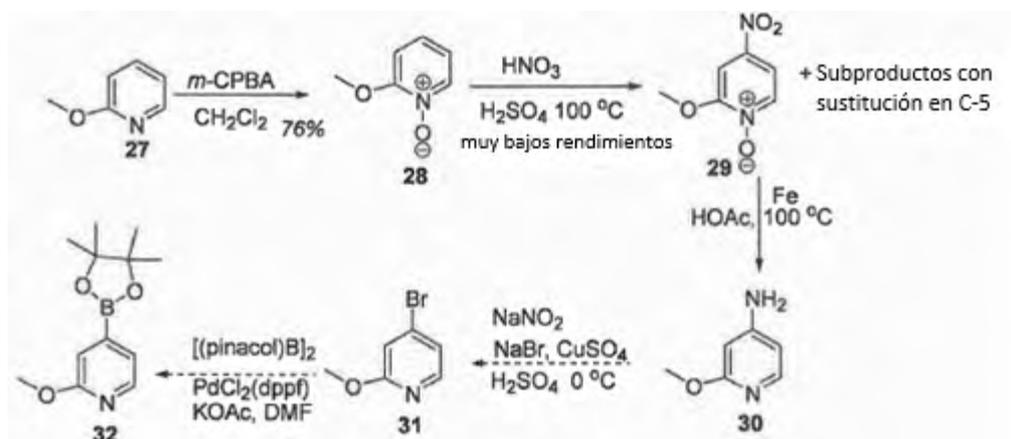


Hay dos rutas posibles para la preparación del éster borónico de 2-metoxipiridin-4-pinacol, 32, un compuesto conocido, como se muestra en los esquemas 6 (véase Fraley, ME et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 3537-3541, incorporado aquí como referencia) y 7 (véase Morgentin, R. et al., Tetrahedron, 2008, 64, 2772-2780,

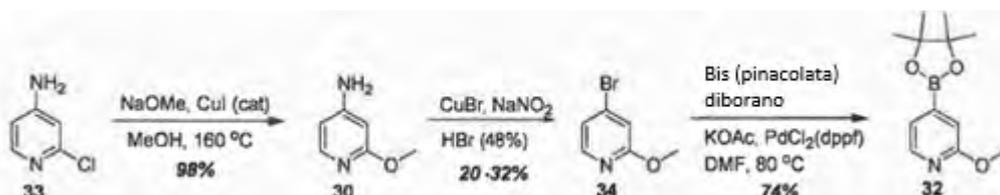
incorporado aquí como referencia). Se buscó la ruta alternativa para la síntesis de 4-amino-2-metoxipiridina, 30, (esquema 7) debido a los bajos rendimientos obtenidos en la etapa de nitración del esquema 6. El acoplamiento cruzado de 34 con bis(pinacolato)diborano en presencia de acetato de potasio como la base y PdCl<sub>2</sub>(dppf) como el catalizador y calentado en DMF a 80 °C durante la noche, proporcionó el éster borónico 32 con un rendimiento del 74 %.

5

Esquema 6

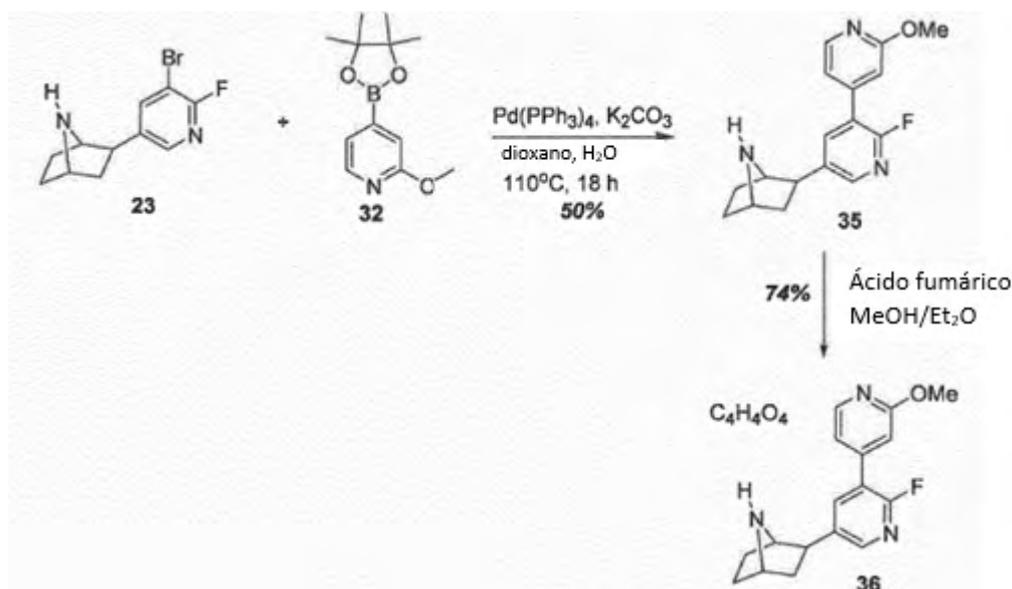


Esquema 7



10 El análogo 35 sustituido con metoxi se obtuvo a partir del acoplamiento cruzado de 23 y el éster borónico 32 con un rendimiento del 50 % (esquema 8 a continuación) con un rendimiento del 50 %. El análogo de amina 35 se convirtió en la sal fumarato 36, utilizando ácido fumárico en MeOH y se recrystalizó utilizando éter dietílico.

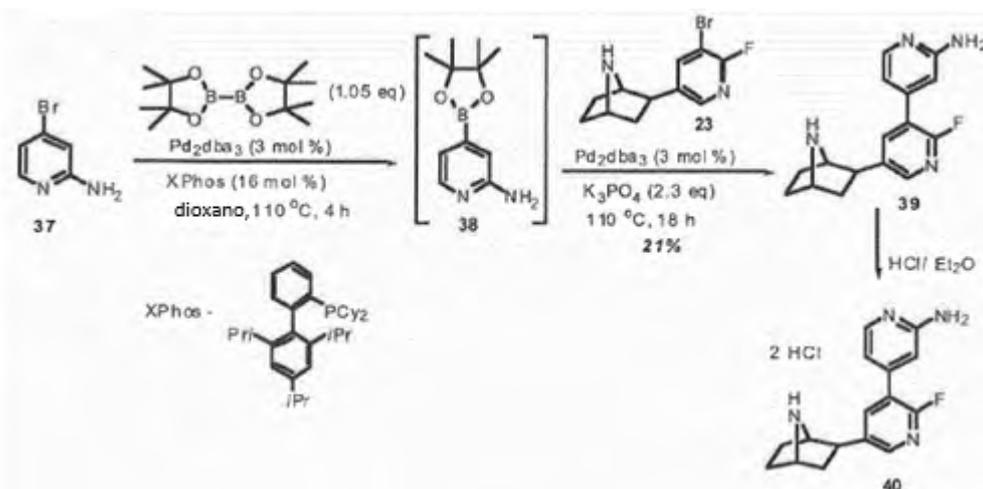
Esquema 8



15 Se investigaron varias condiciones diferentes para la síntesis del compuesto 38 y la síntesis satisfactoria incluyó un protocolo de reacción de "recipiente único" que combinó la borilación y la reacción de Suzuki-Miyaura utilizando ligando de Buchwald, Xphos (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-bifenilo) (véase Billingsley, K.L. et al., Angew. Chem. Int. Ed., 2007, 46, 5359-5363; Martin, T. et al, Org Lett, 2009, 11, 3690-3693, ambos incorporados aquí como

referencia). Siguiendo un protocolo similar a la referencia citada, se llevó a cabo la reacción de borilación mediante el acoplamiento cruzado de 2-amino-4-bromopiridina (37) comercialmente disponible y bis(pinacolato)diborano, XPhos, y Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> como catalizador. La reacción se calentó a 110 °C en dioxano en presencia de 3,0 equivalentes de KOAc y se monitorizó por TLC hasta que todo el material de partida se convirtió en el éster borónico después de 4 horas. El éster borónico se llevó a la siguiente etapa directamente mediante la adición del compuesto 23, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> como base y un 3 % en moles de Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> adicional. Se calentó la reacción a 110 °C durante 18 h adicionales para proporcionar el producto deseado 39 con un rendimiento del 21 % (esquema 9). La amina se convirtió en la sal hidrocioruro utilizando HCl en éter dietílico para obtener el compuesto 40 con un rendimiento cuantitativo.

Esquema 9



10

Procedimientos experimentales:

Procedimiento para las reacciones de diazotación/Sandmeyer y separación simultánea del grupo protector Boc (Compuesto 23).

Se agitó a 0 °C durante 30 min una solución del derivado amino respectivo 7, en HF al 70 % en piridina (1,5-3 mL) en un recipiente de reacción de plástico. Se añadió entonces nitrito de sodio (10 equivalentes) en pequeñas porciones y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se vertió la mezcla en una solución de NH<sub>4</sub>OH/H<sub>2</sub>O 1:1 (60 mL) y se extrajo con CHCl<sub>3</sub>. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron a través de Celita y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía rápida utilizando CHCl<sub>3</sub>/MeOH (10:1).

20 2-*exo*-[2'-Fluoro-3'-bromo-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano, (23)

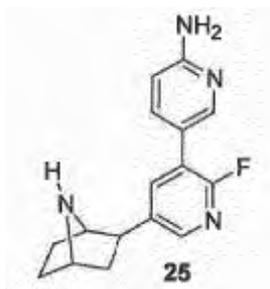
Obtenido con un rendimiento del 90 % como un aceite incoloro, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,47-1,68 (m, 6H), 1,96-2,03 (m, 2H), 2,92-2,96 (dd, J=3,4, 5,5 Hz, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,75 (br s 1H), 8,06 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,17 (dd, J=2,4, 8,8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 30,1, 31,8, 41,2, 45,5, 57,8, 63,6 105,0, 143,2, 145,9, 147,9, 157,9, 161,0; MS (ESI) m/z 271,2, 273,3 (M+H)<sup>+</sup>.

25 Procedimientos para la síntesis de los compuestos 25 y 35 sustituidos con amino y metoxi, y sus sales fumaratos 26 y 36.

A un recipiente de reacción a presión resellable, en atmósfera de nitrógeno, se añadieron 1,0 equivalentes de 2-*exo*-(2'-amino-3'-bromo)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 % en mol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 equivalentes), dioxano (10 mL), agua (0,80 mL), y el respectivo éster borónico (1,3 equivalentes). Se desgasificó la mezcla por medio de burbujeo de nitrógeno durante 40 min y se calentó a 110 °C durante 18 h. Después de enfriar, se eliminó el disolvente a presión reducida y se añadieron al residuo 20 mL de H<sub>2</sub>O. El producto orgánico se extrajo utilizando EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron a través de Celita y se eliminó el disolvente a vacío. Por purificación por cromatografía rápida utilizando MeOH/CHCl<sub>3</sub> se obtuvieron los productos deseados 25 y 35 como aceites incoloros con rendimientos de 67 % y 50 %, respectivamente.

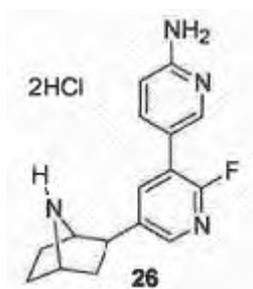
35

## 2'-Fluoro-3'-(2''-amino-5''-piridinil)descloroepibatidina (25)



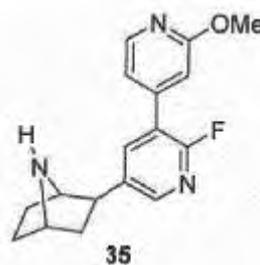
5  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,47-1,67 (m, 5H), 1,85-1,92 (m, 2H), 2,76-2,80 (dd,  $J=3,8, 5,0$  Hz, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,75 (d,  $J=2,7$  Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 6,53 (d,  $J=8,6$  Hz, 1H), 7,63 (dt,  $J=1,9, 8,6$  Hz, 1H), 7,87 (dd,  $J=2,3, 9,5$  Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,23 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  30,2, 31,4, 40,5, 44,5, 56,4, 62,8, 108,2, 120,2, 138,0, 138,7, 140,7, 144,2, 147,9, 157,5, 158,3, 160,6; MS (ESI)  $m/z$  285,7 (M+H) $^+$ .

## Hidrocloruro de 2'-fluoro-3'-(2''-amino-5''-piridinil)descloroepibatidina (26)



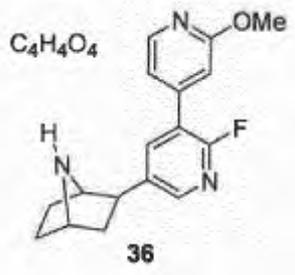
10 Una solución de la diamina 25 en cloroformo en un vial, se trató con una solución de 2,0 equivalentes de HCl en éter dietílico y se dejó en reposo a temperatura ambiente. El exceso de disolvente se separó por filtración y la sal obtenida se lavó con éter y se secó después para proporcionar un rendimiento del 90 % de la sal como un sólido blanco. Punto de fusión 202-205 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,88-2,24 (m, 5H), 2,44-2,52 (dd,  $J=3,8, 9,6$  Hz, 1H), 3,51-3,56 (dd,  $J=3,1, 5,5$  Hz, 1H), 4,37 (d,  $J=3,4$  Hz, 1H), 4,58 (d,  $J=2,7$  Hz, 1H), 7,11 (dd,  $J=1,9, 8,2$  Hz, 1H), 8,18-8,28 (m 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  26,8, 28,9, 37,6, 43,3, 60,5, 64,4, 114,7, 119,3, 120,4, 137,6, 140,6, 145,1, 147,2, 155,8, 158,9, 162,1; MS (ESI)  $m/z$  285,6 [(M-HCl) $^+$ , M =  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FN}_4, 2\text{HCl}$ ]; Anal, ( $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{FN}_4, 1,25\text{H}_2\text{O}$ ) C, H, N.

## 2-exo-[2'-Fluoro-3'-(2-metoxipiridin-4-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (35)



20  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,51-1,68 (m, 5H), 1,89-1,96 (dd, 3,8, 9,6 Hz, 1H), 1,98 (señal ancha 1H), 2,79-2,84 (dd,  $J=3,4, 5,5$  Hz, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,96 (s, 3 H), 6,96 (s, 1H), 7,07-7,10 (dt,  $J=5,3, 1,5$  Hz, 1H), 8,06 (dd,  $J=2,4, 9,6$  Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,21 (d,  $J=5,3$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  30,2, 31,4, 40,5, 44,3, 53,5, 56,4, 62,9, 110,5, 116,6, 139,6, 140,8, 144,6, 146,2, 146,4, 147,2, 160,5, 164,6; MS (ESI)  $m/z$  (300,4) (M+H) $^+$ .

## Fumarato de 2-fluoro-3-(2'-metoxi-4'-piridinil)descloroepibatidina (36)



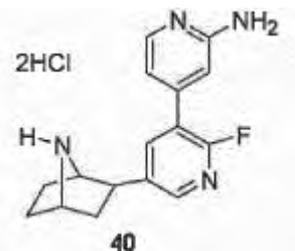
Una solución del compuesto 35 en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  en un vial, se trató con 1,2 equivalentes de ácido fumárico (0,65 M) en MeOH y se dejó el vial en reposo en un refrigerador durante la noche. A continuación, se separó a vacío el exceso de disolvente de la sal y después se volvió a disolver en una cantidad mínima de MeOH y la sal fumarato se recristalizó en MeOH utilizando éter dietílico. Punto de fusión 160-164 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,85-2,19 (m, 5H), 2,43-2,50 (dd,  $J=9,3, 13,2$  Hz, 1H), 3,48-3,53 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 4,34 (br s, 1H), 4,55 (s, 1H), 6,65 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,22 (dd,  $J=1,2, 4,1$  Hz 1H), 8,12 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H), 8,22-8,23 (m 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  26,9, 29,0, 37,7, 43,4, 54,2, 60,2, 64,1, 111,6, 117,9, 136,1, 137,5, 141,2, 147,5, 147,6, 148,3, 166,2, 171,1; MS (ESI)  $m/z$  300,3 [(M-fumárico) $^+$ , M =  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_4$ ]; Anal, ( $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_5$ ) C, H, N.

## 2-Fluoro-3-(2'-amino-4'-piridinil)descloroepibatidina (39)



Una solución de 2-amino-4-bromopiridina (1,16 mmol, 1,0 equivalentes), bispinacolata diborano (1,21 mmol, 1,05 equivalentes),  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (0,035 mmol, 3 % en moles), Xphos (0,185 mmol, 16 % en moles), y KOAc (2,77 mmol, 2,4 mmol) en dioxano, colocada en un recipiente a presión resellable, se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno durante 40 min y después se calentó a 110 °C durante 4 h. Una comprobación por TLC reveló que toda la bromopiridina se había convertido en el éster borónico. Se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente, y se añadieron a la reacción  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (2,89 mmol, 2,5 equivalentes), una solución del compuesto 23 (0,1 mmol, 0,87 equivalentes) en dioxano, un 3 % en moles de  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  adicional y  $\text{H}_2\text{O}$  (1 mL). Se desgasificó la mezcla durante 30 min y se calentó durante 18 h a 110 °C. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron a través de Celita y se eliminó el disolvente a vacío. Dos purificaciones del residuo por cromatografía rápida a través de una columna ISCO utilizando  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  (10:1) proporcionaron 60 mg (21 %) del compuesto 39 como un aceite incoloro.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,51-1,71 (m, 5H), 1,90-1,97 (m, 1H), 2,36 (br s, 1H), 2,80-2,85 (dd,  $J=3,8, 5,0$  Hz, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,81 (d,  $J=2,7$  Hz, 1H), 4,66 (br s, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,84 (d,  $J=5,3$  Hz, 1H), 8,02 (dd,  $J=2,3, 9,5$  Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,13 (d,  $J=5,7$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  30,2, 31,4, 40,5, 44,3, 56,5, 62,9, 108,1, 113,9, 139,4, 140,6, 143,7, 145,9, 148,5, 157,4, 158,8, 160,6; MS (ESI)  $m/z$  285,5 (M+H) $^+$ .

## Hidrocloreto de 2-fluoro-3-(2'-amino-4'-piridinil)descloroepibatidina (40)

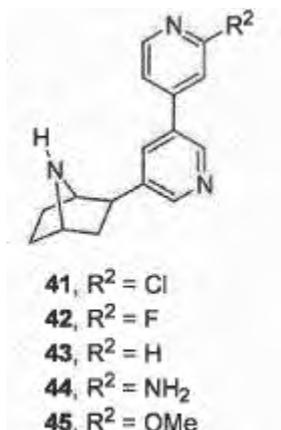


Preparado con protocolo similar al compuesto 36 para proporcionar un rendimiento del 90 % de la sal como un sólido blanco. Punto de fusión 205-208 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,83-2,28 (m, 5H), 2,46-2,53 (dd,  $J=3,8, 9,6$  Hz, 1H), 3,52-3,57 (dd,  $J=3,1, 5,5$  Hz, 1H), 4,37 (d,  $J=3,6$  Hz, 1H), 4,59 (d,  $J=2,7$  Hz, 1H), 7,02-7,05 (dd,  $J=1,6, 6,1$  Hz, 1H), 7,10 (s, 1H) 7,98 (d,  $J=6,1$  Hz, 1H) 8,16 (dd,  $J=2,3, 9,2$  Hz, 1H) 8,28 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  26,8,

28,9, 37,5, 43,3, 60,5, 64,2, 112,0, 113,8, 137,4, 141,3, 143,2, 148,0, 148,2, 158,8, 158,9, 162,1; MS (ESI) m/z 285,7 [(M-HCl)<sup>+</sup>, M = C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>4</sub>,2HCl]; Anal, (C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>) C, H, N.

Ejemplo 5: Síntesis de los análogos de epibatidina 41-45

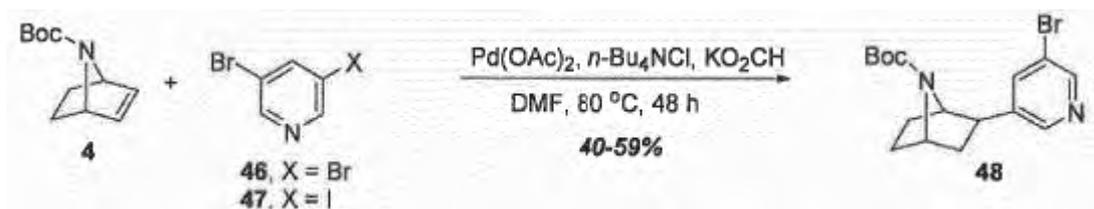
- 5 Los análogos sintetizados en los procedimientos de los ejemplos expuestos en esta sección difieren de los análogos expuestos en los ejemplos 1 a 4, en que el grupo fluoro en la posición C-2' está reemplazado con un hidrógeno.



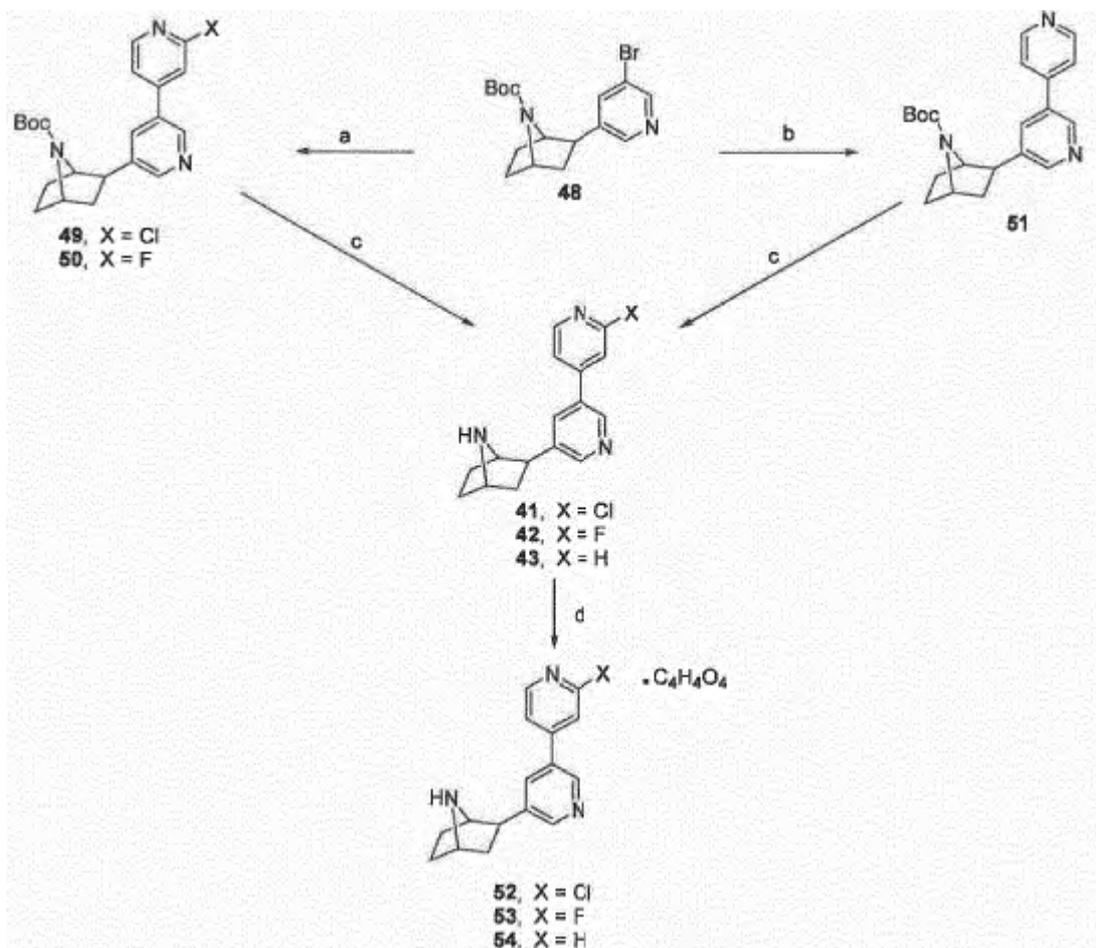
Síntesis de los análogos 41-43

- 10 La síntesis de los análogos de descloroepibatidina 41 a 43 se inició con el acoplamiento cruzado de Heck de 7-*tert*-butoxicarbonilazabicyclo[2.2.1]hepteno 4 y 3,5-dibromopiridina o 3-bromo-5-iodopiridina en presencia de PdO(OAc)<sub>2</sub>, *n*-Bu<sub>4</sub>NCl y formiato de potasio, se calentó en DMF a 100 °C durante 48 h para proporcionar 7-*tert*-butoxicarbonil-2-*exo*-(3'-bromo-5'-piridinil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano, 48 con rendimiento entre 40 % y 59 % (esquema 10). Para los análogos 41 y 42, el azabicyclo-heptano sustituido 48 se sometió a acoplamiento cruzado de Suzuki con los respectivos ácidos borónicos en presencia de PdO(OAc)<sub>2</sub> y P(*o*-tolil)<sub>3</sub> como el sistema catalítico, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como la base, DME como disolvente con una cantidad catalítica de agua y se calentó a 80 °C durante 5 h para proporcionar los derivados de biperidina 49 y 50 (esquema 11). En el caso del análogo 43, el acoplamiento cruzado de Suzuki del compuesto 48 con ácido 4-piridin-borónico en presencia de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base, calentado a reflujo en tolueno (15 mL), etanol (2 mL) y agua (2 mL) durante 24 h proporcionó el producto deseado 51 con un rendimiento del 55 %. La eliminación del Boc en los compuestos 49 a 51 se realizó utilizando TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar los análogos 41, 42 y 43 que se convirtieron después en las sales fumarato.

- 20 Esquema 10



Esquema 11



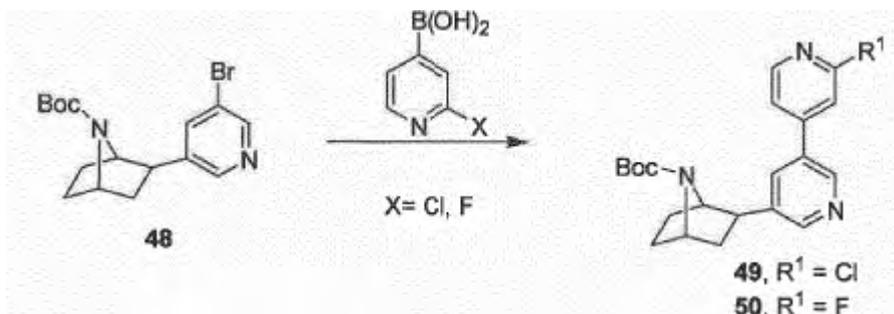
Reactivos y condiciones para el esquema 11: (a) Pd(OAc)<sub>2</sub>, P(o-tolil)<sub>3</sub>, RB(OH)<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DME, H<sub>2</sub>O, 80 °C, 5 h (b) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NB(OH)<sub>2</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, tolueno, EtOH, H<sub>2</sub>O, reflujo, 18 h (c) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temperatura ambiente, 3 h (d) ácido fumárico (1,3 equivalentes), MeOH/Et<sub>2</sub>O

#### Procedimiento experimental

##### 7-*tert*-Butoxicarbonil-2-*exo*-(3'-bromo-5'-piridinil)-7-azabicyclo [2.2.1]heptano (48)

Una solución de 7-*tert*-butoxicarbonilazabicyclo[2.2.1]hepteno (4) (2,16 g, 12,9 mmol, 1,0 equivalentes) en DMF (10 mL), 3,5-dibromopiridina (7,3 g, 25,8 mmol, 2,0 equivalentes), n-Bu<sub>4</sub>NCl (900 mg, 3,22 mmol, 25 % en moles) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (145 mg, 0,65 mmol, 5 % en moles) se puso en un recipiente a presión resellable, se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno durante 40 min y después se calentó a 80 °C. Después de 48 h, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de celita a un matraz que contenía una solución de NH<sub>4</sub>OH/H<sub>2</sub>O 1:1 (100 mL). El producto orgánico se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (3 x 100 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron a través de Celita y el disolvente se eliminó a vacío. Por purificación del residuo por cromatografía rápida a través de una columna ISCO se obtuvieron 1,82 g (40 %) del compuesto 48 como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,45 (br s, 9H), 1,49-1,61 (m, 2H), 1,81-1,85 (m, 3H), 1,97-2,04 (m, 1H), 2,86-2,91 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,39 (br s, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,42 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,49 (d, J=2,0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 28,2 (3C), 28,7, 29,6, 40,0, 45,2, 55,8, 61,6, 79,7, 120,7, 136,7, 142,8, 147,1, 148,6; MS (ESI) m/z 353,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Procedimiento general para la síntesis de 49 y 50.



A un recipiente de reacción resellable, en atmósfera de nitrógeno, se añadieron 1,0 equivalentes del compuesto 48, Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,1 equivalentes), P(o-tolil)<sub>3</sub> (0,2 equivalentes), carbonato de sodio (2,0 equivalentes) y el correspondiente ácido piridinil-borónico (1,6 equivalentes), DME (6 mL) y agua (0,7 mL). La mezcla se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno durante 40 min y se calentó a 80 °C durante 5 h. Se enfrió la mezcla, se vertió sobre 20 mL de una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron a través de Celita y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía rápida (EtOAc/hexano).

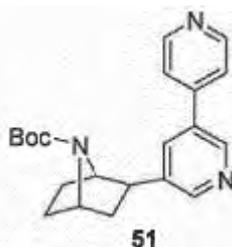
10 7-*tert*-Butoxicarbonil-2-*exo*-[3'-(2-cloropiridin-4-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (49)

Los reactivos fueron el compuesto 48 y ácido 2-cloropiridin-4-borónico. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,45 (br s, 9H), 1,48-1,69 (m, 2H), 1,87-1,91 (m, 3H), 2,05-2,12 (m, 1H), 2,98-3,03 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,43 (br s, 1H), 4,54 (s, 2 NH), 7,46 (dd, J=1,5, 4,2 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,94 (t, J=2,0 Hz, 1H), 8,47 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,58 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,71 (d, J=2,2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 28,3 (3C), 28,8, 29,7, 40,5, 45,3, 55,9, 61,7, 79,9, 120,3, 122,0, 132,4, 132,5, 141,7, 145,8, 148,5, 150,0, 150,2, 152,4, 154,9; MS (ESI) m/z 386,6 (M+H)+.

15 7-*tert*-Butoxicarbonil-2-*exo*-[3'-(2-fluoropiridin-4-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (50)

Los reactivos fueron el compuesto 48 y ácido 2-fluoropiridin-4-borónico. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,44 (br s, 9H), 1,48-1,69 (m, 2H), 1,87-1,93 (m, 3H), 2,05-2,12 (dd, J=9,0 Hz, 1H), 2,99-3,03 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,43 (br s, 1H), 4,54 (s, 2 NH), 7,16 (s, 1H), 7,42-7,44 (dt, J=1,7, 5,2 Hz, 1H), 7,95 (t, J=2,0 Hz, 1H), 8,30 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,59 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,73 (d, J=2,2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 28,3 (3 C), 28,8, 29,7, 40,5, 45,3, 56,0, 61,8, 79,9, 107,4, 119,4, 132,5, 141,6, 145,8, 148,2, 150,0, 150,9, 154,9, 162,9, 166,0; MS (ESI) m/z 386,6 (M+H)+.

20 7-*tert*-Butoxicarbonil-2-*exo*-[3'-(piridin-4-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (51)



A un recipiente de reacción resellable, en atmósfera de nitrógeno, se añadieron el compuesto 48 (292 mg, 0,83 mmol, 1,0 equivalentes), Pd(OAc)<sub>2</sub> (48 mg, 0,041 mmol, 5 % en moles), carbonato de potasio (229 mg, 1,66 mmol, 2,0 equivalentes), ácido piridin-4-borónico (132 mg, 1,08 mmol, 1,3 equivalentes), tolueno (15 mL), etanol (2 mL) y agua (2 mL). Se desgasificó la mezcla mediante burbujeo de nitrógeno y se calentó a 110 °C durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se vertió la mezcla sobre 30 mL de H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron a través de Celita y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía rápida utilizando hexano/isopropanol para obtener 159 mg (55 %) del compuesto 51 como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,43 (br s, 9H), 1,58-1,66 (m, 2H), 1,87-1,94 (m, 3H), 1,93-2,00 (m, 1H), 2,04-2,11 (dd, J=9,0 Hz, 1H), 2,97-3,02 (m, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,43 (br s, 1H), 7,51-7,56 (m, 2H), 7,93 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,56 (d, J=1,9 Hz, 1H), 8,69-8,74 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ; 28,3 (3C), 28,8, 29,8, 40,4, 45,4, 55,9, 61,8, 79,8, 121,5, 132,5, 133,5, 141,4, 145,3, 145,9, 149,4, 150,4, 154,8; MS (ESI) m/z 352,3 (M+H)+.

Procedimiento general para la separación de Boc en la síntesis de los análogos 41-43.

Se agitó una solución del análogo protegido con Boc en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) y TFA (1 mL) a temperatura ambiente entre 1 y 3 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se trató el residuo con una solución de 20 mL de NH<sub>4</sub>OH/H<sub>2</sub>O (3:1). El producto orgánico se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (3 x 30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró a través

de Celita y se concentró a vacío. Por purificación del residuo mediante cromatografía rápida a través de una columna ISCO se obtuvieron los análogos de amina 41-43 con rendimientos cuantitativos como aceites incoloros.

2-*exo*-[3'-(2-Cloropiridin-4-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (41)

5  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,57-1,74 (m, 6H), 1,93-2,00 (dd,  $J=9,1, 11,2$  Hz, 1H), 2,85-2,89 (m, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,83 (br s 1H), 7,45 (dd,  $J=1,5, 5,2$  Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,05 (t,  $J=2,1$  Hz, 1H), 8,47 (d,  $J=5,2$  Hz, 1H) 8,62 (d,  $J=2,0$  Hz, 1H), 8,68 (d,  $J=2,2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  30,3, 31,6, 40,4, 45,1, 56,4, 62,8, 120,5, 122,1, 132,3, 133,1, 142,7, 145,6, 148,8, 150,2, 152,4; MS (ESI)  $m/z$  286,5 (M+H)<sup>+</sup>.

2-*exo*-[3'-(2-Fluoropiridin-4-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (42)

10  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,50-1,75 (m, 6H), 1,82 (br s, 1H), 1,94-2,01 (dd,  $J=9,0, 11,2$  Hz, 1H), 2,85-2,90 (dd,  $J=3,9, 6,9$  Hz, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,84 (br s 1H), 7,17 (s, 1H), 7,43 (dt,  $J=1,6, 5,2$  Hz, 1H), 8,07 (t,  $J=2,1$  Hz, 1H), 8,29 (d,  $J=5,2$  Hz, 1H) 8,63 (d,  $J=2,0$  Hz, 1H), 8,71 (d,  $J=2,2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  30,3, 31,5, 40,1, 45,1, 56,4, 62,8, 107,0, 119,5, 133,1, 142,7, 145,6, 148,2, 148,4, 151,2, 162,8, 166; MS (ESI)  $m/z$  270,4 (M+H)<sup>+</sup>.

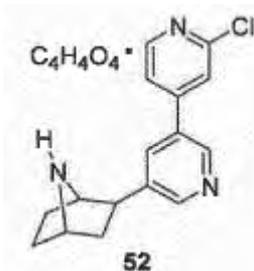
2-*exo*-[3'-(Piridin-4-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (43)

15  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,50-1,88 (m, 7H), 1,93-2,00 (dd,  $J=9,0, 11,2$  Hz, 1H), 2,85-2,90 (dd,  $J=3,9, 6,9$  Hz, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,82 (br s 1H), 7,53 (d,  $J=5,6$  Hz, 2H), 8,04 (t,  $J=2,0$  Hz, 1H), 8,60-8,71 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  30,2, 31,5, 40,4, 45,2, 56,4, 62,8, 121,6, 133,0, 133,5, 142,5, 145,6, 149,6, 150,4; MS (ESI)  $m/z$  252,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Procedimiento general para la preparación de las sales fumaratos de los análogos 41, 42 y 43.

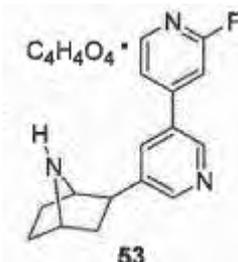
20 Una solución de la amina en éter (2 mL) se trató con una solución de ácido fumárico (1,2 equivalentes) en MeOH. Se dejó la mezcla en reposo en un refrigerador durante la noche. Por filtración y lavado de la torta del filtro con éter, seguido de recristalización en MeOH-éter, se obtuvieron las sales fumaratos 52, 53, y 54,

Fumarato de 2-*exo*-3'-(2"-cloro-4"-piridinil)descloroepibatidina (52).



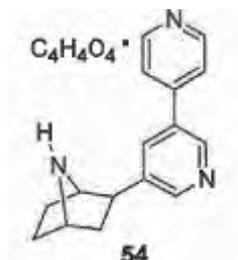
25  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,85 (d,  $J=1,95$  Hz, 1H), 8,65 (d  $J=1,85$  Hz, 1H), 8,48 (d,  $J=5,35$  Hz, 1H), 8,20-8,23 (m, 1H), 7,90-7,93 (m, 1H), 7,77 (dd,  $J=1,66, 5,27$  Hz, 1H), 6,69 (s, 2H), 4,61-4,64 (br s, 1H), 4,35-4,38 (br s, 1H), 3,53-3,59 (m, 1H), 2,47-2,55 (m, 1H), 2,21-2,21 (m, 1H), 2,07-2,11 (m, 1H), 1,98-2,07 (m, 1H), 1,89-1,97 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (500 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  27,0, 29,1, 37,8, 44,0, 60,4, 64,0, 122,3, 123,7 134,3, 135,1, 136,0, 139,7, 147,4, 150,0, 150,7, 151,5, 153,5, 170,5; MS (ESI)  $m/z$  286,5 [(M-fumarato)<sup>+</sup>, M =  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_3, \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ ], Anal. ( $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4$ ), C, H, N.

Fumarato de 2-*exo*-3'-(2"-fluoro-4"-piridinil)descloroepibatidina (53)



30 Punto de fusión 210-214 °C;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,87 (d,  $J=1,74$  Hz, 1H), 8,65 (d,  $J=1,74$  Hz, 1H), 8,33 (d,  $J=5,23$  Hz, 1H), 8,22-8,23 (m, 1H), 7,72 (td,  $J=1,70, 5,32$  Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,671 (s, 2H), 4,63 (br s, 1H), 4,35-4,37 (br s, 1H), 3,55-3,57 (m, 1H), 3,57 (d,  $J=5,93$  Hz, 1H), 2,50 (d,  $J=9,76$  Hz, 3H), 2,52 (d,  $J=9,76$  Hz, 3H), 2,21 (s, 6H), 1,98-2,16 (m, 17H), 1,87-1,908 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  (500 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  27,3, 29,1, 37,7, 44,0, 60,4, 64,0, 108,6, 121,2, 135,1, 136,0, 139,7, 147,3, 149,5, 149,6, 150,6, 170,5; MS (ESI)  $m/z$  270,2 [(M-fumarato)<sup>+</sup>, M =  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FN}_3, \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ ], Anal. ( $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4, 0,5\text{H}_2\text{O}$ ), C, H, N.

Fumarato de 2-*exo*-3'-(4''-piridinil)descloroepibatidina (54)

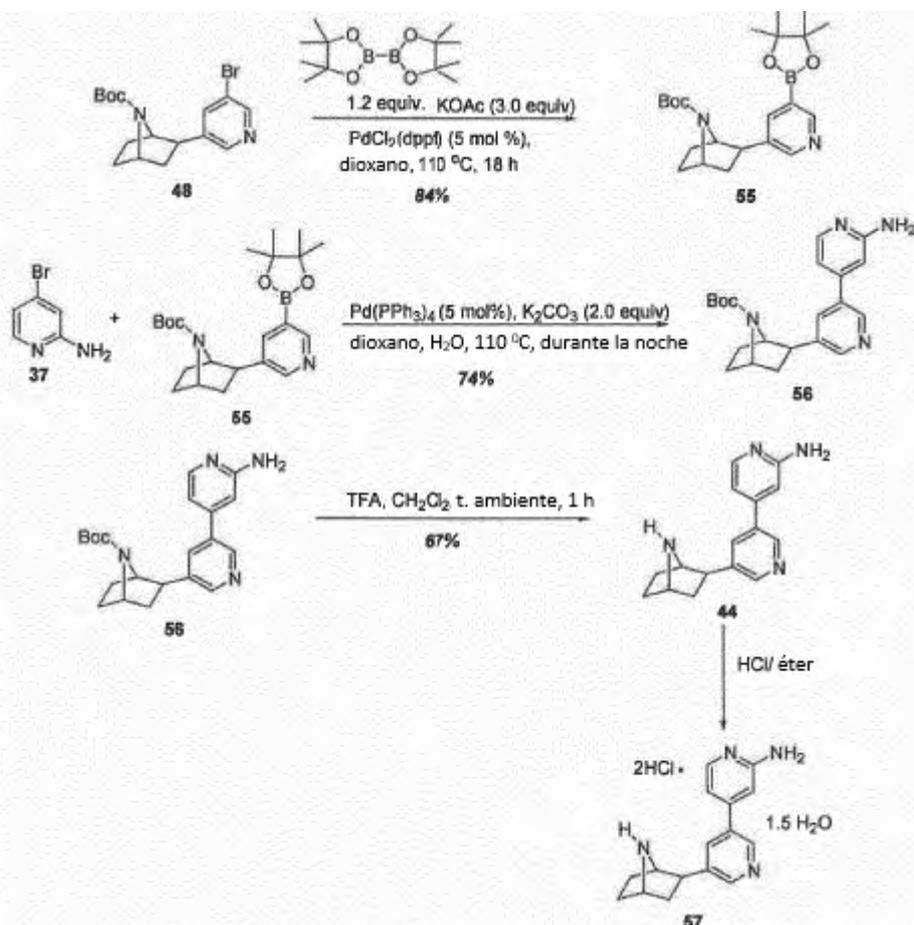


<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,85 (d, J=1,74 Hz, 1H), 8,66-8,67 (m, 2H), 8,64 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,21-8,22 (m, 1H), 7,83-7,84 (m, 2H), 6,69 (s, 2H), 4,63 (d, J=3,83 Hz, 1H), 4,37 (br s, 1H), 3,57 (dd, J=6,10, 9,59 Hz, 1H), 2,52 (dd, J=9,59, 13,42 Hz, 1H), 2,15-2,26 (m, 1H), 1,97-2,15 (m, 4H), 1,82-1,97 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (500 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 27,03, 29,07, 37,72, 44,01, 60,44, 64,00, 123,57, 135,07, 135,33, 135,90, 139,60, 147,17, 147,30, 150,14, 151,06, 170,06; MS (ESI) m/z 252,3 [(M-fumarato)<sup>+</sup>, M = C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>], Anal. (C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>), C, H, N.

Síntesis de los análogos 44 y 45.

La síntesis de la sal hidrocioruro de 44 se llevó a cabo como se ilustra en el esquema 12. El compuesto bromado 48 se sometió a una reacción de borilación a través de la reacción de acoplamiento cruzado con bis(pinacolato)diborano en presencia de acetato de potasio como base y PdCl<sub>2</sub>(dppf) como catalizador y se calentó en dioxano a 110 °C durante la noche para proporcionar el éster borónico 55 con un rendimiento del 84 % tras purificación. El éster borónico se sometió entonces a una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura con 2-amino-4-bromopiridina (37) para proporcionar el compuesto 56 con un rendimiento del 74 %. La separación del grupo protector Boc se llevó a cabo por agitación del compuesto 56 en TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 1 h. La amina 44 obtenida se convirtió en una sal hidrocioruro 57 utilizando una solución de HCl en éter dietílico.

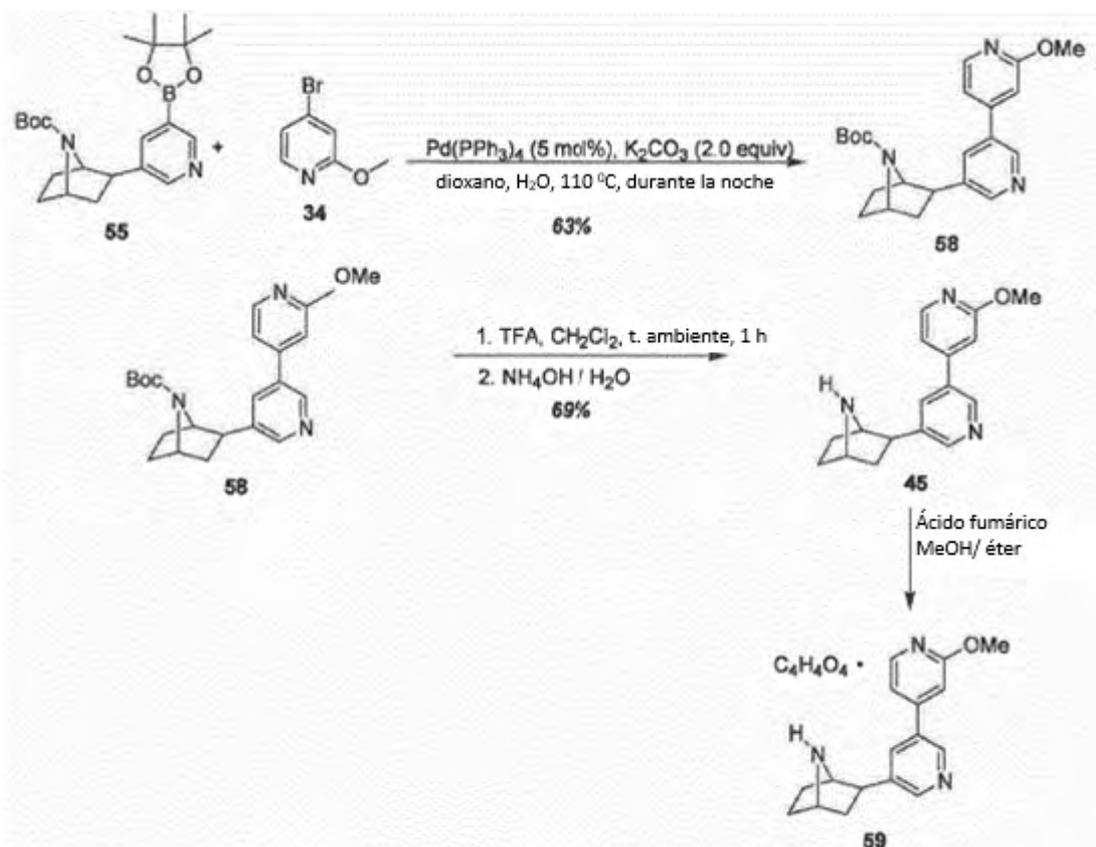
Esquema 12



Similarmente, la síntesis del análogo 45 sustituido con 2-metoxipiridina, como se muestra en el esquema 13 que sigue, se llevó a cabo a través de un acoplamiento cruzado de 4-bromo-2-metoxipiridina (34) con el éster borónico

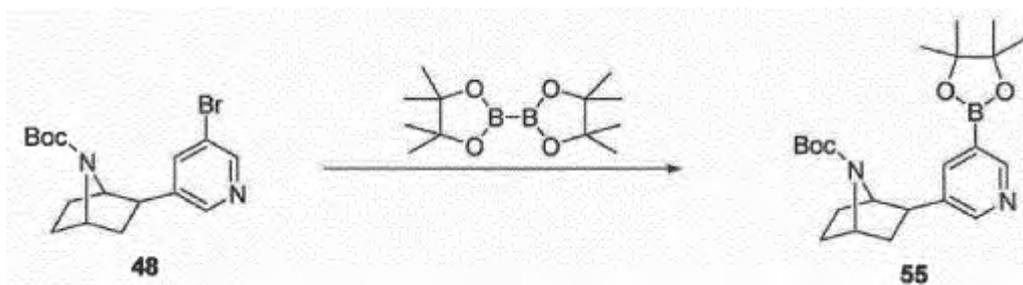
55 en presencia de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , dioxano y agua calentado a  $110\text{ }^\circ\text{C}$  durante 24 h para obtener el compuesto 58 con un rendimiento del 63 %. La separación del Boc mediante agitación del compuesto 58 en TFA a temperatura ambiente proporcionó la amina 45 que se convirtió después en su sal fumarato 59.

Esquema 13



5

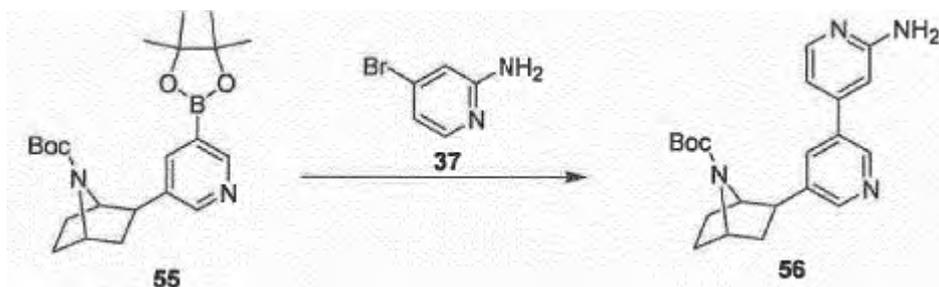
## Procedimiento experimental



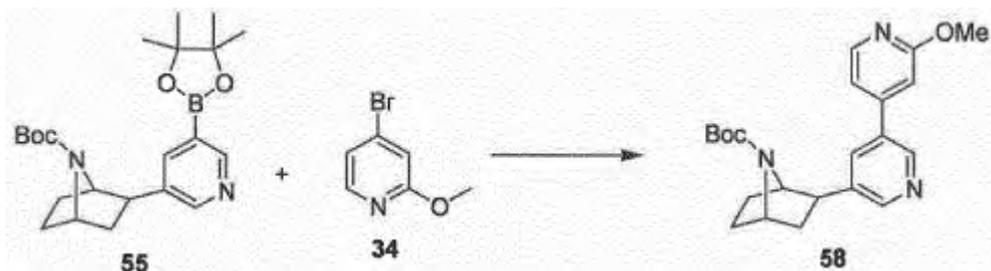
7-*tert*-Butoxicarbonil-2-*exo*-[5'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3'-piridinil]-7-azabiclo[2.2.1]heptano (55)

A un recipiente de reacción a presión resellable, en atmósfera de nitrógeno, se añadieron una solución del compuesto 48 (7-*tert*-butoxicarbonil-2-*exo*-(3'-bromo-5'-piridinil)-7-azabiclo[2.2.1]heptano) (209 mg, 0,5904 mmol, 1,0 equivalentes),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (22 mg, 0,0295 mmol, 5 % en moles), y KOAc (180 mg, 1,83 mmol, 3,0 equivalentes) en dioxano (10 mL). Se desgasificó la mezcla mediante burbujeo de nitrógeno durante 40 min y después se calentó a  $110\text{ }^\circ\text{C}$  durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se diluyó la reacción en EtOAc y se filtró a través de un tapón de Celita y sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo por cromatografía rápida (EtOAc) para obtener 199 mg (84 %) del compuesto 55 como un aceite parduzco.

15

7-*tert*-Butoxicarbonil-2-*exo*-[3'-(2-aminopiridin-4-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (56)

A un recipiente de reacción a presión resellable, en atmósfera de nitrógeno, se añadieron 1,0 equivalentes del compuesto 55 (265 mg, 0,662 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (38 mg, 0,033 mmol, 5 % en moles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (184 mg, 1,324 mmol, 2,0 equivalentes), 2-amino-4-bromopiridina (137 mg, 0,794 mmol, 1,2 equivalentes), dioxano (12 mL) y agua (1 mL). Se desgasificó la mezcla mediante burbujeo de nitrógeno durante 40 min y se calentó a 110 °C durante 20 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (10 mL) y el producto orgánico se extrajo utilizando EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron a través de Celita y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se purificó por cromatografía rápida para obtener 180 mg (74 %) del compuesto 56 como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,43 (br s, 9H), 1,53-1,66 (m, 2H), 1,80-1,91 (m, 3H), 2,01-2,08 (m, 1H), 2,94-2,98 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,41 (br s, 1H), 4,76 (s, 2 NH), 6,70 (s, 1H), 6,85 (d, J=4,3 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,13 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,52 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,67 (d, J=1,2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 28,3 (3C), 28,8, 29,8, 40,4, 45,5, 55,9, 61,8, 79,8, 106,2, 112,3, 132,5, 134,2, 141,2, 145,9, 147,1, 148,8, 149,1, 154,9, 159,1; MS (ESI) m/z 367,6 (M+H)<sup>+</sup>.

7-*tert*-Butoxicarbonil-2-*exo*-[3'-(2-metoxipiridin-4-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (58)

A un recipiente de reacción a presión resellable, en atmósfera de nitrógeno, se añadieron 1,0 equivalentes del compuesto 55 (266 mg, 0,665 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (38 mg, 0,033 mmol, 5 % en moles), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (184 mg, 1,33 mmol, 2,0 equivalentes), 2-metoxi-4-bromopiridina (137 mg, 0,732 mmol, 1,1 equivalentes), dioxano (20 mL) y agua (2 mL). Se desgasificó la mezcla mediante burbujeo de nitrógeno durante 40 min y se calentó a 110 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (20 mL) y el producto orgánico se extrajo utilizando EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron a través de Celita y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se purificó por cromatografía rápida para obtener 160 mg (63 %) del compuesto 58 como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,42 (br s, 9H), 1,49-1,63 (m, 2H), 1,86-1,98 (m, 3H), 2,00-2,07 (m, 1H), 2,96-3,01 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 4,30 (s, 1H), 4,42 (br s, 1H), 6,81 (dd, J=5,7, 2,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,22 (t, J=1,9 Hz, 1H), 8,53 (d, J=5,7 Hz, 1H), 8,56 (d, J=2,0 Hz, 1H), 9,00 (d, J=2,0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 28,3 (3C), 28,8, 29,9, 40,2, 45,8, 55,9, 61,8, 79,7, 107,2, 108,6, 132,9, 134,7, 140,9, 146,2, 149,1, 151,1, 155,0, 156,7 166,5; MS (ESI) m/z 382,7 (M+H)<sup>+</sup>.

Procedimiento general para la separación de Boc en la síntesis de los análogos 56 y 58.

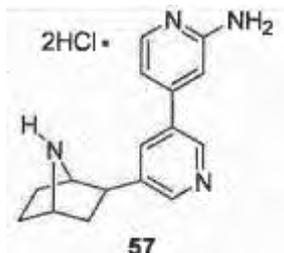
Una solución del análogo protegido con Boc en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) y TFA (1 mL) se agitó a temperatura ambiente entre 1 y 3 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se trató el residuo con 20 mL de una solución de NH<sub>4</sub>OH/H<sub>2</sub>O (3:1). El producto orgánico se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (3 x 30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró a través de Celita y se concentró a vacío. La purificación del residuo por cromatografía rápida a través de una columna ISCO proporcionó los análogos amina 44 y 45 con buenos rendimientos como aceites incoloros.

2-*exo*-[3'-(2-Aminopiridin-4-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (44)

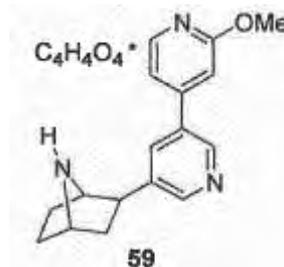
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,50-1,76 (m, 6H), 1,86 (br s, 1H) 1,92-1,99 (dd, J=9,0, 11,2 Hz, 1H), 2,84-2,88 (dd, J=3,9, 6,9 Hz, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,83 (br s 1H), 4,69 (br s, 2H) 6,70 (s, 1H), 6,85 (dd, J=1,1, 5,3 Hz, 1H), 7,85 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,13 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,55 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,65 (d, J=2,0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 30,2, 31,5, 40,4, 45,2, 56,5, 62,8, 106,2, 112,5, 132,9, 134,1, 142,2, 145,6, 147,4, 148,9, 149,3, 159,1; MS (ESI) m/z 267,1 (M+H)<sup>+</sup>.

2-*exo*-[3'-(2-Metoxipiridin-4-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (45)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,50-1,76 (m, 6H), 1,86 (br s, 1H) 1,92-1,99 (dd, J=9,0, 11,2 Hz, 1H), 2,84-2,88 (dd, J=3,9, 6,9 Hz, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,83 (br s 1H), 4,69 (br s, 2H) 6,70 (s, 1H), 6,85 (dd, J=1,1, 5,3 Hz, 1H), 7,85 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,13 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,55 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,65 (d, J=2,0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 30,0, 31,3, 40,2, 45,5, 55,2, 56,5, 62,8, 107,3, 108,4, 133,1, 134,6, 141,8, 145,8, 149,4, 151,2, 156,8, 166,4; MS (ESI) m/z 282,5 (M+H)<sup>+</sup>.

Hidrocloruro de 2-*exo*-3'-(2"-amino-4"-piridinil)descloroepibatidina (57)

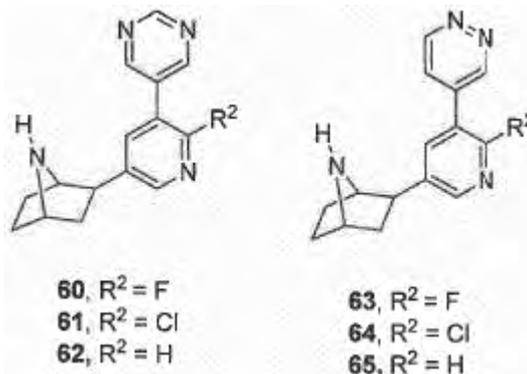
Se preparó utilizando HCl en éter dietílico y se recristalizó en MeOH/éter dietílico para dar un rendimiento del 66 % de la sal como un sólido púrpura. Punto de fusión 209-214 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,90-2,0 (m, 4H), 2,10-2,34 (m, 1H), 2,52-2,60 (dd, J=9,0, 11,2 Hz, 1H), 3,64-3,69 (dd, J=3,9, 6,9 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,70 (br s 1H), 7,38 (dd, J=1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 8,01 (d, J=6,7 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,96 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 26,8, 28,9, 37,4, 43,9, 60,5, 64,0, 112,5, 112,7, 137,3, 137,4, 140,3, 145,9, 149,9, 153,2; MS (ESI) m/z 267,2 [(M-HCl)<sup>+</sup>, M = C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>,2HCl]; Anal, (C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>,1,5H<sub>2</sub>O), C, H, N.

Fumarato de 2-*exo*-(2"-metoxi-4"-piridinil)descloroepibatidina (59)

Punto de fusión 160-164 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,99 (d, J=1,74 Hz, 1H) 8,60 (d, J=1,71 Hz, 1H), 8,51 (d, J=5,85 Hz, 1H), 7,52 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,04 (dd, J=2,4, 5,82 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,60 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,37 (br s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,57 (dd, J=3,3, 9,3 Hz, 1H), 2,45-2,53 (m, 1H), 1,86-2,26 (m, 6H); <sup>13</sup>C NMR (300 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 26,99, 28,84, 37,33, 43,91, 56,32, 60,33, 64,15, 109,52, 110,58, 134,72, 135,87, 138,97, 147,41, 149,72, 152,18, 157,20, 170,89; MS (ESI) m/z 282,4 [(M-fumarato)<sup>+</sup>, M = C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>,C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>], Anal, (C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>,0,5H<sub>2</sub>O), C, H, N.

## Ejemplo 6

## Síntesis de análogos de epibatidina - análogos de 2'-pirimidindescloroepibatidina y 2'-piridazina

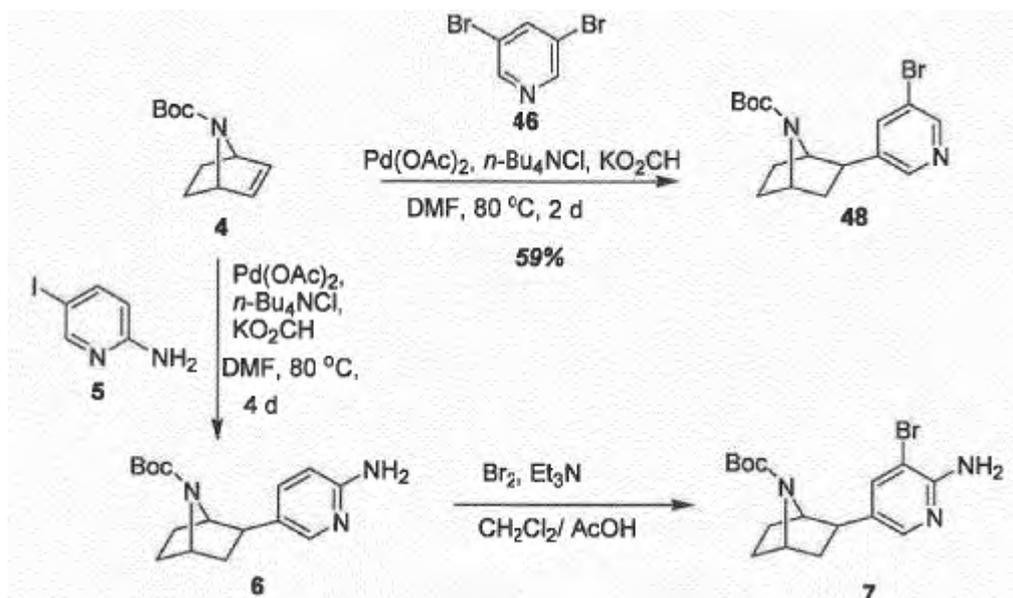


Los procedimientos de los ejemplos que se exponen a continuación resumen las rutas para la síntesis de los análogos de pirimidina 60, 61 y 62.

La síntesis de todos los análogos comenzó con el acoplamiento cruzado de Heck de la olefina 4 con 3,5-dibromopiridina o 2-amino-5-yodopiridina en presencia de Pd(OAc)<sub>2</sub>, n-Bu<sub>4</sub>NCl y formiato de potasio, se calentó en DMF a 100 °C durante 2 o 4 días para obtener el compuesto 6 o el compuesto 48, respectivamente. La bromación de 6 se llevó a cabo mediante el uso de bromo en presencia de ácido acético glacial para proporcionar el compuesto 7 (esquema 14).

5

Esquema 14

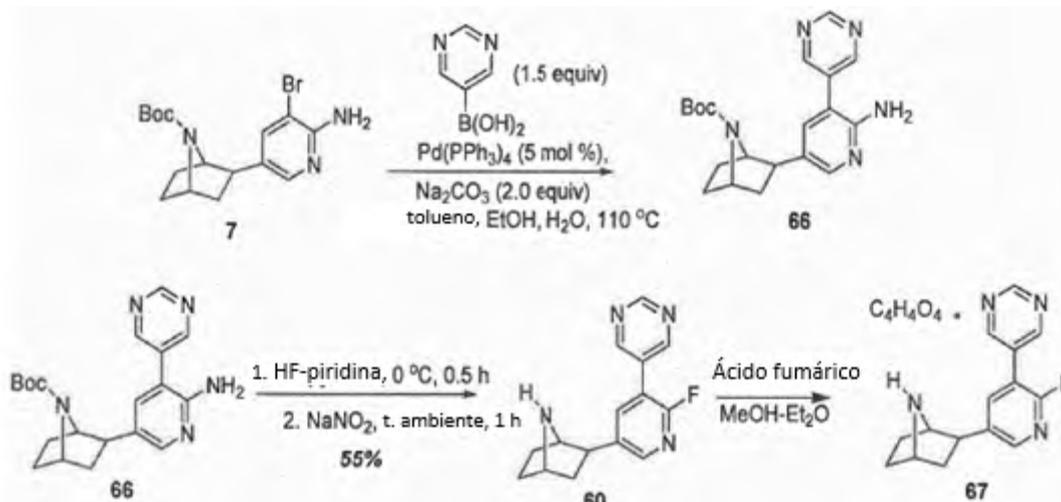


La síntesis de los análogos de pirimidina 60 y 61 comenzó con el acoplamiento cruzado de ácido pirimidin-borónico con uno de los intermedios bromados 7 o 48. El acoplamiento cruzado de Suzuki de 7 o de 48 con ácido pirimidin-borónico en presencia de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DME y agua, calentando a 100 °C durante 24 h, proporcionó los compuestos sustituidos con pirimidina 66 o 69 respectivamente (véase los esquemas 15 y 17). Para la síntesis del análogo 60, 2'-fluorado, como se ilustra en el esquema 15, la diazotación del grupo funcional amino en el compuesto 66 utilizando HF al 70 % en piridina proporcionó la deseada amina 60 2'-fluorada y ésta se convirtió posteriormente en la sal fumarato 67. Por otro lado, la diazotación de 66 utilizando HCl y NaNO<sub>2</sub> proporcionó el análogo 61 2'-clorado, que se convirtió posteriormente en la sal fumarato 68 como se muestra en el esquema 16. El producto del acoplamiento cruzado 69 como se indica en el esquema 17 se trató con TFA para la separación del grupo protector Boc para proporcionar el análogo 62 que fue convertido en la sal fumarato 70.

10

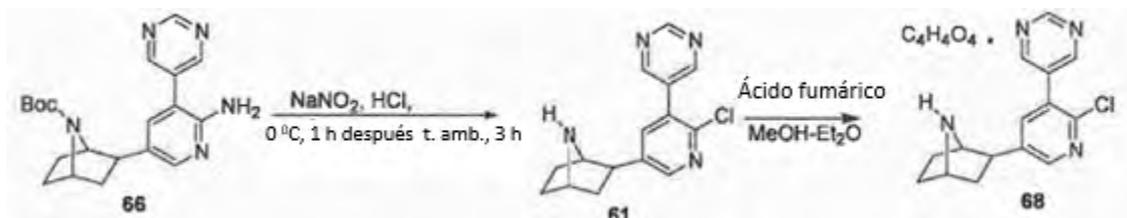
15

Esquema 15

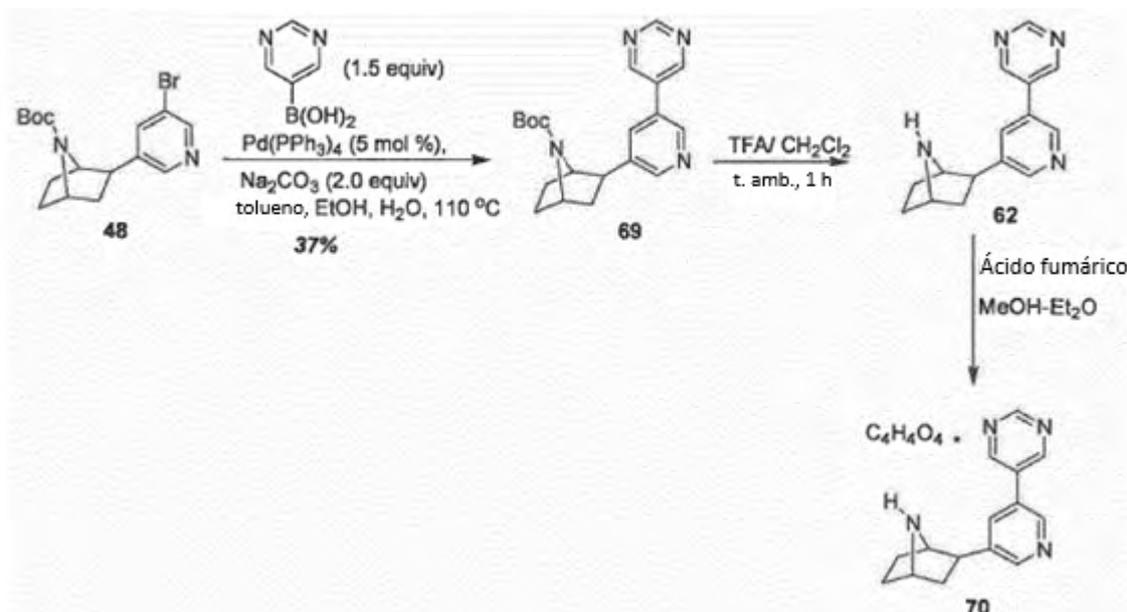


20

Esquema 16

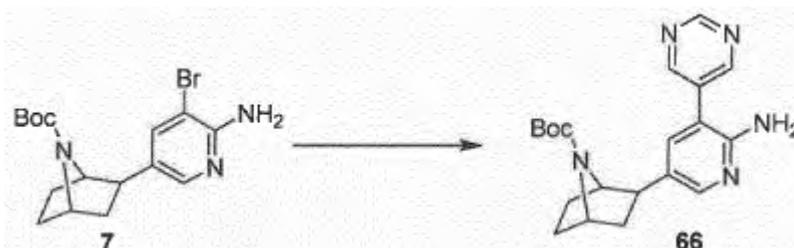


Esquema 17

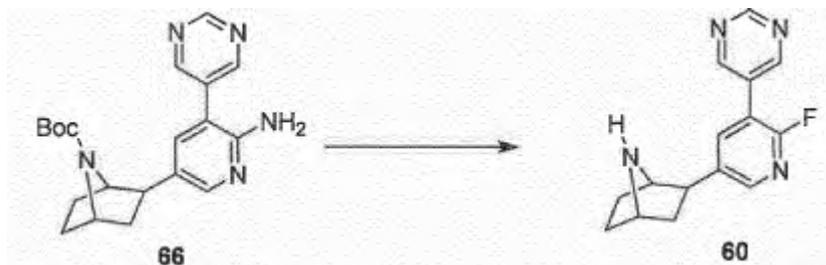


## 5 Procedimiento experimental

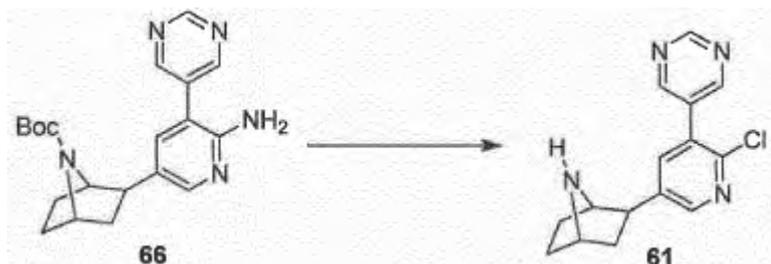
7-*tert*-Butoxicarbonil-2-*exo*-[2'-amino-3'-(pirimidin-3-il)-5'-piridinil]-7-azabiclo[2.2.1]heptano (66)



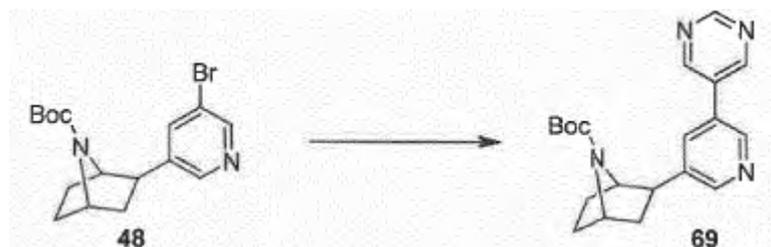
A un recipiente de reacción a presión resellable, en atmósfera de nitrógeno, se añadieron el compuesto 7 (827, 2,25 mmol, 1,0 equivalentes), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (130, 0,112 mmol, 5 % en moles), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (476 mg, 4,49 mmol, 2,0 equivalentes), ácido pirimidin-borónico (362 mg, 2,92 mmol, 1,3 equivalentes), DME (12 mL), y agua (1,5 mL). Se desgasificó la mezcla mediante burbujeo de nitrógeno durante 40 min y después se calentó a 110 °C durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se vertió la mezcla en 30 mL de H<sub>2</sub>O y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (3 x 40 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron a través de Celita y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se purificó por cromatografía rápida utilizando hexano/EtOAc para obtener 585 mg (71 %) del compuesto 66 como un aceite amarillento. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,44 (br s, 9H), 1,49-1,62 (m, 3H), 1,81-1,85 (m, 3H), 1,95-2,02 (m, 1H), 2,80-2,84 (dd, J=9,0 Hz, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,35 (br s, 1H), 7,37 (d, J=1,7 Hz, 1H), 8,01 (d, J=2,0 Hz, 1H) 8,86 (s, 2H), 9,18 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ; 28,2 (3C), 28,7, 29,6, 40,2, 44,7, 55,8, 62,1, 79,5, 114,3, 132,1, 132,4, 137,0, 147,5, 154,6, 154,9, 156,6, 157,5; MS (ESI) m/z 368,4 (M+H)<sup>+</sup>.

2-*exo*-[2'-Fluoro-3'-(pirimidin-3-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (60)

Una solución del compuesto 66 (353 mg, 0,961 mmol, 1,0 equivalentes) en HF al 70 % en piridina (3 mL) en un recipiente de reacción de plástico, se agitó a 0 °C durante 30 min. A continuación, se añadió nitrito de sodio (663 mg, 9,61 mmol, 10 equivalentes) en pequeñas porciones y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se vertió la mezcla sobre una solución de NH<sub>4</sub>OH/H<sub>2</sub>O 1:1 (40 mL) y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (3 x 50 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron a través de Celita y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía rápida utilizando CHCl<sub>3</sub>/MeOH (10:1) para obtener 126 mg (48 %) del compuesto 60 como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,55-1,81 (m, 6H), 1,92-1,99 (m, 1H), 2,83-2,87 (dd, J=3,8, 5,0 Hz, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,61 (br s, 1H), 3,83 (s, 1H), 8,14-8,20 (s, 2H), 8,98 (s, 2H), 9,24 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 30,4, 31,5, 40,7, 44,3, 56,3, 62,9, 116,6, 128,5, 139,5, 141,6, 146,7, 156,2, 158,0, 160,5; MS (ESI) m/z 271,6 (M+H)<sup>+</sup>.

7-*tert*-Butoxicarbonil-2-*exo*-[2'-cloro-3'-(pirimidin-5-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (61)

A una solución del compuesto 66 (390 mg, 1,06 mmol, 1,0 equivalentes) en HCl (10 mL) a 0 °C, se añadió lentamente NaNO<sub>2</sub> (1,47 g, 21,23 mmol, 20 equivalentes). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante 3 h adicionales. Se inactivó la reacción con 20 mL de NH<sub>4</sub>OH/H<sub>2</sub>O (3:1) y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (3 x 30 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron a través de Celita y se concentraron a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía rápida a través de una columna ISCO utilizando CHCl<sub>3</sub>/MeOH (10:1) para obtener 213 mg (70 %) del compuesto 61 como un aceite espeso incoloro. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,54-1,74 (m, 6H), 1,92-1,99 (m, 1H), 2,81-2,85 (dd, J=3,8, 5,0 Hz, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,82 (br s, 1H), 7,93 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,40 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,88 (s, 2H), 9,26 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 30,4, 31,5, 40,5, 44,3, 56,3, 62,8, 123,8, 129,6, 131,8, 142,4, 147,0, 149,1, 156,7, 158,0; MS (ESI) m/z 287,3 (M+H)<sup>+</sup>.

7-*tert*-Butoxicarbonil-2-*exo*-[3'-(pirimidin-5-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (69)

A un recipiente de reacción a presión resellable, en atmósfera de nitrógeno, se añadieron el compuesto 48 (316 mg, 0,895 mmol, 1,0 equivalentes), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (52 mg, 0,045 mmol, 0,1 equivalentes), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (190 mg, 1,79 mmol, 2,0 equivalentes), ácido pirimidin-borónico (144 mg, 1,16 mmol, 1,3 equivalentes), DME (16 mL), y agua (1,5 mL). Se desgasificó la mezcla mediante burbujeo de nitrógeno durante 40 min y se calentó a 100 °C durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se vertió la mezcla sobre 30 mL de H<sub>2</sub>O y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (3 x 40 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron a través de Celita y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía rápida utilizando hexano/EtOAc para obtener 285 mg (90 %) del compuesto 69 como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,44 (br s, 9H), 1,58-1,69 (m, 3H), 1,87-1,94 (m, 3H), 2,05-2,12 (m, 1H), 2,99-3,04 (dd, J=9,0 Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,43 (br s, 1H), 7,91 (t, J=1,9 Hz, 1H), 8,61 (d,

$J=1,7$  Hz, 1H), 8,70 (d,  $J=2,0$  Hz, 1H) 8,98 (s, 2H), 9,27 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 28,4 (3C), 29,0, 29,8, 40,6, 45,5, 56,2, 61,9, 80,1, 130,1, 131,7, 132,7, 141,9, 145,9, 149,7, 155,2, 158,2; MS (ESI)  $m/z$  353,5 (M+H)+.

Procedimiento para la separación de Boc en la síntesis del análogo 62.

- 5 Una solución del análogo 69 protegido con Boc en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) y TFA (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se trató el residuo con 20 mL de una solución acuosa de  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$  (3:1). El producto orgánico se extrajo con  $\text{CHCl}_3$  (3 x 30 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron a través de Celita y se concentraron a vacío. Por purificación del residuo por cromatografía rápida a través de una columna ISCO se obtuvo el análogo 62 con buenos rendimientos como un aceite incoloro.

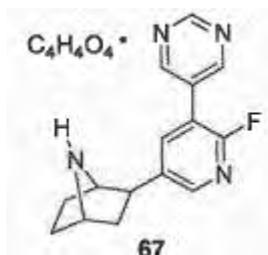
- 10 2-*exo*-[3'-(Pirimidin-5-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano (62)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,57-1,78 (m, 7H), 1,94-2,01 (dd,  $J=9,0, 11,2$  Hz, 1H), 2,87-2,91 (dd,  $J=3,9, 6,9$  Hz, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,82 (br s 1H), 8,06 (t,  $J=2,1$  Hz, 1H), 8,65 (d,  $J=2,0$  Hz, 1H), 8,67 (d,  $J=2,0$  Hz, 1H), 8,99 (s, 2H) 9,25 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  30,3, 31,5, 40,4, 45,1, 56,4, 62,8, 129,8, 131,7, 133,0, 142,8, 145,4, 149,7, 154,9, 157,9; MS (ESI)  $m/z$  253,3 (M+H)+.

- 15 Procedimiento general para la formación de sal fumarato (Compuestos 67, 68 y 70)

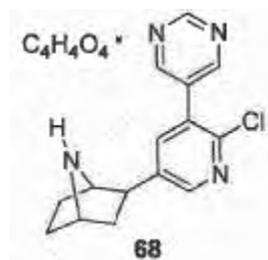
Una solución de la amina respectiva (60, 61 o 62) en cloroformo (2 mL) se trató con una solución de ácido fumárico (1,2 equivalentes) en MeOH (0,65 M). Se dejó en reposo la mezcla en el refrigerador durante la noche. Por filtración y lavado de la torta del filtro con éter, seguido por la recrystalización en MeOH-éter se obtuvieron los fumaratos deseados como sólidos blancos.

- 20 Fumarato de 2-*exo*-2'-fluoro-3'-(pirimidin-5-il)descloroepibatidina (67)



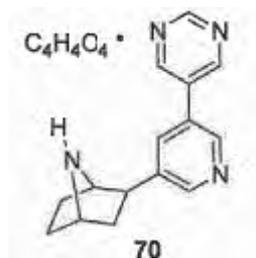
- 25 Punto de fusión 160-163 °C;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  9,22 (s, 1H), 9,10 (s, 2H), 8,25-8,32 (m, 1H), 8,21 (dd,  $J=2,66, 9,20$  Hz, 1H), 6,66 (s, 2H), 4,58 (d,  $J=3,68$  Hz, 1H), 4,32-4,39 (br s, 1H), 3,53 (m, 1H), 2,48 (dd,  $J=2,50, 9,81$  Hz, 1H), 2,14-2,24 (m, 1H), 1,99-2,14 (m, 3H), 1,85-1,96 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (500 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  27,0, 28,95, 37,58, 43,41, 60,18, 63,83, 133,15, 136,10, 138,88, 140,18, 150,11, 158,27, 158,96, 171,15; MS (ESI)  $m/z$  287,3 [(M-fumarato)+, M =  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FN}_4, \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ ], Anal. ( $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_4, 1,25\text{H}_2\text{O}$ ), C, H, N.

Fumarato de 2-*exo*-2'-cloro-3'-(pirimidin-5-il)descloroepibatidina (68)



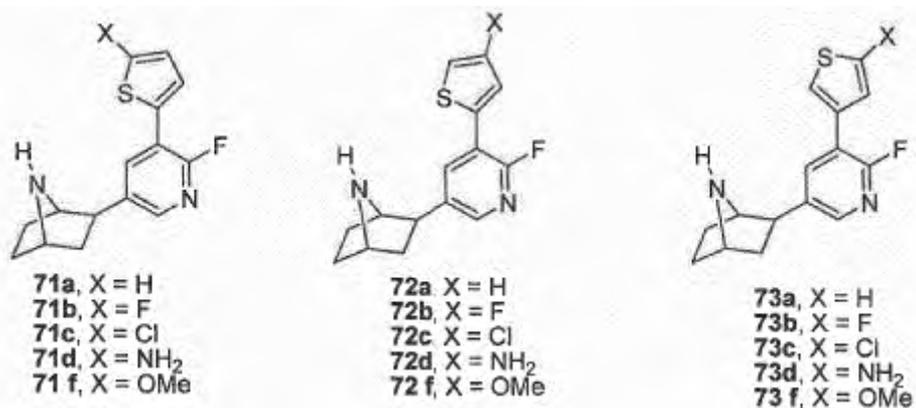
- 30 Punto de fusión 199-203 °C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  9,23 (s, 1H), 8,98 (s, 2H), 8,47 (d,  $J=2,13$  Hz, 1H), 7,98 (d,  $J=2,13$  Hz, 1H), 6,63 (s, 2H), 4,57 (d,  $J=2,2$  Hz, 1H), 4,33 (br s, 1H), 3,45-3,54 (m, 1H), 2,43-2,51 (dd,  $J=3,7, 9,70$  Hz, 1H), 1,84-2,18 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  27,0, 28,95, 37,58, 43,41, 60,18, 63,83, 133,15, 136,10, 138,88, 140,18, 150,11, 158,27, 158,96, 171,15; MS (ESI)  $m/z$  287,3 [(M-fumarato)+, M =  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_4, \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ ], Anal. ( $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_4, 0,25\text{H}_2\text{O}$ ), C, H, N.

Fumarato de 2-*exo*-3'-(pirimidin-5-il)descloroepibatidina (70)



Punto de fusión 172-176 °C; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 9,22 (s, 1H), 9,17-9,19 (m, 2H), 8,84 (d, J=2,04 Hz, 1H), 8,65 (d, J=2,86 Hz, 1H), 8,20-8,22 (m, 1H), 6,64 (s, 2H), 4,62 (d, J=3,68 Hz, 1H), 4,36 (br s, 1H), 3,55-3,57 (dd, J=5,72, 6,13 Hz, 1H), 2,43-2,52 (dd, J=3,7, 9,40 Hz, 1H), 2,16-2,25 (m, 1H), 1,98-2,15 (m, 3H), 1,87-1,98 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (500 MHz, metanol-d<sub>4</sub>) δ 27,08, 29,06, 37,75, 44,03, 60,39, 63,98, 132,02, 135,03, 136,21, 139,74, 147,16, 150,01, 156,67, 159,02, 171,11; MS (ESI) m/z 253,3 [(M-fumarato)<sup>+</sup>, M = C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>,C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>], Anal. (C<sub>39</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>,0,75H<sub>2</sub>O), C, H, N.

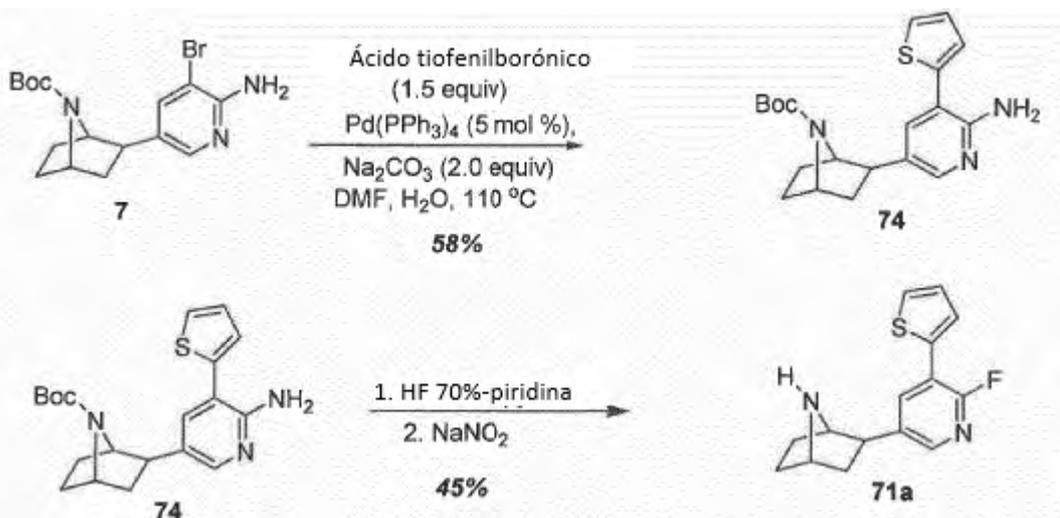
Ejemplo 7. Síntesis de análogos de 2'-fluoro-3'-(tiofenil sustituido)epibatidina



Síntesis del análogo 71a

La síntesis de los análogos sustituidos con tiofenilo comenzó con el acoplamiento cruzado de Heck de 7-*tert*-butoxicarbonilazabicyclo[2.2.1]hepteno 4 y 2-amino-5-yodopiridina, 5, en presencia de Pd(OAc)<sub>2</sub>, n-Bu<sub>4</sub>NCl y formiato de potasio, calentando en DMF a 100 °C durante 4 días, intermedio 6, que se sometió posteriormente a una reacción de bromación como se expone en otros ejemplos anteriores para proporcionar el compuesto bromado 7. El acoplamiento cruzado de Suzuki con el respectivo ácido tiofenil-borónico en presencia de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como el sistema catalítico, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como la base, DMF como disolvente y una cantidad catalítica de agua, calentado a 80 °C durante 5 h, proporcionó el producto de acoplamiento cruzado 74, como se muestra en el esquema 18 a continuación. Por reacción de diazotación en presencia de HF-piridina se obtuvo el análogo 71a con un rendimiento moderado.

Esquema 18



Ejemplo 8. Unión de radioligandos y farmacología para ciertos compuestos de la presente invención.

5 Ensayo de unión de [<sup>3</sup>H]epibatidina. El ensayo de unión de [<sup>3</sup>H]epibatidina se utiliza para determinar la afinidad (K<sub>i</sub>) del compuesto de ensayo para los receptores nicotínicos de acetilcolina heteroméricos que contienen subunidades alfa y beta. El subtipo alfa4 beta2 es el receptor nAChR predominante presente en el tejido cerebral que se usa en este ensayo. [<sup>125</sup>I]Yodo-MLA es un radioligando que es selectivo para los receptores nicotínicos de acetilcolina homoméricos que contienen la subunidad alfa7. Por lo tanto, este ensayo se usa para determinar la afinidad (K<sub>i</sub>) del compuesto de ensayo para este receptor nAChR y los resultados se utilizan para calcular la selectividad de los compuestos para los receptores nicotínicos de acetilcolina heteroméricos y homoméricos.

10 Se homogeneizaron cortezas cerebrales de ratas machos adultos (Pelfreeze Biological, Rogers, AK.) en 39 volúmenes de tampón Tris 50 mM enfriado con hielo (pH 7,4 a 4 °C) que contenía NaCl 120 mM, KCl 5 mM, CaCl<sub>2</sub> 2 mM, y MgCl<sub>2</sub> 1 mM y se sedimentaron a 37.000 g durante 10 minutos a 4 °C. Se desechó el sobrenadante, se resuspendió el sedimento en el volumen original de tampón, y se repitió el procedimiento de lavado dos veces más. Después de la última centrifugación, se resuspendió el sedimento en 1/10 de su volumen original de homogeneización y se almacenó a -80 °C hasta que se necesitó. En un volumen final de 0,5 mL, cada tubo de ensayo contenía 3 mg en peso húmedo de homogenato de corteza cerebral de rata macho (añadido el último), [<sup>3</sup>H]epibatidina 0,5 nM (NEN Life Science Products, Wilmington, DE) y una de 10-12 concentraciones diferentes del compuesto de ensayo disuelto en tampón (pH 7,4 a temperatura ambiente) que contenía 10 % de DMSO resultando una concentración final de DMSO del 1 %. Se determinaron las uniones totales y las no específicas en presencia de vehículo y (-)-nicotina 300 μM, respectivamente. Después de un período de incubación de 4 h a temperatura ambiente, se filtraron las muestras a vacío sobre papeles de filtro GF/B humedecidos previamente con polietilimina al 0,03 % utilizando una cosechadora de cultivo celular Brandel de 48 pocillos y se lavó con 6 mL de tampón enfriado con hielo. Se determinó la cantidad de radiactividad atrapada en el filtro por técnicas estándar de centelleo líquido en un contador de centelleo TriCarb 2200 (Packard Instruments, Meriden, CT) con una eficiencia de aproximadamente 50 %. Los datos de unión se ajustaron usando las rutinas de análisis de regresión no lineal en Prism (GraphPad, San Diego, CA). Los valores de K<sub>i</sub> para los compuestos de ensayo se calcularon a partir de sus respectivos valores de IC<sub>50</sub> utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff.

20 Ensayo de unión de [<sup>125</sup>I]yodo-MLA. Se homogeneizaron (Polytron) cortezas cerebrales de ratas machos adultos (Pel-Freez Biologicals, Rogers, AK) en 39 volúmenes de tampón Tris 50 mM enfriado con hielo (tampón de ensayo; pH 7,4 a 4 °C) que contenía NaCl 120 mM, KCl 5 mM, CaCl<sub>2</sub> 2 mM, y MgCl<sub>2</sub> 1 mM. Se centrifugó el homogenato a 35.000 g durante 10 min a 4 °C y se descartó el sobrenadante. Se resuspendió el sedimento en el volumen original de tampón y se repitió el procedimiento de lavado dos veces más. Después de la última etapa de centrifugación, se resuspendió el sedimento en un décimo del volumen original de homogeneización y se almacenó a -80 °C hasta que se necesitó. Se tomaron muestras por triplicado en tubos de polipropileno de 1,4 mL (Matrix Technologies Corporation, Hudson, NH). Brevemente, en un volumen final de 0,5 mL, cada muestra de ensayo contenía 3 mg en peso húmedo de corteza cerebral de rata (añadido el último), [<sup>125</sup>I]MLA 40-50 pM y 50 nM de concentración final del compuesto de ensayo disuelto en tampón que contenía DMSO al 10 %, dando una concentración final de DMSO del 1 %. Se determinó la unión total y la unión no específica en presencia de vehículo y (-)-nicotina 300 μM, respectivamente. Después de un período de incubación de 2 h en hielo, se filtraron las muestras a vacío utilizando una cosechadora de cultivo celular Multimate de 96 pocillos (Packard Instruments, Meriden, CT) sobre filtros GF/B humedecidos previamente durante al menos 30 min en tampón de ensayo que contenía 0,15 % de seroalbúmina bovina. A continuación, se lavó cada pocillo con aproximadamente 3,0 mL de tampón enfriado con hielo. Las placas filtrantes se secaron, y se añadieron a cada pocillo 30 μL de MicroScint20 (Packard). Se determinó la cantidad de

radioligando remanente en cada filtro utilizando un contador de centelleo de microplacas TopCount 12-detector (Packard) a aproximadamente 70 % de eficiencia.

5 Prueba de la retirada de la cola (Tail-Flick Test). Se evaluó la antinocicepción por el método de retirada de la cola de F.E. D'Amour and D.L. Smith (J. Pharmacol. Exp. Ther. 1941, 72, 74-79). Se determinó una respuesta control (2-4 segundos) para cada ratón antes del tratamiento, y se determinó una latencia de prueba después de la administración del fármaco. Con el fin de minimizar el daño tisular, se estableció una latencia máxima de 10 segundos. La respuesta antinociceptiva se calculó como el porcentaje del efecto máximo posible (% de MPE), donde % de MPE = [(prueba-control)/(10-control)]. X 100. Se utilizaron grupos de ocho a doce animales para cada dosis y para cada tratamiento. Los ratones se analizaron 5 min después de inyecciones s.c. de análogos de epibatidina para la evaluación de dosis-respuesta. Se trataron ocho a doce ratones por dosis y se realizaron un mínimo de cuatro dosis para la determinación de la curva de dosis-respuesta.

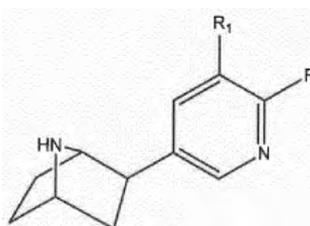
15 Prueba de la placa caliente. Se colocaron los ratones en un cilindro de vidrio de 10 cm de ancho sobre una placa caliente (Thermojust Apparatus) mantenida a 55,0 °C. Se determinaron dos latencias de control con al menos 10 min de diferencia para cada ratón. La latencia normal (tiempo de reacción) fue de 8 a 12 segundos. La respuesta antinociceptiva se calculó como el porcentaje del efecto máximo posible (% de MPE), donde % de MPE = [(prueba - control)/ 40-control] x 100]. El tiempo de reacción se anotó cuando el animal saltó o se lamió las patas. Ocho ratones por dosis fueron inyectados subcutáneamente con análogos de epibatidina y se analizaron 5 min después con el fin de establecer una curva de dosis-respuesta.

20 Actividad locomotora. Se colocaron los ratones en jaulas individuales de actividad con célula fotoeléctrica Omnitech (28 x 16,5 cm) 5 minutos después de la administración subcutánea de solución salina al 0,9 % o de análogos de epibatidina. Las interrupciones de los haces de las fotocélulas (dos bancos de ocho células cada uno) se registraron entonces durante los 10 min siguientes. Los datos se expresaron como el número de interrupciones de las fotocélulas.

25 Temperatura corporal. Se midió la temperatura rectal mediante una sonda termistor (insertada 24 mm) y un termómetro digital (Yellow Springs Instrument Co., Yellow Springs, OH). Las lecturas se tomaron justo antes de la inyección y 30 min en diferentes momentos después de la inyección subcutánea de solución salina o de análogos de epibatidina. Se calculó para cada ratón la diferencia en la temperatura rectal antes y después del tratamiento. La temperatura ambiente del laboratorio varió de 21-24 °C día a día.

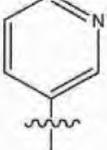
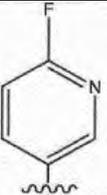
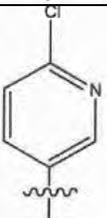
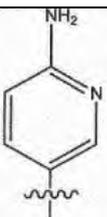
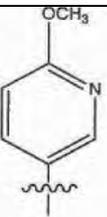
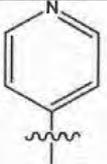
30 La Tabla 6 proporciona los datos para una serie de compuestos de la invención que se analizaron según los ensayos descritos anteriormente. Las afinidades de unión al receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) y las actividades en los ensayos con animales del nAChR de varios compuestos que son una parte de esta solicitud, se compararon con la vareniclina (Chantix®), un fármaco comercializado para ayudar a los fumadores a dejar de fumar. La vareniclina ayudó en el afecto depresivo de los fumadores deprimidos y también mostró actividad en modelos animales de depresión. La vareniclina muestra también una reducción del consumo y búsqueda de etanol en pruebas en ratas. Todos los compuestos como la vareniclina tienen una afinidad muy alta para el receptor nAChR como se considera por la inhibición de la unión de [<sup>3</sup>H]epibatidina. Los valores de Ki variaron de 0,04 nM a 1,18 nM en comparación con 0,12 nM para la vareniclina. Al igual que la vareniclina, todos los compuestos excepto uno fueron antagonistas funcionales en la prueba de retirada de la cola. Además, como la vareniclina, los compuestos mostraron actividad en uno o más de los ensayos de agonistas funcionales y por lo tanto son agonistas parciales.

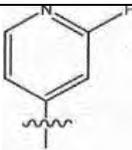
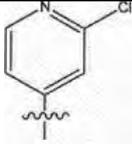
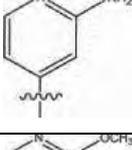
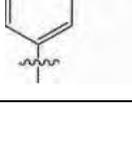
40 Tabla 6. Unión de radioligando y datos farmacológicos para los análogos de 2'-fluoro-3'-(piridina sustituida)-descloroepibatidina



	[ <sup>3</sup> H] Epibatidina αβ (Ki, nM) (pendiente de la curva)	[ <sup>125</sup> I] yodoMLA α7 (Ki, nM) (pendiente de la curva)	mg/kg				AD <sub>50</sub> (μg/kg)	
			ED <sub>50</sub> Retirada de la cola	ED <sub>50</sub> Placa caliente	ED <sub>50</sub> Hipotermia	ED <sub>50</sub> Actividad espontánea	Retirada de la cola	Placa caliente
Compuestos comparativos								
Nicotina	1,50 ± 0,30		1,3 (0,5-1,8)	0,65 (0,25-0,85)	1,0 (0,6-2,1)	0,5 (0,15-0,78)		

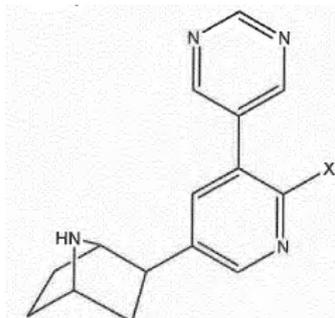
ES 2 576 282 T3

	[ <sup>3</sup> H] Epibatidina αβ (Ki, nM) (pendiente de la curva)	[ <sup>125</sup> I] yodoMLA α <sub>7</sub> (Ki, nM) (pendiente de la curva)	mg/kg				AD <sub>50</sub> (μg/kg)	
			ED <sub>50</sub> Retirada de la cola	ED <sub>50</sub> Placa caliente	ED <sub>50</sub> Hipotermia	ED <sub>50</sub> Actividad espontánea	Retirada de la cola	Placa caliente
(-)-epibatidina	0,018 ± 0,001		0,006 (0,001- 0,01)	0,004 (0,001- 0,008)	0,004 (0,002- 0,008)	0,001 (0,0005- 0,005)		
vareniclina	0,12 ± 0,02	32,5 ± 1,3	11 % @ 10	10 % @ 10	2,8	2,1	0,2	470
Compuestos de referencia								
R1								
	0,35 ± 0,038	5500 ± 1420	4,9 (3,6-6,7)	5 (3,7-6,7)	3,7 (2,9-4,5)	0,69 (0,4-12,8)	3 (0,5-24)	10 % @ 1000
	0,049 ± 0,02	4850 ± 1800	3,6 (2,7-4,7)	3,27 (2,1-5,3)	0,68 (0,52-1,1)	0,38 (0,13-1,1)	1 % @ 100	1 % @ 100
	0,063 ± 0,08	6600 ± 731	10 % @ 10	27 % @ 10	3,11 (1,5-5,1)	1,58 (0,5-4,4)	9 (2-38)	2001 (297- 3610)
	0,25 ± 0,033	1470 ± 203	5 % @ 10	8 % @ 10	2,8 (2-3,8)	1,84 (0,5-6,3)	30 (3-35)	50 % @ 10
	0,13 ± 0,027	524 ± 110	4,22 (3-5,3)	1,72 (0,9-3,4)	0,77 (0,51-1,2)	0,53 (0,19-1,1)	21 (3-125)	0 % @ 100
	0,12 ± 0,03	9700 ± 2400	13 % @ 10	40 % @ 10	1,69 (1,1-2,6)	0,38 (0,2-2,7)	12 (10-172)	290 (19- 991)

	$[^3\text{H}]$ Epibatidina $\alpha\beta$ (Ki, nM) (pendiente de la curva)	$[^{125}\text{I}]$ yodoMLA $\alpha_7$ (Ki, nM) (pendiente de la curva)	mg/kg				AD <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/kg}$ )	
			ED <sub>50</sub> Retirada de la cola	ED <sub>50</sub> Placa caliente	ED <sub>50</sub> Hipotermia	ED <sub>50</sub> Actividad espontánea	Retirada de la cola	Placa caliente
	0,067 ± 0,01	7300 ± 150	5 % @ 10	18 % @ 10	1,58 (0,97-2,1)	0,17 (0,08-1,5)	4 (0,1-70)	117 (110- 1100)
	1,18 ± 0,14	>10.000	11 % @ 10	19 % @ 10	2,74 (1,89-3,5)	1,01 (0,27-3,7)	320 (45- 3262)	1370 (180- 1430)
	0,13 ± 0,005	719 ± 101	11 % @ 10	12 % @ 10	1,87 (0,1-3,5)	0,61 (0,04-9,1)	9 (0,4-19)	10 % @ 10.000
	0,04 ± 0,012	7900 ± 1080						

La Tabla 7 proporciona algunos datos adicionales para los compuestos de la invención en donde R<sub>1</sub> es pirimidina y donde el sustituyente X sobre el anillo de piridina varía. Como con los compuestos de la Tabla 6, estos compuestos se ensayaron según los ensayos descritos anteriormente.

5 Tabla 7. Datos de unión de radioligando y perfil antinocicepción para análogos de 3'-(pirimidina)epibatidina



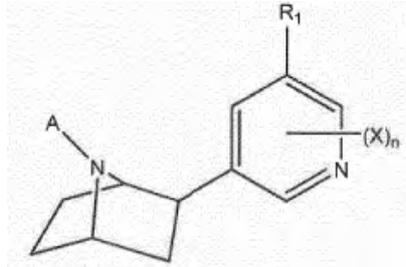
	$[^3\text{H}]$ Epibatidina $\alpha\beta$ (Ki, nM) (pendiente de la curva)	$[^{125}\text{I}]$ yodoMLA $\alpha_7$ (Ki, nM) (pendiente de la curva)	mg/kg				AD <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/kg}$ )	
			ED <sub>50</sub> Retirada de la cola	ED <sub>50</sub> Placa caliente	ED <sub>50</sub> Hipotermia	ED <sub>50</sub> Actividad espontánea	Retirada de la cola	Placa caliente
Compuestos comparativos								
Nicotina	1,50 ± 0,30		1,3 (0,5-1,8)	0,65 (0,25,0,85)	1,0 (0,6-2,1)	0,5 (0,15-0,78)		
(-)-epibatidina	0,018 ± 0,001		0,006 (0,001- 0,01)	0,004 (0,001- 0,008)	0,004 (0,002- 0,008)	0,001 (0,0005- 0,005)		
vareniclina	0,12 ± 0,02	32,5 ± 1,3	11 % @ 10	10 % @ 10	2,8	2,1	0,2	470
Compuestos de la invención								
X								

ES 2 576 282 T3

	<sup>[3]H</sup> Epibatidina αβ (Ki, nM) (pendiente de la curva)	<sup>[125]I</sup> yodoMLA α <sub>7</sub> (Ki, nM) (pendiente de la curva)	mg/kg				AD <sub>50</sub> (μg/kg)	
			ED <sub>50</sub> Retirada de la cola	ED <sub>50</sub> Placa caliente	ED <sub>50</sub> Hipotermia	ED <sub>50</sub> Actividad espontánea	Retirada de la cola	Placa caliente
H	0,12 ± 0,02	32,5 ± 1,3	1,5 (1,2-2)	1,63 (1-2,6)	0,6 (0,16-2)	0,32 (0,2-0,5)	15 % @ 100	0 % @ 100
F	0,84 ± 0,08	1927 n = 1	2,15 (1,7-2,7)	1,2 (0,8-1,7)	0,25 (0,13- 0,47)	0,15 (0,03- 0,57)	0,24 (0,13- 0,43)	33 % @ 100
Cl	0,32 ± 0,09	170 ± 64 n = 2*	0,28 (0,17- 0,45)	0,25 (0,15- 0,43)	0,03 (0,02- 0,035)	0,027 (0,01-0,04)	5 % @ 100	2 % @ 100

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la estructura:



en donde:

5 A es -R, -N(R)<sub>2</sub>, -C(=NR)N(R)<sub>2</sub>, o -OR,

cada R es, independientemente, H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, o aralquilo;

cada X es, independientemente, H, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo, -OR, -CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>R, -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R, -N(R)<sub>2</sub>, -NR-C(O)R, -C(O)N(R)<sub>2</sub>, -NR-CO<sub>2</sub>R, -SO<sub>3</sub>CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH=CHY, o -CN;

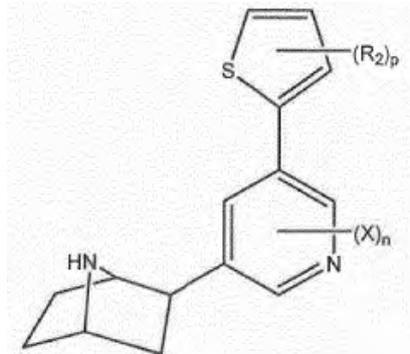
Y es halo;

10 n es un número entero de 0-3; y

R<sub>1</sub> es un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en tiofeno y pirimidina;

o uno de sus ésteres, amidas, sales, solvatos, o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura:



15 en donde:

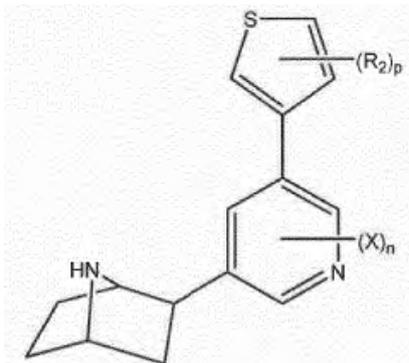
cada R<sub>2</sub> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alcoxi C1-6, amino, halo, hidroxilo, amida, CN, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>, y CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>;

cada X es, independientemente, H o halo; y

p es un número entero de 0-3;

20 o uno de sus ésteres, amidas, sales, solvatos, o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura:



en donde:

5 cada  $R_2$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alcoxi C1-6, amino, halo, hidroxilo, amida, CN,  $\text{CH}_3\text{SO}_2$ , y  $\text{CF}_3\text{SO}_2$ ;

cada X es, independientemente, H o halo; y

p es un número entero de 0-3;

o uno de sus ésteres, amidas, sales, solvatos, profármacos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

4. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

- 10 2-*exo*-[2'-fluoro-3'-(pirimidin-3-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano;  
 2-*exo*-[2'-cloro-3'-(pirimidin-5-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano;  
 2-*exo*-[3'-(pirimidin-5-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano;  
 2-*exo*-[2'-fluoro-3'-(tiofen-2-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano;  
 2-*exo*-[2'-fluoro-3'-(5-fluorotiofen-2-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano;  
 15 2-*exo*-[2'-fluoro-3'-(5-clorotiofen-2-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano;  
 2-*exo*-[2'-fluoro-3'-(5-aminotiofen-2-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano;  
 2-*exo*-[2'-fluoro-3'-(5-metoxitiofen-2-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano;  
 2-*exo*-[2'-fluoro-3'-(4-fluorotiofen-2-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano;  
 2-*exo*-[2'-fluoro-3'-(4-clorotiofen-2-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano;  
 20 2-*exo*-[2'-fluoro-3'-(4-aminotiofen-2-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano;  
 2-*exo*-[2'-fluoro-3'-(4-metoxitiofen-2-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano;  
 2-*exo*-[2'-fluoro-3'-(tiofen-3-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano;  
 2-*exo*-[2'-fluoro-3'-(5-fluorotiofen-3-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano;  
 2-*exo*-[2'-fluoro-3'-(5-clorotiofen-3-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano;  
 25 2-*exo*-[2'-fluoro-3'-(5-aminotiofen-3-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano;  
 2-*exo*-[2'-fluoro-3'-(5-metoxitiofen-3-il)-5'-piridinil]-7-azabicyclo[2.2.1]heptano; y  
 sus ésteres, amidas, sales, solvatos, o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde  $R_1$  es pirimidina opcionalmente sustituida.
6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde X es halo,  $n = 1$ , y A es H.
- 30 7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde  $R_1$  tiene uno o más sustituyentes alcoxi.

8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para uso en el tratamiento o retraso de la evolución de los trastornos que se alivian por la acción de los agonistas o antagonistas sobre un receptor nicotínico de acetilcolina.
10. La composición para uso según la reivindicación 9, en donde el trastorno se selecciona del grupo que consiste en adicción, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, dolor, depresión, síndrome de Tourette, síndrome inflamatorio del intestino, esquizofrenia, ansiedad, epilepsia, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, colitis ulcerosa, y obesidad.
11. La composición para uso según la reivindicación 10, en donde el trastorno comprende la adicción a la nicotina.