

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 601 905**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.12.2009 PCT/IN2009/000758**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2011 WO11061751**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.12.2009 E 09818648 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016 EP 2513085**

54 Título: **Compuestos bicíclicos como ligandos del receptor nicotínico de la acetilcolina alfa4beta2**

30 Prioridad:

18.11.2009 IN CH28382009

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.02.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**NIROGI, RAMAKRISHNA;
MOHAMMED, ABDUL, RASHEED;
VEERAMALLA, SRINIVAS;
RAVELLA, SRINIVASA, RAO;
AHMAD, ISHTIYAQUE;
JAYARAJAN, PRADEEP;
SHINDE, ANIL, KARBHARI;
KAMBHAMPTI, RAMA, SASTRI;
BHYRAPUNENI, GOPINADH y
JASTI, VENKATESWARLU**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 601 905 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 bicíclicos como ligandos del receptor nicotínico de la acetilcolina alfa4beta2

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos bicíclicos de la fórmula (I), como se define en la reivindicación 1.

- 5 La presente invención también se refiere a un proceso para la preparación de dichos nuevos compuestos anteriores, y sus sales y sus composiciones farmacéuticamente aceptables que los contienen.

Estos compuestos son útiles en el tratamiento y prevención de diversos trastornos que están relacionados con receptores nicotínicos $\alpha_4\beta_2$.

Antecedentes de la invención

- 10 Los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) o receptores nicotínicos neuronales (NNR) median un muy amplio rango de efectos fisiológicos y han sido objeto de tratamiento terapéutico de diversos trastornos. nAChR que pertenecen a la superfamilia de los canales iónicos regulados por ligando (LGIC), están ampliamente distribuidos en todo el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP). Se entiende que los NNR desempeñan un papel importante en la regulación de la función del SNC y la liberación de muchos neurotransmisores. Por lo general, los NNR se construyen a partir de un conjunto de proteínas de la subunidad pentamérica. Diecisiete subunidades de nAChR se han identificado hasta la fecha, que se identifican como α_2 - α_{18} , β_1 - β_4 , γ , δ y ϵ . De estas subunidades, ocho α neuronales (α_2 a α_9) y tres β neuronales (β_2 a β_4), existen prominentemente en el cerebro de los mamíferos. (Véase, por ejemplo, Monteggia LM et al., Cloning and transient expression of genes encoding the human alpha4 and beta2 neuronal nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) subunits, *Gene*: 1995, 155:189-193; Graham A et al., Immunohistochemical localization of nicotinic acetylcholine receptor subunits in human cerebellum, *Neuroscience*. 2002; 113:493-507). También existen múltiples complejos de nAChR funcionalmente distintos; como un pentámero homomérico funcional o combinaciones de diferentes subunidades pueden formar un complejo juntas (véase, por ejemplo, Hogg, R.C et al., Nicotinic acetylcholine receptors: from structure to brain function, *Rev. Physiol, Biochem. Pharmacol*, 2003, 147: 1-46).
- 20 La identificación de una familia de genes que codifican para los nAChR y un mayor conocimiento de su expresión y función en el sistema nervioso central han llevado a la atención cada vez mayor con respecto a su potencial como dianas farmacéuticas. (Véanse los ejemplos, Hogg R.C et al., Nicotinic Acetylcholine Receptors as Drug Targets, *Curr. Drug Targets: CNS Neurol. Disord.* 2004, 3: 123-130; Suto et al., Neuronal nicotinic acetylcholine receptors as drug targets, *Expert Opin. Ther. Targets* 2004, 8: 61-64).
- 30 Existen muchos usos terapéuticos potenciales para los ligandos de los receptores nicotínicos neuronales $\alpha_4\beta_2$ en seres humanos basándose en efectos directos y en las indicaciones de estudios científicos disponibles. Los receptores nicotínicos neuronales $\alpha_4\beta_2$ han sido implicados en diferentes terapias como trastornos cognitivos, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, esquizofrenia y síndrome de Tourette (véanse los ejemplos, Newhouse et al., Effects of nicotinic stimulation on cognitive performance, *Curr. Opin. Pharmacol.* 2004, 4: 36-46; Levin E.D et al., Nicotinic Treatment for Cognitive Dysfunction, *Curr. Drug Targets: CNS Neurol. Disord.* 2002, 1: 423-431; Graham A.J. et al., Human Brain Nicotinic Receptors, their Distribution and Participation in Neuropsychiatric Disorders, *Curr. Drug Targets: CNS Neurol. Disord.* 2002, 1: 387-397; McEvoy J.P et al., The Importance of Nicotinic Acetylcholine Receptors in Schizophrenia, Bipolar Disorder y Tourette's Syndrome, *Curr. Drug Targets: CNS Neurol. Disord.* 2002, 1: 433-442).
- 40 Los estudios en una variedad de modelos de dolor en roedores han demostrado que los ligandos del receptor $\alpha_4\beta_2$ tienen el potencial para los tratamientos altamente eficaces en una variedad de estados de dolor e inflamación. (Véanse los ejemplos, Vincler et al., Neuronal nicotinic receptors as targets for novel analgesics, *Expert Opin. Invest. Drugs*, 2005, 14: 1191-1198; Decker MW et al., The therapeutic potential of nicotinic acetylcholine receptor agonists for pain control, *Expert Opin Investig Drugs*. 2001 Oct; 10(10):1819-30; Miao et al., Central terminals of nociceptors are targets for nicotine suppression of inflammation, *Neuroscience* 2004, 123: 777-84).
- 45 Se están realizando esfuerzos significativos para entender la neurotransmisión hipercolinérgica, que está asociada con estados de ánimo deprimidos lo que sugiere que puede ser mediada a través de la activación excesiva del receptor nicotínico neuronal y que las acciones terapéuticas de muchos antidepresivos pueden ser, en parte, mediadas a través de la inhibición de estos receptores. Así, los ligandos de los receptores nicotínicos neuronales $\alpha_4\beta_2$ pueden representar una nueva clase de agentes terapéuticos para el tratamiento de los trastornos de depresión y ansiedad (Véanse los ejemplos, Shytle et al., Nicotinic acetylcholine receptors as targets for antidepressants, *Mol. Psychiatry* 2002, 7: 525-35; Shytle et al., Neuronal nicotinic receptor inhibition for treating mood disorders: preliminary controlled evidence with mecamylamine, *Depress. Anxiety*, 2002, 16: 89-92). Estudios recientes también han informado de que los nAChR juegan un papel en los trastornos neurodegenerativos. Los ligandos selectivos de nAChR del subtipo y nicotina pueden

proporcionar neuroprotección en sistemas de cultivo celular in vitro y en estudios in vivo en modelos animales de tales trastornos. (Véanse los ejemplos, O'Neill et al., The role of neuronal nicotinic acetylcholine receptors in acute y chronic neurodegeneration, Curr. Drug Targets: CNS Neurol. Disord. 2002, 1: 399–411).

5 El subtipo nAChR $\alpha_4\beta_2$ tiene la mayor afinidad por la nicotina y es el candidato principal para la mediación de los efectos centrales de la nicotina. La exposición a la nicotina crónica (en humanos, animales y sistemas de cultivo celular) conduce a un aumento en el número de $\alpha_4\beta_2$ nAChR (expresión inducida), con implicaciones funcionales de la abstinencia. Estos estudios sugirieron que los ligandos de los receptores nicotínicos neuronales $\alpha_4\beta_2$ juegan un papel crítico en el tratamiento de la adicción. (Dwoskin et al., A novel mechanism of action and potential use for lobeline as a treatment for psychostimulant abuse, Biochem. Pharmacol. 2002, 63: 89–98; Coe et al., 3,5-Bicyclic aryl piperidines: a novel class of $\alpha_4\beta_2$ nAChR partial agonists for smoking cessation, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15: 4889–97).
10 También se espera que los ligandos del receptor de $\alpha_4\beta_2$ sean de utilidad en el tratamiento de la obesidad (Li et al., Nicotine, body weight and potential implications in the treatment of obesity, Curr. Top. Med. Chem. 2003, 3: 899–919).

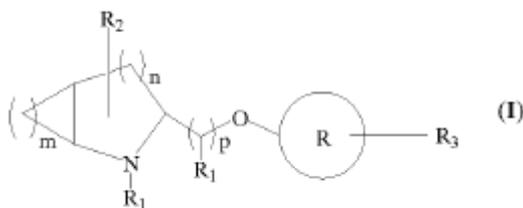
En conjunto, los estudios anteriores sugieren fuertemente que los compuestos que son moduladores del receptor de $\alpha_4\beta_2$, esto es, ligandos, pueden ser útiles para indicaciones terapéuticas incluyendo, el tratamiento de enfermedades asociadas con un déficit en la memoria, la cognición y el aprendizaje, tales como la enfermedad de Alzheimer y el trastorno por déficit de atención; el tratamiento de trastornos de la personalidad tales como esquizofrenia; el tratamiento de trastornos de comportamiento, por ejemplo, ansiedad, depresión y trastornos obsesivo-compulsivos; el tratamiento del dolor y la inflamación; el tratamiento de trastornos de movimiento o motores tales como enfermedad de Parkinson y epilepsia; el tratamiento de enfermedades asociadas con la neurodegeneración, tales como accidente cerebrovascular o trauma en la cabeza o la abstinencia a partir de la adicción a fármacos, incluyendo la adicción a nicotina, alcohol y otras sustancias de abuso y la obesidad.

Bunelle et al (Expert Opinion on Therapeutic Patents (2003); 13(7): 1003–1–21) revela diversos ligandos del receptor de acetilcolina nicotínicos neuronales como analgésicos potenciales.

25 Las Publicaciones de la Patente WO2008057938 (A1), US20040192673 (A1) y EP296560 (B1) revelan una serie de compuestos como ligandos de receptores nicotínicos de acetilcolina y se reivindica que son útiles en el tratamiento de diversos trastornos del SNC. Mientras que se han revelado algunos compuestos del receptor de acetilcolina nicotínico, sigue existiendo una necesidad de compuestos que son útiles para la modulación de los receptores nicotínicos de la acetilcolina. En nuestra investigación en el área de los receptores nicotínicos de la acetilcolina, se encontró que los compuestos bicíclicos de fórmula (I) demuestran muy alta afinidad por el receptor nicotínico de la acetilcolina. Por lo tanto, es un objeto de esta invención proporcionar compuestos, que son útiles como agentes terapéuticos en el tratamiento/prevenición de una variedad de trastornos del sistema nervioso central o trastornos afectados por los receptores nicotínicos $\alpha_4\beta_2$.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos bicíclicos de la fórmula (I):



35 y estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

en donde R representa arilo o heteroarilo;

R₁ representa hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

40 R₂ representa hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclilo o heterociclilalquilo;

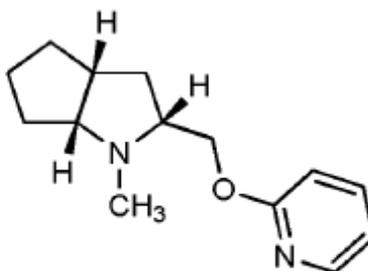
R₃ representa hidrógeno, hidroxí, halógeno, tio, nitro, amida, amina, carboxílico, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, heterociclilo o heterociclilalquilo;

"m" representa 1 a 4;

"n" representa 1 a 2;

"p" representa 0 a 2;

con la condición de que el compuesto no sea el compuesto de fórmula (A):



(A).

5 La presente invención se refiere al uso de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I), para la fabricación de un medicamento en el tratamiento y prevención de diversos trastornos que están relacionados con receptores nicotínicos $\alpha_4\beta_2$.

10 En concreto, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento de diversos trastornos tales como ansiedad, enfermedad de Alzheimer, depresión, trastornos convulsivos, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos cognitivos de la memoria, ADHD (Desorden de Atención Deficiente/Síndrome de Hiperactividad), dolor, inflamación, trastornos de la personalidad, psicosis, parafrenia, depresión psicótica, enfermedad de Parkinson, manía, esquizofrenia, trastornos de pánico, trastornos del sueño, síndrome de abstinencia del abuso de fármacos, accidente cerebrovascular, trauma en la cabeza, deterioro cognitivo leve, trastornos neurodegenerativos y obesidad.

15 En otro aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I), y estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en mezcla con al menos un vehículo, diluyentes, adyuvantes o excipientes apropiados.

También se revela un compuesto radiomarcado de fórmula (I) para uso en el diagnóstico médico o terapia, así como el uso de un compuesto radiomarcado de fórmula (I) para preparar un medicamento útil en el tratamiento de diversos trastornos que están relacionados a receptores nicotínicos $\alpha_4\beta_2$.

20 En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la presente invención en combinación con al menos un ingrediente activo adicional para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades y afecciones.

En aún otro aspecto, la invención se refiere a composiciones que comprenden y métodos para el uso de compuestos de fórmula (I).

25 En aún otro aspecto, la invención se refiere además al proceso de preparación de los compuestos de fórmula (I) y estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos representativos de la presente invención incluyen

un compuesto que se selecciona del grupo que consiste en:

3-(Piridin-3-iloximetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hexano diclorhidrato;

30 2-Metil-3-(piridin-3-iloximetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hexano;

3-(2-Metilpiridin-3-il-oximetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hexano diclorhidrato;

3-(2-Cloropiridin-3-iloximetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hexano diclorhidrato;

3-(2-Cloropiridin-5-iloximetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hexano diclorhidrato;

3-(2-Fluoropiridin-5-iloximetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hexano diclorhidrato;

- 3-(5-Cloropiridin-3-iloximetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hexano diclorhidrato;
 3-(5-Bromopiridin-3-iloximetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hexano tartrato;
 3-(2-Fluoropiridin-3-iloximetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hexano tartrato;
 3-(2-Fluoropiridin-3-iloximetil)-2-metil-2-azabicyclo [3.1.0] hexano tartrato;
- 5 3-(2-Cloropiridin-3-iloximetil)-2-metil-2-azabicyclo [3.1.0] hexano;
 2-Metil-3-(2-metilpiridin-3-iloximetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hexano;
 2-Metil-3-(2-metilpiridin-5-iloximetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hexano;
 3-(2-Cloropiridin-5-iloximetil)-2-metil-2-azabicyclo [3.1.0] hexano;
 3-(2-Fluoropiridin-5-iloximetil)-2-metil-2-azabicyclo [3.1.0] hexano;
- 10 3-(5-Cloropiridin-3-iloximetil)-2-metil-2-azabicyclo [3.1.0] hexano;
 3-(5-Bromopiridin-3-iloximetil)-2-metil-2-azabicyclo [3.1.0] hexano diclorhidrato;
 3-(2-Metilpiridin-5-iloximetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hexano;
 Amida del ácido 5-(2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-ilmetoxi) piridina-2-carboxílico;
 Ácido 5-(2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-ilmetoxi) piridina-2-carboxílico;
- 15 3-(2-Metoxipiridin-5-iloximetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hexano;
 3-(2-Isopropoxipiridin-3-iloximetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hexano;
 Amida del ácido 5-(2-metil-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-ilmetoxi) piridina-2-carboxílico;
 Ácido 5-(2-metil-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-ilmetoxi) piridina-2-carboxílico;
- 20 3-(2-Isopropoxipiridin-5-iloximetil)-2-metil-2-azabicyclo [3.1.0] hexano;
 5-[1-(2-Azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-etoxi]piridin-2-ilamina;
 3-(2-Pirrolidin-1-il-piridin-5-iloximetil)-2-aza-bicyclo [3.1.0] hexano;
 5-[1-(2-Metil-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-il)etoxi]piridin-2-ilamina;
 2-Metil-3-(2-pirrolidin-1-il-piridin-5-iloximetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hexano;
- 25 3-(Piridin-3-iloximetil)-2-azabicyclo [4.1.0] heptano;
 3-(6-Metilpiridin-3-iloximetil)-2-azabicyclo [4.1.0] heptano;
 3-(2-Metilpiridin-3-iloximetil)-2-azabicyclo [4.1.0] heptano;
 3-(5-Cloropiridin-3-iloximetil)-2-azabicyclo [4.1.0] heptano;
 2-Metil-3-(2-metilpiridin-3-iloximetil)-2-azabicyclo [4.1.0] heptano;
- 30 3-(5-Cloropiridin-3-iloximetil)-2-metil-2-azabicyclo [4.1.0] heptano;
 4-[2-(Piridin-3-iloxi)etil]-2-azabicyclo [3.1.0] hexano;
 4-[2-(5-Cloropiridin-3-iloxi)etil]-2-metil-2-azabicyclo [3.1.0] hexano;
 3-(Piridin-3-iloximetil)-2-azabicyclo [4.1.0] heptano clorhidrato;

3–(5–Cloropiridin–3–iloximetil)–2–azabicyclo [4.1.0] heptano clorhidrato;

y estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Descripción detallada de la invención

5 A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos utilizados en la descripción y reivindicaciones tienen los significados dados a continuación:

El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

10 El término "alquilo" significa radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste exclusivamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a ocho átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo. Los ejemplos de grupos "alquilo" incluyen metilo, etilo, n–propilo, iso–propilo y similares.

El término "alcoxi" significa un grupo alquilo unido a través de un enlace de oxígeno al resto de la molécula. Ejemplos de grupos "alcoxi" incluyen metoxi, etoxi, propiloxi, iso–propiloxi y similares.

15 El término "cicloalquilo" significa sistemas de anillos no aromáticos, mono o multi cíclicos de 3 a 12 átomos de carbono. Ejemplos de grupos "cicloalquilo" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y similares. Los grupos "cicloalquilo" pueden estar sustituidos o sin sustituir, y opcionalmente los sustituyentes se pueden seleccionar del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, tio, oxo, carboxílico, amina, amida, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, haloalquilo o haloalcoxi.

20 El término "cicloalquilalquilo" significa un grupo cicloalquilo unido directamente a un grupo alquilo. Ejemplos de grupos "cicloalquilalquilo" incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilometilo y similares. Los grupos "cicloalquilalquilo" pueden estar sustituidos o sin sustituir, y opcionalmente los sustituyentes se pueden seleccionar del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, tio, oxo, carboxílico, amina, amida, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, haloalquilo o haloalcoxi.

25 El término "cicloalcoxi" significa sistemas de anillos no aromáticos, mono o multi cíclicos de 3 a 12 átomos de carbono. Ejemplos de grupos "cicloalcoxi" incluyen ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y similares. Los grupos "cicloalcoxi" pueden estar sustituidos o sin sustituir, y opcionalmente los sustituyentes se pueden seleccionar del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, tio, oxo, carboxílico, amina, amida, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, haloalquilo o haloalcoxi.

El término "haloalquilo" significa radicales alquilo de cadena lineal o ramificada que contienen de uno a tres átomos de carbono e incluye fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, fluoroetilo, difluoroetilo y similares.

30 El término "haloalcoxi" significa radicales alcoxi de cadena lineal o ramificada que contienen uno a tres átomos de carbono e incluye fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, fluoroetoxi, difluoroetoxi y similar.

El término "arilo" significa sistema de anillo aromático monocíclico o bicíclico, que puede estar sustituido o no sustituido, y opcionalmente los sustituyentes se pueden seleccionar del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, tio, oxo, carboxílico, amina, amida, alquilo, alcoxi, haloalquilo o haloalcoxi.

35 El término "heteroarilo" significa compuestos orgánicos que contienen una estructura de anillo que contiene átomos además de carbono tales como azufre, oxígeno o nitrógeno, como parte del anillo. Estos átomos adicionales se pueden repetir más de una vez en el anillo. Estos anillos pueden ser o bien los anillos aromáticos simples o anillos no aromáticos e incluye piridina, pirimidina, benzotiofeno y similares, que puede estar sustituido o no sustituido, y opcionalmente los sustituyentes se pueden seleccionar del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, tio, oxo, carboxílico, amina, amida, alquilo, alcoxi, haloalquilo o haloalcoxi.

40 El término "heterociclilo" significa anillos de 3 a 8 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen de 1 a 3 heteroátomos; estos átomos adicionales se pueden repetir más de una vez en el anillo. Los grupos "heterociclilo" pueden estar sustituidos o no sustituidos, y opcionalmente los sustituyentes se pueden seleccionar del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, tio, oxo, carboxílico, amina, amida, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, haloalquilo o haloalcoxi.

El término "heterociclilalquilo" significa anillo heterociclilo unido directamente a un grupo alquilo.

45 El término "estereoisómeros" es un término general para todos los isómeros de las moléculas individuales que difieren sólo en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye isómeros de imagen especular (enantiómeros), isómeros geométricos (cis–trans) e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares uno de otro (diastereoisómeros).

El término "profármaco" se utiliza para referirse a un compuesto capaz de convertir, ya sea directa o indirectamente, en los compuestos descritos en este documento por la acción de enzimas, ácido gástrico y similares en condiciones fisiológicas in vivo (por ejemplo, la oxidación enzimática, reducción y/o hidrólisis).

5 El término "solvato" se utiliza para describir un complejo molecular entre los compuestos de la presente invención y las moléculas de solvente. Los ejemplos de solvatos incluyen, pero no se limitan a, los compuestos de la invención en combinación con agua, isopropanol, etanol, metanol, dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de etilo, ácido acético, etanolamina o mezclas de los mismos.

10 El término "hidrato" se puede utilizar cuando dicho solvente es agua. Se contempla específicamente que en la presente invención una molécula de solvente puede estar asociada con una molécula de los compuestos de la presente invención, tal como un hidrato. Además, se contempla específicamente que, en la presente invención, más de una molécula de solvente puede estar asociada con una molécula de los compuestos de la presente invención, tal como un dihidrato. Adicionalmente, se contempla específicamente que en la presente invención menos de una molécula de solvente puede estar asociada con una molécula de los compuestos de la presente invención, tales como un hemihidrato. Además, los solvatos de la presente invención se contemplan como solvatos de los compuestos de la presente invención que retienen la eficacia biológica de la forma no hidrato de los compuestos.

15 El término "tautómeros" incluye formas isoméricas fácilmente interconvertibles de un compuesto en equilibrio. La tautomería enolceto es un ejemplo.

El término "polimorfos" incluye formas distintas cristalográficamente de compuestos con estructuras químicamente idénticas.

20 El término "metabolito" se refiere a la sustancia producida por metabolismo.

El término "derivado" se refiere a un compuesto obtenido a partir de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), y sus tautómeros, estereoisómeros, polimorfos, solvatos, hidratos, N-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, por un simple proceso químico de conversión de uno o más grupos funcionales, tal como por oxidación, hidrogenación, alquilación, esterificación, halogenación y similares.

25 El término "esquizofrenia" significa esquizofrenia, esquizofreniforme y trastorno esquizoafectivo.

El término "trastorno psicótico" se refiere a delirios, alucinaciones prominentes, discurso desorganizado o comportamiento desorganizado o catatónico. Véase Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, fourth edition, American Psychiatric Association, Washington, D.C.

30 Los términos "que trata", "tratar" o "tratamiento" abarcan todos los significados tales como preventivo, profiláctico y paliativo.

La frase "sales farmacéuticamente aceptables" indica que la sustancia o composición debe ser compatible químicamente y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes que comprenden una formulación, el mamífero que se va a tratar con el mismo.

35 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se define como "una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad particular, afección o trastorno (ii) atenúa, aminora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad particular, afección o trastorno (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad particular, afección o trastorno descrito en este documento".

40 Se utilizaron reactivos comerciales sin purificación adicional. La temperatura ambiente se refiere a 25–30°C. Los IR se tomaron utilizando KBr y en estado sólido. A menos que se indique lo contrario, todos los espectros de masas se llevaron a cabo utilizando condiciones de ESI. Los espectros ¹H RMN fueron registrados a 400 MHz en un instrumento Bruker. Se utilizó cloroformo deuterado (99.8% D) como solvente. Se utilizó TMS como patrón de referencia interna. Los valores de desplazamiento químico se expresan en valores (δ) en partes por millón. Las siguientes abreviaturas se utilizan para la multiplicidad para las señales de RMN: s = singlete, bs = singlete ancho, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, qui = quinteto, h = hepteto, dd = doble doblete, dt = doble triplete, tt = triplete de tripletes, m = multiplete.

45 Cromatografía se refiere a cromatografía en columna realizada utilizando sílica gel de malla 100–200 y ejecutada bajo condiciones de presión de nitrógeno (cromatografía instantánea).

Los compuestos de la invención se pueden utilizar en combinación con otros agentes terapéuticos o enfoques utilizados para tratar o prevenir las condiciones mencionadas anteriormente. Tales agentes o enfoques incluyen receptores 5-HT₁₋₇, agonistas inversos de GABA y otros receptores nicotínicos de acetilcolina.

50 En la combinación de la presente invención, los compuestos de la presente invención y los socios de combinación mencionados anteriormente pueden ser administrados por separado (por ejemplo, kit de partes) o juntos en una composición farmacéutica (por ejemplo, cápsula o comprimido). Además, la administración de un elemento de la

combinación de la presente invención puede ser anterior, simultánea o posterior a la administración del otro elemento de la combinación de la presente invención puede ser anterior, simultánea a o posterior a la administración del otro elemento de la combinación. Si los compuestos de la presente invención y el uno o más ingredientes activos están presentes en formulaciones separadas estas formulaciones separadas se pueden administrar simultánea o secuencialmente.

Por lo tanto, la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la presente invención en combinación con al menos un ingrediente activo adicional para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades y afecciones.

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

Un compuesto de fórmula general (I) puede ser marcado radiactivamente mediante el uso de técnicas estándar conocidas en la química orgánica. Alternativamente, el compuesto de fórmula (I) radiomarcado con radioisótopos como un sustituyente en uno de los materiales de partida o en un intermedio utilizado en la síntesis del compuesto de fórmula (I). Por ejemplo, véase Arthur Murry III, D. Lloyd Williams; *Organic Synthesis with Isotopes*, vol. I and II, Interscience Publishers Inc., N.Y. (1958) y Melvin Calvin et al. *Isotopic Carbon* John Wiley and Sons Inc., N.Y (1949).

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

Los análogos radiomarcados del compuesto de fórmula (I) se pueden utilizar en estudios clínicos para evaluar el papel de los ligandos de receptores nicotínicos $\alpha_4\beta_2$ en una variedad de áreas de la enfermedad, donde se cree que los ligandos de receptores nicotínicos $\alpha_4\beta_2$ están involucrados. Los compuestos radiomarcados de fórmula (I) son útiles como agentes de formación de imágenes y biomarcadores para el tratamiento médico y el diagnóstico. Tales compuestos radiomarcados son también útiles como herramientas farmacológicas para el estudio de funciones y actividad de receptores nicotínicos $\alpha_4\beta_2$. Por ejemplo, los compuestos marcados isotópicamente son particularmente útiles en SPECT (tomografía de compuesto por emisión de fotón único) y en PET (tomografía por emisión de positrones).

Composiciones farmacéuticas

Con el fin de utilizar los compuestos de fórmula (I) en terapia, normalmente se formularán en una composición farmacéutica de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular de una manera convencional utilizando uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Así, los compuestos activos de la invención se pueden formular para administración oral, bucal, intranasal, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea) o rectal o una forma apropiada para administración por inhalación o insuflación.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil metilcelulosa); agentes de carga (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílica); desintegrantes (por ejemplo, almidón de patata o almidón glicolato de sodio); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato de sodio). Los comprimidos se pueden recubrir por métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones o se pueden presentar como un producto seco para constitución con agua u otro vehículo apropiado antes del uso. Tales preparaciones líquidas se pueden preparar por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o acacia); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos o alcohol etílico) y conservantes (por ejemplo, metil o propil p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico).

Para la administración bucal, la composición puede tomar la forma de comprimidos o comprimidos para deshacer en la boca formulados de manera convencional.

Los compuestos activos de la invención se pueden formular para administración parenteral por inyección, incluyendo el uso de técnicas de cateterización o infusión convencionales. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de dosis múltiples, con un conservante adicionado. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o

dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo apropiado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso. Los compuestos activos de la invención también se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

5 Para la administración intranasal o la administración por inhalación, los compuestos activos de la invención se suministran convenientemente en forma de una pulverización de aerosol desde un recipiente presurizado o un nebulizador o desde una cápsula utilizando un inhalador o insufladores. En el caso de un aerosol presurizado, un propulsor apropiado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas apropiado y la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para
10 suministrar una cantidad medida. El medicamento para el recipiente presurizado o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo mientras que para una cápsula; preferiblemente debe estar en forma de polvo. Las cápsulas y cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina) para uso en un inhalador o insuflador se pueden formular conteniendo una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base en polvo apropiada tal como lactosa o almidón.

15 Las formulaciones de aerosol para el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente (por ejemplo, migraña) en el humano adulto medio se disponen preferiblemente de forma que cada dosis medida o "puff" de aerosol contenga de 20 µg a 1000 µg del compuesto de la invención. La dosis diaria total con un aerosol estará dentro del rango de 100 µg a 10 mg. La administración puede ser varias veces al día, por ejemplo 2, 3, 4 u 8 veces, administrando, por ejemplo, 1, 2 o 3 dosis cada vez.

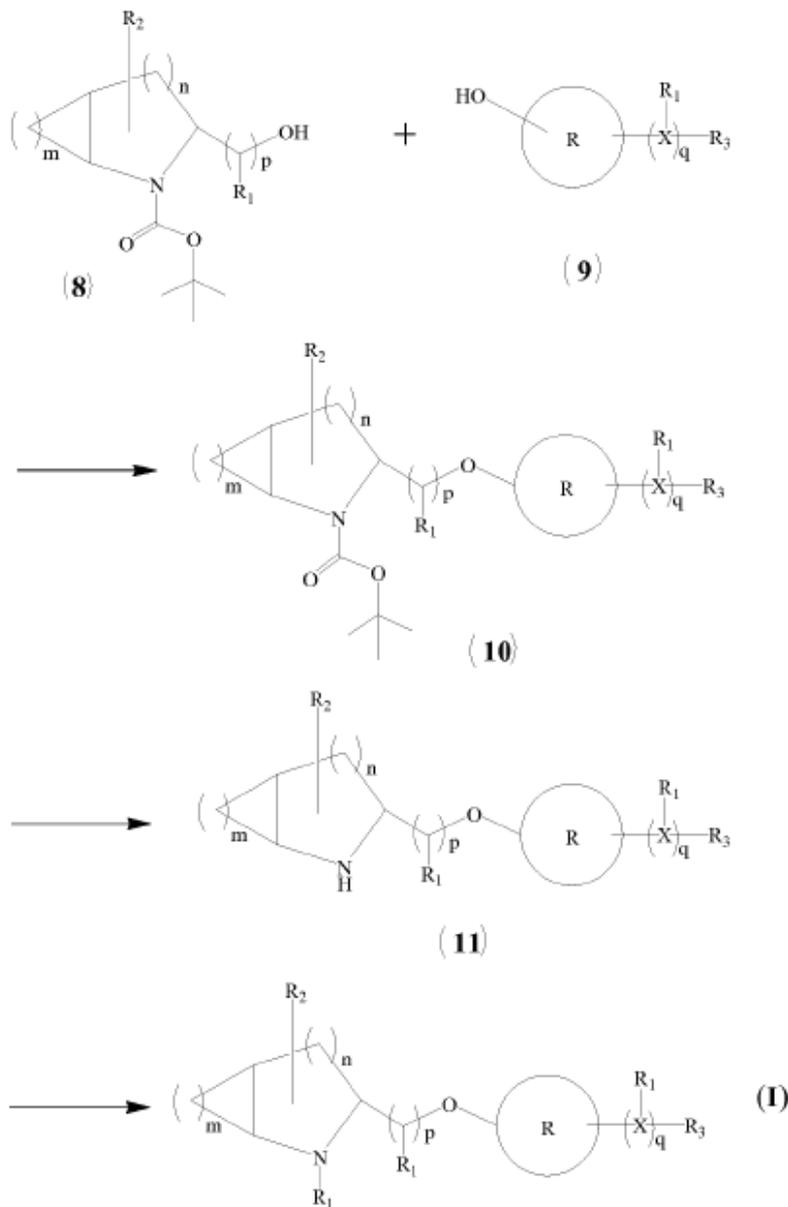
20 Una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula general (I) o sus derivados como se ha definido anteriormente se puede utilizar para producir un medicamento, junto con auxiliares, portadores y aditivos farmacéuticos convencionales.

Dicha terapia incluye múltiples elecciones: por ejemplo, administración de dos compuestos compatibles simultáneamente en una forma de dosis única o administrar cada compuesto individualmente en una dosificación por separado; o si es necesario en el mismo intervalo de tiempo o por separado con el fin de maximizar el efecto beneficioso o minimizar los efectos secundarios potenciales de los fármacos de acuerdo con los principios conocidos de farmacología.
25

La dosis de los compuestos activos puede variar dependiendo de factores tales como la ruta de administración, la edad y el peso del paciente, la naturaleza y gravedad de la enfermedad que se va a tratar y factores similares. Por lo tanto, cualquier referencia en este documento a una cantidad farmacológicamente eficaz de los compuestos de fórmula general (I) se refiere a los factores antes mencionados. Una dosis propuesta de los compuestos activos de esta invención, ya sea para administración oral, parenteral, nasal o bucal, a un humano adulto medio, para el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente, es de 0.1 a 200 mg del ingrediente activo por dosis unitaria que podría administrarse, por ejemplo, 1 a 4 veces por día.
30

Métodos de preparación

35 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante el Esquema I, como se muestra a continuación.

Esquema I

en donde q es 0.

5 El compuesto de fórmula (8) se deja reaccionar con el compuesto hidroxilo de fórmula (9) para formar el compuesto de fórmula (10). El compuesto de fórmula (10) se convierte en compuesto desprotegido de fórmula (11). El compuesto de fórmula (11) se convierte en compuesto de fórmula (I).

10 En la primera etapa de la preparación anterior, el compuesto de fórmula (8) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (9) utilizando condiciones de reacción de Mitsunobu para obtener el compuesto de fórmula (10). Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en un solvente tal como tetrahidrofurano, tolueno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, éter de dimetilo y similares, o una mezcla de los mismos y, preferiblemente, mediante el uso de tetrahidrofurano. La reacción puede ser afectada en presencia de reactivos tales como azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo, reactivos fosfina, tales como triciclohexilfosfina, triortotolilfosfina, trifenilfosfina o mezclas de los mismos y, preferiblemente, mediante el uso de trifenilfosfina. La temperatura de reacción puede variar de -10°C a 50°C basándose en la elección del solvente y preferiblemente a una temperatura en el intervalo de -5°C a 50°C . La duración de la reacción puede variar de 12 a 20 horas, preferiblemente desde un período de 14 a 18 horas.

15 En la segunda etapa de la preparación anterior, el compuesto de fórmula (10) se convierte en el compuesto de fórmula (11). Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente utilizando ácido clorhídrico o trifluoro ácido en un solvente tal como

etanol, tetrahidrofurano, tolueno, ácido acético, acetato de etilo, isopropanol, éter dietílico, diclorometano y similares, o una mezcla de los mismos y, preferiblemente, mediante el uso de isopropanol. La duración de la reacción puede variar de 1 a 4 horas, preferiblemente desde un período de 1 a 3 horas.

5 En la tercera etapa de la preparación anterior, el compuesto de fórmula (11) se convierte en la fórmula general (I). Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en un solvente tal como etanol, tetrahidrofurano, tolueno, agua, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y similares, o una mezcla de los mismos. La temperatura de reacción puede variar desde 40°C a 120°C basándose en la elección del solvente y preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 60°C a 100°C. La duración de la reacción puede variar de 1 a 5 horas, preferiblemente de un período de 2 a 4 horas.

10 El material de partida de fórmula (8) se sintetizó como se describe en la etapa (vii) de la preparación 1. Este material de partida puede estar disponible comercialmente o se pueden preparar por métodos convencionales o mediante la modificación de los procedimientos conocidos existentes. El material de partida de fórmula (9) puede estar disponible comercialmente o se puede preparar por métodos convencionales o por modificación, utilizando procesos conocidos.

15 Los compuestos obtenidos por el método anterior de preparación de la presente invención se pueden transformar en otro compuesto de esta invención por otras modificaciones químicas utilizando reacciones bien conocidas tales como oxidación, reducción, protección, desprotección, reacción de transposición, halogenación, hidroxilación, alquilación, alquiltiolación, desmetilación, O–alquilación, O–acilación, N–alquilación, N–alquenilación, N–acilación, N–cianación, N–sulfonilación, reacción de acoplamiento utilizando metales de transición y similares.

Si es necesario, una cualquiera o más de una de las siguientes etapas se pueden llevar a cabo,

i) Convertir un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I)

20 ii) Eliminar cualesquiera de los grupos protectores; o

iii) Formar una sal, solvato farmacéuticamente aceptable o un profármaco del mismo.

El proceso (i) se puede realizar utilizando procedimientos de interconversión convencionales tales como epimerización, oxidación, reducción, alquilación, y sustitución aromática nucleófila o electrófila y formación de éster hidrólisis o enlace amida.

25 En el proceso (ii) ejemplos de grupos protectores y los medios para su eliminación se pueden encontrar en T. W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis' (J. Wiley and Sons, 1991). Los grupos protectores de amina apropiados incluyen sulfonilo (por ejemplo tosilo), acilo (por ejemplo acetilo, 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o t-butoxicarbonilo) y arilalquilo (por ejemplo bencilo), que se puede eliminar por hidrólisis (por ejemplo, utilizando un ácido tal como ácido clorhídrico o trifluoroacético) o de forma reductora (por ejemplo, hidrogenólisis de un grupo bencilo o eliminación reductora de un grupo 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo utilizando zinc en ácido acético) según sea apropiado. Otros grupos protectores de amina apropiados incluyen trifluoroacetilo, que se puede retirar por hidrólisis catalizada por base de o un grupo bencilo unido a una resina en fase sólida, tal como una resina Merrifield unida con el grupo 2,6-dimetoxibencilo (enlazante Ellman), que se puede eliminar por hidrólisis catalizada por ácido, por ejemplo, con ácido trifluoroacético.

35 En el proceso (iii) halogenación, hidroxilación, alquilación y/o sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar convencionalmente por reacción con el ácido apropiado o derivado de ácido como se ha descrito anteriormente en detalle.

40 Ciertos compuestos de fórmula (I) son capaces de existir en formas estereoisómeras (por ejemplo, diastereómeros y enantiómeros) y la invención se extiende a cada una de estas formas estereoisómeras y a sus mezclas, incluyendo racematos. Las diferentes formas estereoisómeras se pueden separar una de otra por los métodos habituales o cualquier isómero dado se puede obtener por síntesis estereoespecífica o asimétrica. La invención también se extiende a formas tautoméricas y mezclas de los mismos.

45 Los estereoisómeros como regla general se obtienen generalmente como racematos que se pueden separar en los isómeros ópticamente activos de una manera conocida per se. En el caso de los compuestos de fórmula general (I) que tiene un átomo de carbono asimétrico la presente invención se refiere a la forma D, la forma L y mezclas D, L y en el caso del compuesto de fórmula general (I) que contiene un número de átomos de carbono asimétricos, las formas diastereoméricas y la invención se extiende a cada una de estas formas estereoisómeras y a mezclas de los mismos incluyendo racematos. Los compuestos de fórmula general (I) que tienen un carbono asimétrico y como regla se obtienen como racematos se pueden separar uno del otro por los métodos habituales, o cualquier isómero dado se puede obtener por síntesis estereoespecífica o asimétrica. Sin embargo, también es posible emplear un compuesto ópticamente activo desde el comienzo, un compuesto enantiomérico o diastereomérico correspondiente ópticamente activo obteniéndose entonces como el compuesto final.

Los estereoisómeros de los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar por una o más formas presentadas a continuación:

- i) Uno o más de los reactivos se pueden utilizar en su forma ópticamente activa.
- 5 ii) Catalizador ópticamente puro o ligandos quirales junto con catalizador metálico pueden ser empleados en el proceso de reducción. El catalizador metálico puede ser rodio, rutenio, indio y similares. Los ligandos quirales pueden ser preferiblemente fosfinas quirales (Principles of Asymmetric synthesis, J. E. Baldwin Ed., Tetrahedron series, 14, 311–316).
- 10 iii) La mezcla de estereoisómeros puede ser resuelta por métodos convencionales tales como formación de sales diastereoméricas con ácidos quirales o aminas quirales o alcoholes amino quirales, aminoácidos quirales. La mezcla resultante de diastereómeros puede entonces ser separada por métodos tales como cristalización fraccionada, cromatografía y similares, que es seguido por una etapa adicional de aislamiento del producto ópticamente activo hidrolizando el derivado (Jacques et. al., "Enantiomers, Racemates y Resolution", Wiley Interscience, 1981).
- iv) La mezcla de estereoisómeros puede ser resuelta por métodos convencionales tales como resolución microbiana, resolviendo las sales diastereoméricas formadas con ácidos quirales o bases quirales.
- 15 Los ácidos quirales que se pueden emplear pueden ser ácido tartárico, ácido mandélico, ácido láctico, ácido canforsulfónico, aminoácidos y similares. Las bases quirales que se pueden emplear puede ser alcaloides de cinchona, brucina o un aminoácido básico tal como lisina, arginina y similares. En el caso de los compuestos de fórmula general (I) que contienen isomerismo geométrico de la presente invención se refiere a todos estos isómeros geométricos.
- 20 Las sales farmacéuticamente apropiadas aceptables serán evidentes para los expertos en la técnica e incluyen las descritas en J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1–19, tales como sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico y ácidos orgánicos por ejemplo ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, málico, tartárico, benzoico, p-toluico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico o naftalenosulfónico. La presente invención incluye, dentro de su alcance, todas las posibles formas estequiométricas y no estequiométricas.
- 25 Las sales farmacéuticamente aceptables que forman una parte de esta invención se pueden preparar por tratamiento del compuesto de fórmula (I) con 1–6 equivalentes de una base tal como hidruro de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidróxido de sodio, t-butóxido de potasio, hidróxido de calcio, acetato de calcio, hidróxido de magnesio, cloruro de magnesio y similares. Se pueden utilizar solventes tales como agua, acetona, éter, THF, metanol, etanol, t-butanol, dioxano, isopropanol, éter isopropílico o mezclas de los mismos.
- 30 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar en forma cristalina o no cristalina y si es cristalina, pueden ser opcionalmente solvatados, por ejemplo, como el hidrato. Esta invención incluye dentro de su alcance solvatos estequiométricos (por ejemplo, hidratos), así como compuestos que contienen cantidades variables de solvente (por ejemplo, agua).
- 35 Diversos polimorfos del compuesto de fórmula general (I) que forman parte de esta invención se pueden preparar por cristalización del compuesto de fórmula (I), bajo diferentes condiciones. Por ejemplo, utilizando diferentes solventes comúnmente utilizados o sus mezclas para la recristalización, las cristalizaciones a diferentes temperaturas; diversos modos de enfriamiento que van desde muy rápido a muy lento enfriamiento durante cristalizaciones. Los polimorfos se pueden obtener también por un enfriamiento gradual o rápido de compuesto después de calentar o fundir. La presencia de polimorfos se puede determinar mediante espectroscopía de RMN de sonda sólida, espectroscopía IR, calorimetría
- 40 diferencial de barrido, difracción de rayos X en polvo o cualesquiera otras técnicas.
- Solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) que forman parte de esta invención se pueden preparar por métodos convencionales tales como disolviendo los compuestos de fórmula (I) en solventes tales como agua, metanol, etanol, mezcla de solventes tales como acetona-agua, dioxano-agua, N,N-dimetilformamida-agua y similares, preferiblemente agua y por recristalización mediante el uso de diferentes técnicas de cristalización.
- 45 Los profármacos se pueden preparar a partir del compuesto de fórmula (I) mediante el uso de proceso conocido. Se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco apropiados, por ejemplo, en Design of prodrugs (1985); Wihnan, Biochem Soc. Trans.1986, 14, 375–82; Stella et al., Prodrugs: A chemical approach to targeted drug delivery in directed drug delivery, 1985, 247–67.
- 50 Los tautómeros de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante el uso de proceso conocido. Los procedimientos para la preparación de tautómeros apropiados se describen, por ejemplo, en Smith MB, March J (2001). Advanced Organic Chemistry (5th ed.) New York: Wiley Interscience. pp. 1218–1223 and Katritzky AR, Elguero J, et al. (1976). The Tautomerism of heterocycles. New York: Academic Press.

N-óxidos de compuestos de fórmula (I) se puede preparar mediante el uso de proceso conocido. Se describen procedimientos para la preparación de N-óxidos apropiados, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure Michael B. Smith, Jerry March Wiley-Interscience, 5th edition, 2001.

Los hidratos de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante el uso de procedimiento conocido.

- 5 En el caso de los compuestos de fórmula general (I) que contienen isomerismo geométrico de la presente invención se refiere a todos estos isómeros geométricos.

Ejemplos

- 10 Los nuevos compuestos de la presente invención se prepararon de acuerdo con los siguientes procedimientos, utilizando materiales apropiados y se ejemplifican adicionalmente por los siguientes ejemplos específicos. Los compuestos más preferidos de la invención son cualquiera o todos los que se especifiquen en estos ejemplos. Estos compuestos, sin embargo, no se deben interpretar como que forman el único género que se considera como la invención y cualquier combinación de los compuestos o sus unidades estructurales pueden por sí mismos formar un género. Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la técnica entenderán fácilmente que las variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos se pueden utilizar para preparar estos compuestos.

Preparación 1: Preparación de (2-Azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)metanol

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

- 20 A una solución enfriada con hielo de 5-Hidroximetilpirrolidin-2-ona (5 gramos, 43.4 mmol) en diclorometano (174 mL) se le adicionó imidazol (6.5 gramos, 95.5 mmol), 4-dimetilaminopiridina (530 mg, 4.3 mmol) seguido de tert-butildifenilsilil cloruro (12.53 gramos, 45.57 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y tras la finalización de 2 horas, se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida para obtener 15.37 gramos del compuesto base, como líquido pegajoso, que se recogió para la siguiente reacción sin purificación adicional.

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 7.65–7.63 (m, 4H), 7.45–7.37 (m, 6H), 3.84–3.77 (m, 1H), 3.62 (dd, J = 3.9, 10.2 Hz, 1H), 3.50 (dd, J = 7.7, 10.2 Hz, 1H), 2.40–2.30 (m, 2H), 2.20–2.11 (m, 1H), 1.76–1.67 (m, 1H), 1.05 (s, 9H);

Masa (m/z): 354 [M+H⁺].

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

- 30 A una solución agitada del compuesto obtenido anteriormente (15.35 gramos, 43.42 mmol) en acetonitrilo (174 mL) se le adicionó 4-dimetilaminopiridina (6.36 gramos, 52.1 mmol) y tert-butildicarbonato (11 mL, 47.8 mmol). Después de agitar, durante 16 horas a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida para obtener producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía de columna instantánea utilizando sílica gel de malla 230–400 para obtener 18.28 gramos de compuesto base como sólido. Rendimiento: 93% para dos etapas

Intervalo de fusión: 105.9–108.3°C.

- 35 IR (cm^{-1}): 2953, 2930, 1747, 1709, 1471, 1431, 1311, 1111, 742, 705;

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 7.64–7.56 (m, 4H), 7.46–7.35 (m, 6H), 4.22–4.19 (m, 1H), 3.89 (dd, J = 4.2, 10.5 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 2.3, 10.5 Hz, 1H), 2.78 (ddd, J = 10.4, 10.4, 17.6 Hz, 1H), 2.44 (ddd, J = 3.2, 8.8, 17.6 Hz, 1H), 2.22–2.07 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.04 (s, 9H);

Masa (m/z): 454 [M+H⁺].

- 40 Etapas (iii): Preparación del tertbutil éster del ácido 2-(tert-Butildifenilsilaniloximetil)-5-hidroxi pirrolidina-1-carboxílico

- 45 A la solución agitada del compuesto obtenido anteriormente (18.27 gramos, 40.28 mmol) en tetrahydrofurano (160 mL) a -78°C , se le adicionó una solución de trietilborohidruro de litio (1M en tetrahydrofurano, 44.3 mL). Después de agitar, durante 1 hora, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución saturada de bicarbonato de sodio (68 mL). La mezcla de reacción se calentó a 0°C , se adicionó peróxido de hidrógeno (30% p/v, 1.3 mL) y se agitó, durante 20 minutos. Dos capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con diclorometano y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto base de 20.0 gramos como líquido pegajoso, que fue suficientemente puro, bastante para realizar la siguiente reacción. Rendimiento: 95.7%.

ES 2 601 905 T3

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

¹H-RMN (CDCl₃): 7.71–7.60 (m, 4H), 7.45–7.32 (m, 6H), 5.52–5.43 (m, 1H), 4.05–3.96 (m, 1H), 3.90–3.82 (m, 1H), 3.75–3.52 (m, 2H), 2.25–2.15 (m, 1H), 2.10–1.82 (m, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.34 (s, 6H), 1.06 (s, 9H);

Masa (m/z): 456 [M+H⁺].

5 Etapa (iv): Preparación del tertbutil éster del ácido 2-(tert-Butildifenilsilaniloximetil)-5-metoxipirrolidina-1-carboxílico

10 A una solución enfriada con hielo del compuesto obtenido anteriormente (18.34 gramos, 40.2 mmol) en metanol (160 mL), se le adicionó piridinio paratolueno sulfonato (1.0 gramos, 4.02 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó, durante 2 horas. Se adicionó trietilamina (1.2 mL, 8.04 mmol) y los volátiles se eliminaron a presión reducida para obtener un producto en bruto el cual se purificó por columna instantánea utilizando sílica gel de malla 230–400 para obtener 18.1 gramos de mezcla isomérica del compuesto base, como líquido pegajoso. Rendimiento: 95.7%.

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

¹H-RMN (CDCl₃): 7.70–7.65 (m, 4H), 7.45–7.35 (m, 6H), 5.28–5.12 (m, 1H), 4.05–3.85 (m, 2H), 3.70–3.50 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.25–2.05 (m, 2H), 1.95–1.85 (m, 1H), 1.80–1.70 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.33 (s, 6H), 1.05 (s, 9H);

15 Masa (m/z): 492 [M+Na⁺].

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

20 Una mezcla del compuesto obtenido anteriormente (18.1 gramos, 38.5 mmol) y cloruro de amonio (311 mg, 5.7 mmol) se calentó a 150°C a presión reducida (50 mbar), durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por columna instantánea utilizando sílica gel de malla 230–400 para obtener 14.6 gramos del compuesto base como líquido pegajoso. Rendimiento: 86.5%.

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

¹H-RMN (CDCl₃): 7.66–7.60 (m, 4H), 7.45–7.32 (m, 6H), 6.49 (d, J = 43.3 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 34.1 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 42.0 Hz, 1H), 3.90–3.58 (m, 2H), 2.90–2.65 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.32 (s, 6H), 1.04 (s, 9H);

Masa (m/z): 438 [M+H⁺].

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

30 A una solución enfriada con hielo del compuesto obtenido anteriormente (2.0 gramos, 4.56 mmol) en diclorometano (18 mL) se le adicionó una solución de dietilzinc (1M en hexano, 5.0 mL), seguido de diyodometano (0.55 mL, 6.84 mmol) durante un periodo de 15 minutos y se agitó, durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó, durante 3 horas. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 8 mediante la adición de solución saturada de bicarbonato de sodio. Dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida para obtener producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía de columna instantánea utilizando sílica gel de malla 230–400 para obtener para obtener el compuesto base de 1.5 gramos como líquido pegajoso. Rendimiento: 73%.

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

¹H-RMN (CDCl₃): 7.68–7.62 (m, 4H), 7.44–7.32 (m, 6H), 3.90–3.80 (m, 1H), 3.74–3.68 (m, 2H), 3.22–3.13 (m, 1H), 2.40–2.27 (m, 1H), 2.08–1.96 (m, 1H), 1.52–1.48 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.05 (s, 9H), 0.90–0.80 (m, 1H), 0.38–0.30 (m, 1H);

40 Masa (m/z): 452 [M+H⁺].

Etapa (vii): Preparación de tert-butil éster del ácido 3-hidroximetil-2-azabicyclo [3.1.0] hexano-2-carboxílico

45 A una solución enfriada con hielo del compuesto obtenido anteriormente (16.8 gramos, 37.1 mmol) en tetrahidrofuirano seco (104 mL) se le adicionó fluoruro de tetrabutilamonio (1M, en tetrahidrofurano 37.1 mL) durante un periodo de 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó, durante 12 horas. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para obtener un producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía de columna instantánea para obtener el compuesto base de 7.0 gramos como líquido pegajoso. Rendimiento: 88.6%.

ES 2 601 905 T3

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

¹H-RMN (CDCl₃): 4.90 (bs, 1H), 3.75–3.65 (m, 1H), 3.63–3.55 (m, 2H), 3.27 (ddd, J = 2.3, 6.2, 8.5 Hz, 1H), 2.16 (dd, J = 8.3, 13.1 Hz, 1H), 1.82–1.70 (m, 1H), 1.52–1.44 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 0.78–0.68 (m, 1H), 0.43–0.35 (m, 1H);

Masa (m/z): 214 [M+H⁺].

5 Ejemplo 1: Preparación de 3-(Piridin-3-iloximetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hexanon diclorhidrato

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

10 A una solución enfriada con hielo de trifenilfosfina (1.66 gramos, 6.4 mmol) en tetrahidrofurano seco (7 mL) se le adicionó dietil azodicarboxilato (1.0 mL, 6.4 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó, durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y una solución de tert-butil éster del ácido 3-Hidroximetil-2-azabicyclo [3.1.0] hexano-2-carboxílico (obtenido en la etapa (vii) de preparación 1) (0.9 gramos, 4.2 mmol) en tetrahidrofurano seco (7 mL) se adicionó seguido de una solución de 3-hidroxipiridina (0.6 gramos, 6.4 mmol) en tetrahidrofurano seco (14 mL). La mezcla de reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó, durante 16 horas. Los volátiles se evaporaron a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía de columna instantánea utilizando sílica gel de malla 230–400 para obtener 0.83 gramos del compuesto base como líquido pegajoso.

15 Rendimiento: 68%.

IR (cm⁻¹): 2977, 2933, 2876, 1694, 1575, 1476, 1392, 1257, 1231, 1174, 1134, 1023, 801, 759, 707;

¹H-RMN (CDCl₃): 8.32 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.24–7.15 (m, 2H), 4.28–4.15 (m, 2H), 4.10–3.95 (m, 2H), 2.28 (ddd, J = 3.6, 6.8, 13.4 Hz, 1H), 2.12 (dd, J = 7.8, 13.4 Hz, 1H), 1.49–1.40 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 0.92–0.80 (m, 1H), 0.41–0.35 (m, 1H); Masa (m/z): 291 [M+H⁺].

20 Etapa (ii): Preparación de 3-(Piridin-3-iloximetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hexano diclorhidrato

A una solución enfriada con hielo del compuesto obtenido anteriormente (1 mmol) en diclorometano (1 mL) se le adicionó ácido trifluoroacético (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó, durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron a presión reducida. El producto en bruto se trató con clorhidrato seco frío (3M) en isopropanol (2 mL). El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se tituló con hexano y éter para obtener el compuesto base (0.95 mmol) como sal diclorhidrato. Rendimiento: 95%.

25

IR (cm⁻¹): 3400, 2868, 2688, 2631, 2586, 2491, 1551, 1278, 1024, 827, 799, 676;

¹H-RMN (CD₃OD): 8.69 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 2.1, 4.0 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 3.0, 8.0 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 8.0, 9.2 Hz, 1H), 3.97–3.88 (m, 1H), 3.46–3.40 (m, 1H), 2.35 (dd, J = 8.0, 12.0 Hz, 1H), 2.22–2.12 (m, 1H), 2.0–1.92 (m, 1H), 1.13–1.08 (m, 1H), 1.0–0.92 (m, 1H);

30 Masa (m/z): 191 [M+H⁺].

Ejemplo 2: Preparación de 2-Metil-3-(piridin-3-iloximetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hexano

A una solución agitada del compuesto obtenido anteriormente (1 mmol) en ácido fórmico (1 mL) se le adicionó formaldehído (40% p/v, 2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C, durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se ajustó el pH entre 8–9 mediante la adición carbonato de potasio acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con diclorometano, la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida para obtener el producto en bruto el cual se purificó por cromatografía de columna instantánea sílica gel 230–400, para obtener el compuesto base (0.7–0.9 mmol). Rendimiento: 90%.

35

IR (cm⁻¹): 2942, 2854, 1674, 1574, 1475, 1425, 1277, 1230, 1050, 1024, 800, 756, 706;

40 ¹H-RMN (CDCl₃): 8.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 1.5, 4.0 Hz, 1H), 7.20–7.10 (m, 2H), 3.98 (dd, J = 5.0, 9.2 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 5.5, 9.2 Hz, 1H), 2.80 (ddd, J = 2.5, 5.8, 8.4 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.47–2.40 (m, 1H), 2.20 (dd, J = 7.2, 12.5 Hz, 1H), 1.92 (ddd, J = 5.0, 10.0, 17.1 Hz, 1H), 1.46–1.40 (m, 1H), 0.66–0.62 (m, 1H), 0.20–0.11 (m, 1H);

Masa (m/z): 205 [M+H⁺].

Ejemplos 3 – 20:

45 Los compuestos de los Ejemplos 3–20 se prepararon siguiendo los procedimientos como se describe en los Ejemplos 1 a 2, con algunas variaciones no-críticas.

ES 2 601 905 T3

3.	3-(2-Metilpiridin-3-il-oximetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hexano diclorhidrato;	IR (cm ⁻¹): 2946, 2535, 2110, 1669, 1627, 1570, 1414, 1294, 1205, 1179, 1130, 1031, 798, 719; ¹ H-RMN (CD ₃ OD): 8.21 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 5.5, 8.3 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 3.3, 10.7 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 9.1, 10.7 Hz, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.45-3.97 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.40 (dd, J = 7.2, 13 Hz, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.0-1.92 (m, 1H), 1.10-1.02 (m, 1H), 1.0-0.90 (m, 1H); Masa (m/z): 205 [M+H ⁺].
4.	3-(2-Cloropiridin-3-iloximetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hexano diclorhidrato;	IR (cm ⁻¹): 3411, 3029, 2870, 2481, 1533, 1452, 1334, 1296, 1025, 999, 846, 827, 807, 721; ¹ H-RMN (D ₂ O): 7.88 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 4.7, 8.1 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 3.2, 10.8 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 8.5, 10.8 Hz, 1H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 2.25 (dd, J = 7.2, 13.0 Hz, 1H), 2.05 (ddd, J = 4.8, 13.0, 16.0 Hz, 1H), 1.85-1.78 (m, 1H), 0.90-0.85 (m, 1H), 0.85-0.75 (m, 1H); Masa (m/z): 225, 277 [M+H ⁺].
5.	3-(2-Cloropiridin-5-iloximetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hexano diclorhidrato;	IR (cm ⁻¹): 3463, 2887, 2814, 2734, 2586, 2495, 1585, 1526, 1455, 1310, 1281, 1024, 846, 825, 697, 624; ¹ H-RMN (D ₂ O): 7.94 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 2.7, 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 3.2, 10.8 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 7.6, 10.8 Hz, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.21 (dd, J = 7.2, 13.1 Hz, 1H), 2.05 (ddd, J = 4.8, 11.6, 16.0 Hz, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 0.90-0.85 (m, 1H), 0.83-0.74 (m, 1H); Masa (m/z): 225, 227 [M+H ⁺].
6.	3-(2-Fluoropiridin-5-iloximetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hexano diclorhidrato;	IR (cm ⁻¹): 3050, 2934, 2717, 2575, 2487, 2453, 1609, 1586, 1492, 1384, 1290, 1244, 1032, 777; ¹ H-RMN (D ₂ O): 7.73 (s, 1H), 7.48 (ddd, J = 3.2, 6.4, 9.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 3.2, 10.8 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 7.6, 10.8 Hz, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.20 (dd, J = 7.2, 13.0 Hz, 1H), 2.05 (ddd, J = 4.7, 11.2, 16.0 Hz, 1H), 1.76-1.69 (m, 1H), 0.94-0.88 (m, 1H), 0.87-0.78 (m, 1H); Masa (m/z): 209 [M+H ⁺].
7.	3-(5-Cloropiridin-3-iloximetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hexano diclorhidrato;	IR (cm ⁻¹): 3373, 3022, 2924, 2666, 2615, 2070, 1614, 1552, 1439, 1290, 1040, 1005, 705, 669; ¹ H-RMN (D ₂ O): 8.24 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 4.40 (dd, J = 3.2, 10.8 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 7.6, 10.8 Hz, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.20 (dd, J = 7.2, 13.1 Hz, 1H), 2.05 (ddd, J = 4.9, 11.7, 16.2 Hz, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 0.93-0.87 (m, 1H), 0.85-0.75 (m, 1H); Masa (m/z): 225, 227 [M+H ⁺].
8.	3-(5-Bromopiridin-3-iloximetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hexano tartrato;	IR (cm ⁻¹): 3346, 2996, 2924, 2474, 1546, 1433, 1259, 1035, 1010, 836, 665; ¹ H-RMN (D ₂ O): 8.37 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 4.42 (dd, J = 2.8, 10.7 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 7.6, 10.7 Hz, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.21 (dd, J = 7.2, 13.0 Hz, 1H), 2.10-2.0 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 0.95-0.88 (m, 1H), 0.87-0.77 (m, 1H); Masa (m/z): 269, 271 [M+H ⁺].
9.	3-(2-Fluoropiridin-3-iloximetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hexano tartrato;	IR (cm ⁻¹): 3406, 3337, 3105, 2931, 1741, 1450, 1254, 1193, 1132, 1085, 942, 6683322, 2975, 2869, 2496, 1737, 1580, 1469, 1404, 1306, 1263, 1133, 1067, 790, 678; ¹ H-RMN (D ₂ O): 7.64 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 9.0, 1H), 7.19 (dd, J = 5.0, 7.7 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.40 (dd, J = 2.9, 11.0 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 7.9, 11.0 Hz, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 2.25 (dd, J = 7.1, 13.0 Hz, 1H), 2.10-2.0 (m,

ES 2 601 905 T3

		1H), 1.88–1.78 (m, 1H), 0.96–0.89 (m, 1H), 0.86–0.78 (m, 1H); Masa (m/z): 209 [M+H ⁺].
10.	3-(2-Fluoropiridin-3-iloximetil)-2-metil-2-azabicyclo [3.1.0] hexano tartrato;	IR (cm ⁻¹): 3406, 3337, 3105, 2931, 1741, 1450, 1254, 1193, 1132, 1085, 942, 668; ¹ H-RMN (D ₂ O): 7.68 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.8, 1H), 7.22 (dd, J = 4.0, 7.6 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 3.0, 10.9 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 4.6, 10.9 Hz, 1H), 3.60–3.50 (m, 1H), 3.50–3.40 (m, 1H), 3.0 (s, 3H), 2.30–2.25 (m, 2H), 1.90–1.82 (m, 1H), 1.13–1.05 (m, 1H), 0.90–0.80 (m, 1H); Masa (m/z): 223 [M+H ⁺].
11.	3-(2-Cloropiridin-3-iloximetil)-2-metil-2-azabicyclo [3.1.0] hexano;	IR (cm ⁻¹): 2529, 2494, 1568, 1432, 1401, 1298, 1211, 1095, 1060, 806, 714; ¹ H-RMN (D ₂ O): 7.80 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 4.8, 8.2 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 2.5, 11.5 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 6.7, 11.5 Hz, 1H), 3.55–3.45 (m, 1H), 3.38–3.32 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.25–2.15 (m, 2H), 1.80–1.72 (m, 1H), 1.0–0.93 (m, 1H), 0.80–0.70 (m, 1H); Masa (m/z): 239, 241 [M+H ⁺].
12.	2-Metil-3-(2-metilpiridin-3-iloximetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hexano;	IR (cm ⁻¹): 2669, 2543, 1548, 1466, 1400, 1282, 1140, 1068, 1023, 807; ¹ H-RMN (CD ₃ OD): 8.32 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 5.7, 8.6 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 2.2, 11.4 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 6.5, 11.4 Hz, 1H), 3.85–3.75 (m, 1H), 3.68–3.61 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.45 (dd, J = 7.2, 13.3 Hz, 1H), 2.40–2.32 (m, 1H), 2.0–1.92 (m, 1H), 1.30–1.25 (m, 1H), 1.0–0.92 (m, 1H); Masa (m/z): 219 [M+H ⁺].
13.	2-Metil-3-(2-metilpiridin-5-iloximetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hexano;	IR (cm ⁻¹): 2652, 2609, 1616, 1559, 1465, 1316, 1289, 1024, 996, 841, 757; ¹ H-RMN (CDCl ₃): 8.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 2.7, 8.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.5, 1H), 4.07 (dd, J = 6.7, 13.5 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 5.0, 9.2 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 5.5, 9.2 Hz, 1H), 2.83–2.75 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.46–2.38 (m, 1H), 2.18 (dd, J = 7.2, 11.0 Hz, 1H), 1.95–1.87 (m, 1H), 1.45–1.38 (m, 1H), 0.68–0.60 (m, 1H), 0.20–0.10 (m, 1H); Masa (m/z): 219 [M+H ⁺].
14.	3-(2-Cloropiridin-5-iloximetil)-2-metil-2-azabicyclo [3.1.0] hexano;	IR (cm ⁻¹): 2967, 2935, 2381, 1584, 1571, 1454, 1445, 1274, 1228, 1142, 1033, 832, 819, 698; ¹ H-RMN (CDCl ₃): 8.04 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 2.7, 8.6 Hz, 1H), 3.98–3.85 (m, 2H), 2.83–2.77 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.45–2.40 (m, 1H), 2.17 (dd, J = 7.2, 12.4 Hz, 1H), 1.97–1.87 (m, 1H), 1.48–1.38 (m, 1H), 0.67–0.60 (m, 1H), 0.20–0.11 (m, 1H). Masa (m/z): 239, 241 [M+H ⁺].
15.	3-(2-Fluoropiridin-5-iloximetil)-2-metil-2-azabicyclo [3.1.0] hexano;	IR (cm ⁻¹): 2966, 2943, 2398, 1604, 1587, 1485, 1392, 1241, 1052, 1038, 827, 803, 769; ¹ H-RMN (CDCl ₃): 7.80 (s, 1H), 7.38–7.30 (m, 1H), 6.84 (dd, J = 3.5, 8.8 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 5.0, 9.1 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 5.3, 9.1 Hz, 1H), 2.84–2.73 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.46–2.40 (m, 1H), 2.17 (dd, J = 7.2, 12.4 Hz, 1H), 1.98–1.88 (m, 1H), 1.46–1.38 (m, 1H), 0.68–0.60 (m, 1H), 0.20–0.11 (m, 1H); Masa (m/z): 223 [M+H ⁺].
16.	3-(5-Cloropiridin-3-iloximetil)-2-metil-2-azabicyclo [3.1.0] hexano;	IR (cm ⁻¹): 2951, 2867, 2623, 2549, 2094, 1619, 1552, 1436, 1291, 1022, 910, 874, 755, 697, 674; ¹ H-RMN (CDCl ₃): 8.19 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.95 (dd, J = 5.0, 9.2 Hz,

ES 2 601 905 T3

		1H), 3.90 (dd, J = 5.3, 9.2 Hz, 1H), 2.86–2.78 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.45–2.40 (m, 1H), 2.17 (dd, J = 7.2, 12.4 Hz, 1H), 1.95–1.85 (m, 1H), 1.46–1.38 (m, 1H), 0.68–0.60 (m, 1H), 0.20–0.11 (m, 1H); Masa (m/z): 239, 241 [M+H ⁺].
17.	3–(5–Bromopiridin–3–iloximetil)–2–metil–2–azabicyclo [3.1.0] hexano diclorhidrato;	IR (cm ⁻¹): 3445, 3010, 2928, 2625, 2522, 1542, 1435, 1285, 1027, 868, 671; ¹ H–RMN (CDCl ₃): 8.27 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 3.94 (dd, J = 5.0, 9.1 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 5.0, 9.0 Hz, 1H), 2.85–2.73 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.45–2.40 (m, 1H), 2.18 (dd, J = 7.2, 12.5 Hz, 1H), 1.95–1.85 (m, 1H), 1.65–1.55 (m, 1H), 0.70–0.60 (m, 1H), 0.20–0.12 (m, 1H); Masa (m/z): 283, 285 [M+H ⁺].
18.	3–(2–Metilpiridin–5–iloximetil)–2– azabicyclo [3.1.0] hexano;	IR (cm ⁻¹): 3522, 3443, 2886, 2689, 2588, 2492, 1621, 1559, 1453, 1407, 1388, 1359, 1276, 1122, 1031, 847, 760; ¹ H–RMN (CD ₃ OD): 8.49 (bs, 1H), 8.14 (bs, 1H), 7.84 (bs, 1H), 4.60–4.50 (m, 1H), 4.48–4.32 (m, 1H), 3.98–3.82 (m, 1H), 3.48–3.40 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.42–2.32 (m, 1H), 2.25–2.10 (m, 1H), 1.32–1.20 (m, 1H), 1.18–1.15 (m, 1H), 1.0–0.90 (m, 1H); Masa (m/z): 205 [M+H ⁺].
19.	3–(Piridin–3–iloximetil)–2–azabicyclo [4.1.0] heptano clorhidrato;	¹ H–RMN (DMSO–d ₆): 9.70 (bs, 1H), 9.50 (bs, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.37 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.2, 4.6 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.01–2.94 (m, 1H), 2.80–2.70 (m, 1H), 2.20–2.16 (m, 1H), 1.70–1.52 (m, 3H), 1.28–1.10 (m, 1H), 0.92–0.82 (m, 1H); Masa (m/z): 205 [M+H ⁺].
20.	3–(5–Cloropiridin–3–iloximetil)–2– azabicyclo [4.1.0] heptano clorhidrato;	¹ H–RMN (DMSO–d ₆): 9.68 (bs, 1H), 9.44 (bs, 1H), 8.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 2.3, 1.7 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.50–3.40 (m, 1H), 2.82–2.72 (m, 1H), 2.18–2.05 (m, 1H), 1.70–1.45 (m, 3H), 1.30–1.18 (m, 1H), 0.95–0.82 (m, 1H); Masa (m/z): 239, 241 [M+H ⁺].

Ejemplos 21–49:

El experto en el arte puede preparar los compuestos de los Ejemplos 21–49, siguiendo los procedimientos descritos anteriormente.

21.	Amida del ácido 5–(2–azabicyclo [3.1.0]hex–3–ilmetoxi)piridina–2–carboxílico;
22.	Acido 5–(2–azabicyclo [3.1.0]hex–3–ilmetoxi)piridina–2–carboxílico;
23.	3–(2–Metoxipiridin–5–iloximetil)–2–azabicyclo [3.1.0] hexano;
24.	3–(2–Isopropoxipiridin–3–iloximetil)–2–azabicyclo [3.1.0] hexano;
25.	[5–(2–Azabicyclo[3.1.0]hex–3–ilmetoxi)piridin–2–il]–metanol; (Ejemplo de referencia)
26.	3–(2–Metoximetilpiridin–5–iloximetil)–2–azabicyclo [3.1.0] hexano; (Ejemplo de referencia)
27.	[5–(2–Azabicyclo[3.1.0]hex–3–ilmetoxi)piridin–2–ilmetil]metilamina;
28.	Amida del ácido 5–(2–metil–2–azabicyclo [3.1.0]hex–3–ilmetoxi)piridina–2–carboxílico;
29.	Acido 5–(2–metil–2–azabicyclo [3.1.0]hex–3–ilmetoxi)piridina–2–carboxílico;
30.	3–(2–Metoxipiridin–5–iloximetil)–2–metil–2–azabicyclo [3.1.0] hexano;

31.	3-(2-Isopropoxipiridin-5-ioximetil)-2-metil-2-azabicyclo [3.1.0] hexano;
32.	[5-(2-Metil-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-ilmetoxi)piridin-2-il]metanol; (Ejemplo de referencia)
33.	Metil-[5-(2-metil-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-ilmetoxi)piridin-2-ilmetil]amina; (Ejemplo de referencia)
34.	5-[1-(2-Azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-etoxi]piridin-2-ilamina;
35.	{5-[1-(2-Azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-etoxi]piridin-2-il}metilamina; (Ejemplo de referencia)
36.	[5-(2-Azabicyclo[3.1.0]hex-3-ilmetoxi)piridin-2-il]dimetilamina; (Ejemplo de referencia)
37.	3-(2-Pirrolidin-1-il-piridin-5-ioximetil)-2-aza-bicyclo[3.1.0] hexano;
38.	5-[1-(2-Metil-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-il)etoxi]piridin-2-ilamina;
39.	Metil- {5-[1-(2-metil-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-il)etoxi]piridin-2-il}amina; (Ejemplo de referencia)
40.	Dimetil-[5-(2-metil-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-ilmetoxi)piridin-2-il]amina; (Ejemplo de referencia)
41.	2-Metil-3-(2-pirrolidin-1-il-piridin-5-ioximetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hexano;
42.	3-(Piridin-3-ioximetil)-2-azabicyclo [4.1.0] heptano;
43.	3-(6-Metilpiridin-3-ioximetil)-2-azabicyclo [4.1.0] heptano;
44.	3-(2-Metilpiridin-3-ioximetil)-2-azabicyclo [4.1.0] heptano;
45.	3-(5-Cloropiridin-3-ioximetil)-2-azabicyclo [4.1.0] heptano;
46.	2-Metil-3-(2-metilpiridin-3-ioximetil)-2-azabicyclo [4.1.0] heptano;
47.	3-(5-Cloropiridin-3-ioximetil)-2-metil-2-azabicyclo [4.1.0] heptano;
48.	4-[2-(Piridin-3-iloxi)etil]-2-azabicyclo [3.1.0] hexano;
49.	4-[2-(5-Cloropiridin-3-iloxi)etil]-2-metil-2-azabicyclo [3.1.0] hexano;

Ensayos biológicos

Ejemplo 50: Ensayo de unión para el receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha_4\beta_2$ humano o de rata

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

5 Materiales y métodos:

Fuente receptor: Corteza frontal del cerebro rata o ADNc humano recombinante expresado en células CHO

Radioligando: [^3H] citisina 15–40 Ci/mmol

Concentración de ligando final – [2.5 nM]

Determinante no específica: Epibatidina– [0.1 μM]

10 Compuesto de referencia: Epibatidina

Control positivo: Epibatidina

Condiciones de incubación:

15 Las concentraciones crecientes de compuestos de ensayo o estándar se incubaron con los receptores de membrana y radioligando en NaCl 120 mM, KCl 2.5 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 1 mM y Tris-HCl 50 mM (pH 7.4) durante 60 minutos a temperatura ambiente. La reacción se terminó por filtración rápida al vacío sobre los filtros de fibra de vidrio. Se

determinó la radiactividad atrapada en los filtros y se comparó con los valores de control con el fin de establecer cualquier interacción del(los) compuesto(s) de ensayo con cualquiera de los sitios de unión del receptor de rata o humano clonado.

Ejemplo Número	K _i (nM)
1.	7.7
2.	5.5
3.	1000
4.	17.5
5.	1.5
6.	3.9
7.	0.19
8.	6.4
9.	17.4
10.	31.9
11.	28.1
12.	231
13.	0.3
14.	3.4
15.	1.1
16.	0.37
17.	4.2
18.	26.15
19.	8.2
20.	215.7

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

Ejemplo 51: Determinación de los valores de IC₅₀ y K_b para ligandos del receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha_4\beta_2$

- 10 Se utilizó una línea de células CHO estable que expresa receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha_4\beta_2$ humano recombinante que expresa transitoriamente la proteína aequorina, para el ensayo basado en células. El ensayo ofrece un enfoque basado no radioactivo para determinar la unión de un compuesto con canales iónicos regulados por ligando. En este ensayo específico, se mide el nivel de calcio intracelular que es modulado por la activación o inhibición del canal. Tanto los genes de aequorina como los canales se expresan a un alto nivel bajo el control del potente promotor CMV.
- 15 Las células anteriores se cultivaron en placas de 96 pozos de fondo transparente blancas en medio Hams F12 que contenía suero fetal bovino al 10% (FBS). Antes de la adición de compuestos y/o agonista, las células se privaron de suero durante seis horas. Se adicionó coelentaracina (un grupo prostético para la proteína aequorina) en el medio que contiene 0.1% de suero dializado y se incubó durante la noche a 27°C. Las células se lavaron con solución reguladora

de ensayo y el aumento de la concentración del compuesto de prueba o estándar se adicionaron a la placa para el modo antagonista. Una concentración fija del agonista (epibatidina) se inyectó en la placa y se midió la luminiscencia durante 10 segundos. Para la evaluación del compuesto en el modo agonista, aumentando la concentración del compuesto estándar o de ensayo se inyectó y se midió la luminiscencia. Las unidades de luminiscencia se representaron frente a las concentraciones de los productos utilizando el software GraphPad. Los valores de IC₅₀ de los compuestos se definen como la concentración requerida en la reducción de las unidades luminiscentes por 50%. Los valores K_b se calculan por la alimentación de la concentración del agonista utilizado en el ensayo y su valor EC₅₀ en el mismo software.

Ejemplo Número	K _b (nM)
1.	7.1
2.	0.4
7.	17.8
11.	13.5
13.	5
16.	0.4
18.	22

10 Referencias bibliográficas: Karadsheh M. S., Shah M. S., Tang X., Macdonald R. L. and Stitzel J. A. Functional characterization of mouse $\alpha 4\beta 2$ receptor nicotínico de acetilcolinas stably expressed in HEK293T cells. J. Neurochem. 2004, 91, 1138–1150.

Ejemplo 52: Estudio farmacocinético en roedores

15 Ratas Wistar macho (230–280 gramos) obtenidas de NIN (National Institute de Nutrition, Hyderabad, India) se utilizaron como un animal de experimentación. De tres a cinco animales fueron alojados en cada jaula. Los animales se mantuvieron en ayunas durante la noche y se mantuvieron en un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad. A tres ratas se les administró por vía oral NCE (15 mg/kg) e intravenosa (5 mg/kg) en el día 0 y el día 2.

20 En cada momento específico se recogió sangre por vena yugular. El plasma se almacenó congelado a –20°C hasta su análisis. Las concentraciones del compuesto NCE en plasma se determinaron utilizando el método LC–MS/MS. Horario de momentos específicos: dosis previa 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 y 24 horas después de la dosificación (n=3). Los compuestos NCE se cuantificaron en plasma por el método LC–MS/MS validado utilizando técnica de extracción en fase sólida. Los compuestos NCE se cuantificaron en el rango de calibración de 1–2000 ng/mL en plasma. Las muestras de estudio se analizaron utilizando muestras de calibración en las muestras de control de calidad y lote repartidas en el lote. Se calcularon los parámetros farmacocinéticos C_{max}, T_{max}, AUC_t, T_{1/2} y biodisponibilidad, según el modelo no
25 compartimental utilizando el software WinNonlin versión 5.0.1.

Ejemplo número	Cepa/Género	Dosis (mg/kg)	Vehículo	Ruta de administración	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _t (ng.hr/mL)	T _{1/2} (h)	Biodisponibilidad (%)
1.	Rata Wistar/Macho	15	Agua para inyección	P.O	7611 ± 1660	0.25 ± 0.00	10925 ± 646	4.19 ± 1.53	92 ± 16
	Rata Wistar/Macho	5	Agua para inyección	I.V	3185 ± 38	0.08 ± 0.00	4049 ± 679	1.94 ± 0.62	
4.	Rata Wistar/Macho	5	Agua para inyección	P.O	921 ± 268	0.25 ± 0.00	2158 ± 658	2.15 ± 0.51	54 ± 23
	Rata	5	Agua para	I.V	2601 ± 42	0.08 ± 0.00	4165 ± 878	1.55 ± 0.2	

	Wistar/Macho		inyección						
5.	Rata Wistar/Macho	5	Agua para inyección	P.O	1906 ± 675	0.25 ± 0.00	3507 ± 657	3.34 ± 0.60	66 ± 12
	Rata Wistar/Macho	5	Agua para inyección	I.V	2724 ± 588	0.08 ± 0.00	5381 ± 821	2.52 ± 0.43	
7.	Rata Wistar/Macho	5	Agua para inyección	P.O	949 ± 200	0.25 ± 0.00	1188 ± 201	1.07 ± 0.04	50 ± 13
	Rata Wistar/Macho	5	Agua para inyección	I.V	2341 ± 388	0.08 ± 0.00	2390 ± 196	0.86 ± 0.03	

Ejemplo 53: Estudio de penetración de cerebro de roedores

5 Ratas Wistar macho (230–280 gramos) obtenidas de NIN (National Institute de Nutrition, Hyderabad, India) fue utilizado como un animal de experimentación. Tres animales fueron alojados en cada jaula. Los animales recibieron agua y comida *ad libitum* durante todo el experimento, y se mantuvieron en un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad.

El compuesto de NCE se disolvió en agua y se administró por vía oral. En T_{max} (0.5, 1.0 y 2.0) se sacrificaron los animales para recoger el plasma y tejido cerebral y se homogeneizó. El plasma y el cerebro se almacenaron congelados a -20°C hasta su análisis. Las concentraciones del compuesto NCE en plasma y cerebro se determinaron utilizando el método LC–MS/MS.

10 Los compuestos NCE se cuantificaron en plasma y homogeneizado de cerebro por el método LC–MS/MS validado utilizando técnica de extracción en fase sólida. Los compuestos NCE se cuantificaron en el intervalo de calibración de 1–500 ng/mL en plasma y el cerebro homogeneizado. Las muestras de estudio se analizaron utilizando muestras de calibración en las muestras de control de calidad de lote y repartidas en el lote. Se calcularon las magnitudes de la relación cerebro–sangre (C_b/C_p).

Ejemplo número	Cepa/Género	Dosis (mg/kg)	Vehículo	Ruta de administración	Penetración en el cerebro estado estable (C_b/C_p)
1.	Rata Wistar/Macho	15	Agua para inyección	P.O	3.803 ± 0.289
	Rata Wistar/Macho	5	Agua para inyección	I.V	
4.	Rata Wistar/Macho	5	Agua para inyección	P.O	3.60 ± 0.99
	Rata Wistar/Macho	5	Agua para inyección	I.V	
5.	Rata Wistar/Macho	5	Agua para inyección	P.O	2.34 ± 0.25
	Rata Wistar/Macho	5	Agua para inyección	I.V	
7.	Rata Wistar/Macho	5	Agua para inyección	P.O	3.79 ± 0.66
	Rata Wistar/Macho	5	Agua para inyección	I.V	

Ejemplo 54: Modelo de tareas de reconocimiento de objetos

Las propiedades de los compuestos que mejoran la cognición de esta invención se estimaron utilizando un modelo de cognición en animales: el modelo de tarea de reconocimiento de objetos.

5 Ratas Wistar macho (230–280 gramos) obtenidas a partir de N. I. N. (National Institute de Nutrition, Hyderabad, India) se utilizaron como animales de experimentación. Cuatro animales fueron alojados en cada jaula. Los animales se mantuvieron en un 20% de privación de alimentos antes de un día y recibieron agua *ad libitum* durante todo el experimento y se mantuvieron en un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad. También las ratas se habituaron a arenas individuales durante 1 hora en ausencia de cualquier objeto.

10 Un grupo de 12 ratas recibieron vehículo (1 mL/kg) por vía oral y otro grupo de animales recibió compuesto de la fórmula (I), ya sea por vía oral o i.p., antes de una hora de la prueba familiar (T1) y de elección (T2).

15 El experimento se llevó a cabo en un campo abierto de 50 x 50 x 50 cm hecho de acrílico. En la fase de familiarización, (T1), las ratas se colocaron individualmente en el campo abierto durante 3 minutos, en el que dos objetos idénticos (botellas de plástico, 12.5 cm de alto x 5.5 cm de diámetro) cubiertos de cinta adhesiva de color amarillo sola (a1 y a2) se colocaron en dos esquinas adyacentes, 10 cm de las paredes. Después de 24 horas la prueba (T1) del ensayo de memoria a largo plazo, las mismas ratas se colocaron en la misma arena, ya que se colocaron en la prueba T1. A las ratas de fase de elección (T2) se les permitió explorar el campo abierto durante 3 minutos en presencia de un objeto familiar (a3) y un objeto novedoso (b) (botella de color ámbar de vidrio, 12 cm de altura y 5 cm de diámetro). Los objetos familiares presentan texturas similares, colores y tamaños. Durante las pruebas T1 y T2, la exploración de cada objeto (definida como oler, lamer, masticar o tener vibras en movimiento, mientras que dirige la nariz hacia el objeto a una distancia de menos de 1 cm) se registraron por separado por cronómetro. Sentarse sobre un objeto no se consideraba como actividad exploratoria, sin embargo, se observa raramente.

T1 es el tiempo total dedicado a explorar los objetos familiares (a1+a2).

T2 es el tiempo total dedicado a explorar el objeto familiar y objeto novedoso (a3+b).

25 Se realizó la prueba de reconocimiento de objetos como se describe por Ennaceur, A., Delacour, J., 1988, Un nuevo ensayo de una prueba para estudios neurobiológicos de la memoria en ratas –Behavioural data, Behav. Brain Res., 31, 47–59.

Algunos compuestos representativos han mostrado efectos positivos que indican el aumento de reconocimiento de objetos novedoso viz; aumento del tiempo de exploración con objeto novedoso e índice de discriminación más alto.

Ejemplo Número	Dosis mg/kg, p.o.	Tiempo de exploración medio ± S.E.M (seg)		Inferencia
		Objeto familiar	Objeto Novedoso	
1.	0.1 mg/kg	7.75 ± 0.84	12.65 ± 1.96	Activo
7.	1 mg/kg	6.81 ± 1.49	16.70 ± 3.19	Activo

30 Ejemplo 55: Laberinto de Agua

35 El laberinto de agua consiste en una bañera de laberinto de agua circular con diámetro de 1.8 m; 0.6 m de altura llena de agua. Una plataforma se colocó 1.0 cm por debajo de la superficie del agua en el centro de uno de los cuatro cuadrantes imaginarios, que permaneció constante para todas las ratas. Las ratas se administraron con vehículo o compuesto de ensayo antes de la formación de adquisición y media hora después de la administración del vehículo o compuesto de ensayo; se administró escopolamina. Las ratas se bajaron suavemente, con los pies en el agua. A una rata se le permitió nadar durante 60 segundos para encontrar la plataforma. Si la plataforma se encuentra durante este tiempo la prueba se detiene y se deja que la rata permanezca en la plataforma durante 30 segundos antes de ser retirada del laberinto. Si no se encuentra la plataforma durante las pruebas de 60 segundos, a continuación, la rata se colocó manualmente en la plataforma. Cada rata recibió 4 pruebas en un día. La retención de la tarea se evaluó en el 5° día en el que cada animal recibió una única prueba de sonda de 120 segundos en la que la plataforma se retiró de la piscina. El tiempo empleado en el cuadrante objetivo (ms) (cuadrante en el que se coloca la plataforma durante el entrenamiento de adquisición se calcula para prueba de sonda. La latencia para alcanzar la plataforma (ms), velocidad de natación (cm/s) y longitud de la trayectoria (cm) se midió en las pruebas de adquisición.

Ejemplo 56: Ensayo de natación forzada en ratón

5 Los animales se administran con vehículo o fármaco de ensayo antes del ensayo. A continuación, los animales se colocaron individualmente dentro del cilindro de plexiglás que contiene agua durante 6 minutos. Los 2 minutos iniciales no se puntuarán y se observaron los 4 minutos restantes para el comportamiento de inmovilidad. El comportamiento de inmovilidad se define como no movimiento de animales, salvo pocas medidas para mantener la cabeza por encima del nivel del agua. El agua se cambió después de cada prueba.

Ejemplo 57: DRL-72s

10 Las propiedades antidepresivas de los compuestos de esta invención se evaluaron utilizando un modelo de la depresión en animal: el modelo DRL-72s. Ratas macho Sprague Dawley se utilizaron como animales de experimentación. Las ratas se entrenan para empujar la palanca para un acceso de 4" a .025 mL de agua por cada respuesta correcta durante sesiones diarias de 60 minutos. Todas las pruebas se llevan a cabo solamente de lunes a viernes. Al comienzo de cada sesión, la luz de la casa se ilumina y permanece encendida hasta que finalice la sesión. No se presentan otros estímulos durante el ensayo. Después de éxito de entrenamiento de presionar la palanca, entonces se requiere que las ratas respondan bajo un programa de DRL-24, donde se refuerzan sólo presión de palanca que están separadas por 24 segundos. Sobre la respuesta estable de un segundo programa de DRL-24 (5-10 sesiones), las ratas se entrenan en un segundo programa de DRL-72 hasta que la respuesta se estabiliza a aproximadamente el 15% de eficiencia (aproximadamente 25-35 sesiones). En concreto, las ratas reciben un refuerzo para cada respuesta que es emitido al menos 72 segundos después de la respuesta anterior (IRT). Las respuestas con menos de 72 segundos de IRT no reciben un refuerzo, y el requisito de IRT se restablece en 72 segundos. La eficiencia se registra como número 4 de refuerzo de respuesta de número total de respuestas. Después se logra una respuesta de línea de base estable, definida como respuesta durante 4 sesiones consecutivas sin que varíen más del 10%, los animales comienzan las pruebas de fármacos. Los animales reciben los fármacos no más de 1 vez por semana.

Ejemplo Número	Dosis mg/kg, p.o.
1.	≤ 10 mg/kg, p. o.

Ejemplo 58: Inversión de la nocicepción inducida por formalina

25 Las propiedades anti-nociceptivas de los compuestos de esta invención se evaluaron utilizando un modelo de dolor: el modelo de nocicepción inducida por la formalina. Se utilizaron ratas Wistar machos (230-280 gramos) obtenidas a partir de N. I. N. (National Institute de Nutrition, Hyderabad, India) como animales de experimentación.

30 Las ratas se habituaron durante 20 minutos en la arena antes de iniciar el experimento. La duración de lamer, morder y sobresaltarse se observó a partir de 0-10 minutos y 20-35 minutos después de la administración de formalina, subplantar en la pata trasera derecha a concentraciones de 5% v/v. Se inyectaron 50 µL de agua para inyección en la pata trasera derecha de las ratas del grupo simulado. Los compuestos de esta invención se administran por vía oral antes de la administración de formalina.

Ejemplo Número	Dosis
1.	≤ 10 mg/kg, p. o.
6.	≤ 30 mg/kg, p.o.
7.	≤ 30 mg/kg, p.o.

Ejemplo 59: Estudio de la ingesta de alimentos aguda

35 Las propiedades de supresión del apetito de los compuestos de esta invención se estudiaron utilizando un modelo animal de la hiperfagia.

40 Las ratas Wistar macho (200-210 gramos) obtenidas de Raj Biotech, India se utilizaron como animales de experimentación. El experimento consistió en 6 días. Las ratas se adaptaron al patrón de ayuno de 18 horas y alimentación de 6 horas. Los animales se alojaron en un grupo de tres en las jaulas provistas de las parrillas de ayuno y se mantuvieron en ayunas durante 18 horas. Después de 18 horas de ayuno a las ratas se separaron y se colocan individualmente en una jaula. La cantidad pesada de alimentación se proporcionó a ratas durante 6 horas y el consumo de alimento a 1, 2, 4 y 6 horas se registró. Una vez más, las ratas se reagruparon y se mantuvieron en ayunas durante 18 horas del día. El procedimiento anterior se siguió durante 5 días. Se calculó el promedio de la ingesta de alimentos

acumulada por las ratas en los últimos 3 días. Los animales fueron asignados al azar basándose en su última ingesta de alimentos de tres días.

5 Un grupo de 8 ratas recibieron vehículo (2 mL/kg) por vía oral y otro conjunto de animales recibió el compuesto de fórmula (I) por vía oral. A continuación, se les dio a las ratas el acceso a la alimentación y se registró la ingesta de alimentos a las 1, 2, 4 y 6 horas. La ingesta de alimentos por las ratas tratadas con el compuesto de ensayo se comparó con el grupo tratado con el vehículo utilizando la prueba t de student.

El seguimiento del compuesto mostró efectos positivos que indican la supresión de la ingesta de alimentos esto es, efectos similares a hipofagia.

Ejemplo Número	% de supresión de la ingesta de alimentos en comparación con vehículos				Inferencia
	1 hora	2 horas	4 horas	6 horas	
1.	32.25 %	25.40 %	23.08%	15.37%	Activo

10 Ejemplo 60: Efecto de los compuestos de ensayo sobre el aumento de peso corporal en ratas alimentadas con alto contenido en grasa.

Las propiedades de suprimir el aumento de peso corporal de los compuestos de esta invención fueron estudiadas utilizando un modelo animal de obesidad.

15 Las ratas Sprague Dawley macho (150–160 gramos) obtenidas de Reliance Life Sciences, India se utilizaron como animales de experimentación. Las ratas fueron alimentadas con una dieta de control (dieta de pellet normal) y la dieta a base de manteca de cerdo rica en grasas (dieta 45% de kcal) durante 7–8 semanas. Los animales alimentados con la dieta alta en grasa fueron al azar de acuerdo a su peso corporal. Los animales se alojaron en un grupo de 3 a 4 por jaula. Un grupo de 10 ratas recibió vehículo (2 mL/kg) por vía oral y otro conjunto de animales recibió el compuesto de la fórmula (I) por vía oral durante 14 días. El peso corporal de los animales se registró durante los primeros tres días consecutivos, entonces se registró dos veces por semana. La cantidad pesada de comida se les dio a los animales y se registró la ingesta de alimentos cada 24 horas para todo el período de estudio.

20

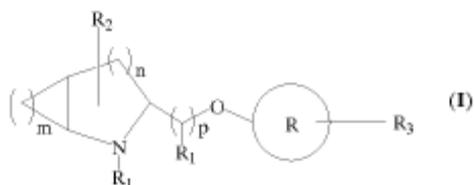
El seguimiento del compuesto mostró efectos positivos que indican la disminución de la ganancia de peso corporal.

Ejemplo Número	% de supresión de reducción en aumento de peso corporal en comparación con vehículo	Inferencia
1.	3.6%	Activo

25

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula general (I):-



y estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

5 en donde R representa arilo o heteroarilo;

R₁ representa hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

R₂ representa hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcoxi, arilo, heteroarilo, heterociclilo o heterocicilalquilo;

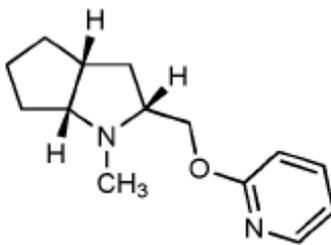
10 R₃ representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, tio, nitro, amida, amina, carboxílico, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, heterociclilo o heterocicilalquilo;

"m" representa 1 a 4;

"n" representa 1 a 2;

"p" representa 0 a 2;

con la condición de que el compuesto no sea el compuesto de fórmula (A):



(A).

15

2. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:

3-(Piridin-3-iloximetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hexano diclorhidrato;

2-Metil-3-(piridin-3-iloximetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hexano;

3-(2-Metilpiridin-3-il-oximetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hexano diclorhidrato;

20 3-(2-Cloropiridin-3-iloximetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hexano diclorhidrato;

3-(2-Cloropiridin-5-iloximetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hexano diclorhidrato;

3-(2-Fluoropiridin-5-iloximetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hexano diclorhidrato;

3-(5-Cloropiridin-3-iloximetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hexano diclorhidrato;

3-(5-Bromopiridin-3-iloximetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hexano tartrato;

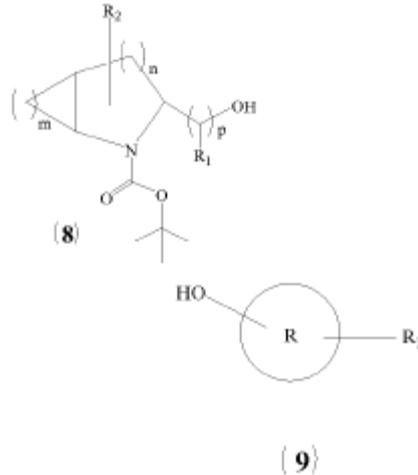
25 3-(2-Fluoropiridin-3-iloximetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hexano tartrato;

3-(2-Fluoropiridin-3-iloximetil)-2-metil-2-azabicyclo [3.1.0] hexano tartrato;

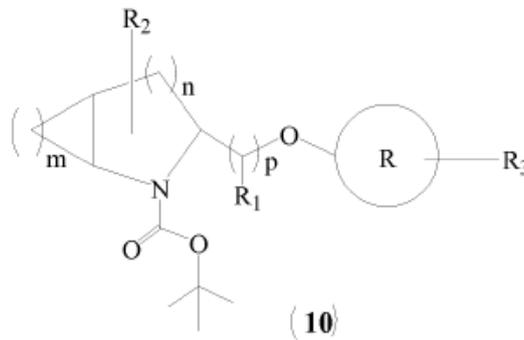
- 3-(2-Cloropiridin-3-iloximetil)-2-metil-2-azabicyclo [3.1.0] hexano;
 2-Metil-3-(2-metilpiridin-3-iloximetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hexano;
 2-Metil-3-(2-metilpiridin-5-iloximetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hexano;
 3-(2-Cloropiridin-5-iloximetil)-2-metil-2-azabicyclo [3.1.0] hexano;
 5 3-(2-Fluoropiridin-5-iloximetil)-2-metil-2-azabicyclo [3.1.0] hexano;
 3-(5-Cloropiridin-3-iloximetil)-2-metil-2-azabicyclo [3.1.0] hexano;
 3-(5-Bromopiridin-3-iloximetil)-2-metil-2-azabicyclo [3.1.0] hexano diclorhidrato;
 3-(2-Metilpiridin-5-iloximetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hexano;
 Amida del ácido 5-(2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-ilmetoxi) piridina-2-carboxílico;
 10 Ácido 5-(2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-ilmetoxi) piridina-2-carboxílico;
 3-(2-Metoxipiridin-5-iloximetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hexano;
 3-(2-Isopropoxipiridin-3-iloximetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hexano;
 Amida del ácido 5-(2-metil-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-ilmetoxi) piridina-2-carboxílico;
 Ácido 5-(2-metil-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-ilmetoxi) piridina-2-carboxílico;
 15 3-(2-Metoxipiridin-5-iloximetil)-2-metil-2-azabicyclo [3.1.0] hexano;
 3-(2-Isopropoxipiridin-5-iloximetil)-2-metil-2-azabicyclo [3.1.0] hexano;
 5-[1-(2-Azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)-etoxi]piridin-2-ilamina;
 3-(2-Pirrolidin-1-il-piridin-5-iloximetil)-2-aza-bicyclo [3.1.0] hexano;
 5-[1-(2-Metil-2-azabicyclo [3.1.0]hex-3-il)etoxi]piridin-2-ilamina;
 20 2-Metil-3-(2-pirrolidin-1-il-piridin-5-iloximetil)-2-azabicyclo [3.1.0] hexano;
 3-(Piridin-3-iloximetil)-2-azabicyclo [4.1.0] heptano;
 3-(6-Metilpiridin-3-iloximetil)-2-azabicyclo [4.1.0] heptano;
 3-(2-Metilpiridin-3-iloximetil)-2-azabicyclo [4.1.0] heptano;
 3-(5-Cloropiridin-3-iloximetil)-2-azabicyclo [4.1.0] heptano;
 25 2-Metil-3-(2-metilpiridin-3-iloximetil)-2-azabicyclo [4.1.0] heptano;
 3-(5-Cloropiridin-3-iloximetil)-2-metil-2-azabicyclo [4.1.0] heptano;
 4-[2-(Piridin-3-iloxi)etil]-2-azabicyclo [3.1.0] hexano;
 4-[2-(5-Cloropiridin-3-iloxi)etil]-2-metil-2-azabicyclo [3.1.0] hexano;
 3-(Piridin-3-iloximetil)-2-azabicyclo [4.1.0] heptano clorhidrato;
 30 3-(5-Cloropiridin-3-iloximetil)-2-azabicyclo [4.1.0] heptano clorhidrato;
 y ésteres o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
3. El compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en forma de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable formada con un ácido inorgánico o un ácido orgánico, en donde el ácido inorgánico es ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico; y el ácido orgánico es ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, málico, tartárico, benzoico, p-toluico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico o naftalenosulfónico.
- 35

4. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, excepto que el compuesto de fórmula (A) no está excluido; proceso que comprende:

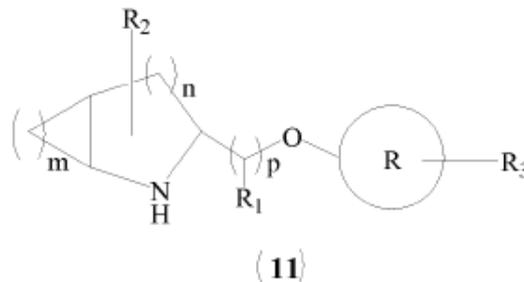
(a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (8) con el compuesto de hidroxilo de fórmula (9)



5 para formar un compuesto de fórmula (10)



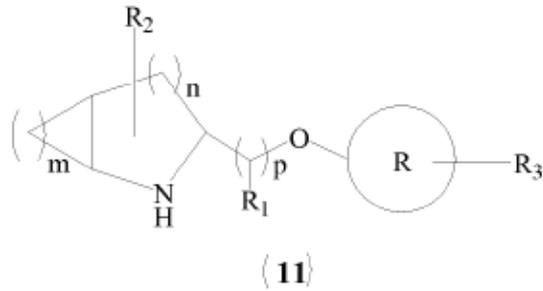
(b) convertir el compuesto de fórmula (10) en el compuesto desprotegido de fórmula (11)



(c) convertir el compuesto de fórmula (11) en el compuesto de fórmula (I), opcionalmente convertir el compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

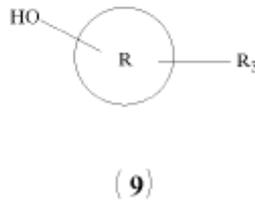
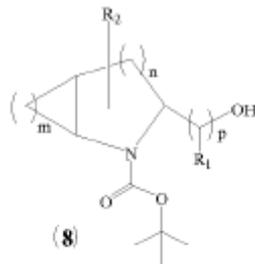
en donde R , R_1 , R_2 , R_3 , m , n y p son como se definen en la reivindicación 1.

5. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, excepto que el compuesto de fórmula (A) no se excluye, de la fórmula (11):

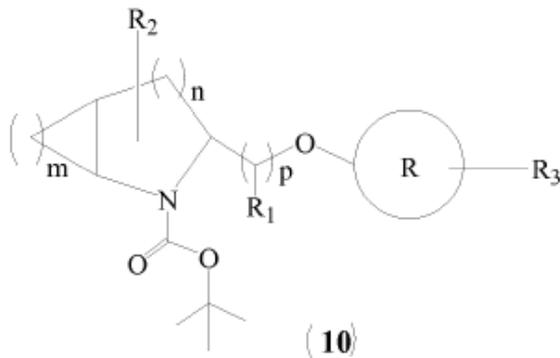


proceso que comprende:

(a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (8) con el compuesto de hidroxilo de fórmula (9)



5 para formar un compuesto de fórmula (10); y



(b) convertir el compuesto de fórmula (10) en el compuesto desprotegido de fórmula (11);

en donde R, R₁, R₂, R₃, m, n y p son como se definen en la reivindicación 1.

10 6. El proceso de la reivindicación 5, en donde, el compuesto de fórmula (10) se convierte en el compuesto de fórmula (11) utilizando ácido clorhídrico o ácido trifluoro en un solvente, por ejemplo, un solvente seleccionado de etanol, tetrahidrofurano, tolueno, ácido acético, acetato de etilo, isopropanol, éter dietílico, diclorometano o una mezcla de los mismos

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, excepto que el compuesto de fórmula (A) no se excluye, o un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3.

8. La composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 7, que comprende uno o más, agentes adicionales seleccionados del grupo que consiste en receptores 5-HT₁₋₇, agonistas inversos de GABA y otros receptores nicotínicos de acetilcolina.
- 5 9. La composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 7 o la reivindicación 8, que está en forma de un comprimido, cápsula, polvo, comprimidos para deshacer en la boca, supositorios, jarabe, solución, suspensión o un inyectable, en donde dicha forma es apropiada para la administración en unidades de una dosis única o dosis múltiples.
10. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, para uso en el tratamiento de una afección seleccionada entre: depresión, un trastorno de la memoria cognitiva, dolor u obesidad.
- 10 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, excepto que el compuesto de fórmula (A) no se excluye, o un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3, para uso médico.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, excepto que el compuesto de fórmula (A) no se excluye, o un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3, para uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con receptor nicotínico $\alpha_4\beta_2$.
- 15 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, excepto que el compuesto de fórmula (A) no se excluye, o un compuesto de acuerdo con una cualquiera de la reivindicación 2 o la reivindicación 3, para uso en el tratamiento de una afección seleccionada de: depresión, un trastorno de la memoria cognitiva, dolor u obesidad.