

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 204**

51 Int. Cl.:

C07D 471/08 (2006.01)

C07D 453/02 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.01.2012 PCT/KR2012/000648**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.08.2012 WO12102580**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2012 E 12740018 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017 EP 2668186**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende derivados de piridona**

30 Prioridad:

28.01.2011 KR 20110008960

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

27.09.2017

73 Titular/es:

**SK BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD. (100.0%)
99 Seorin-dong Jongno-gu
Seoul 110-728, KR**

72 Inventor/es:

**MAENG, CHEOL YOUNG;
JANG, YOUNG KOO;
CHA, SU BONG;
SHIN, HYE WON;
JOUNG, CHAN MI;
CHA, HWA RYUN y
YI, EUN JUNG**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 634 204 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

Composición farmacéutica que comprende derivados de piridona

5 Campo técnico

[0001] La presente invención se refiere a un compuesto derivado de piridona sustituida con azabicycloalcano como un agonista o agonista parcial del receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$ (nAChR), y una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, solvato o hidrato de la misma.

10

Estado de la técnica

[0002] Receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR), que son de una familia de canales iónicos dependientes del ligando, son predominantes en el sistema nervioso central (CNS) y sistema nervioso periférico (PNS), y están implicados en una variedad de funciones fisiológicas. Estos receptores sirven como factores importantes en controlar las funciones fisiológicas del CNS controlando la liberación de una variedad de neurotransmisores, tales como acetilcolina, norepinefrina, dopamina, serotonina, y ácido gamma-aminobutírico (GABA). Por lo tanto, con el control de tales neurotransmisores y el sistema de transferencia de señal celular, el AChR se puede utilizar en el tratamiento de enfermedades asociadas a la función cognitiva, aprendizaje y memoria, neurodegeneración dolor e inflamación, neuropsicosis y trastorno de humor, y comportamientos compulsivos y adictivos, control e inflamación de tratamiento o enfermedades inflamatorias, y en el alivio de dolores.

[0003] Diversos subtipos de nAChR están presentes en el CNS y PNS.

Típicamente, nAChR son canales iónicos capaces de transmitir selectivamente diversos cationes con cinco monómeros que rodean un poro de conducción del ión central del canal iónico. En seres humanos, al menos 12 monómeros, $\alpha 2 \sim \alpha 10$, y $\beta 2 \sim \beta 4$ son expresados, donde estos monómeros forman complejos homoméricos o heteroméricos diversos a través de combinación entre sí. $\alpha 4 \beta 2$ nAChR heteroméricos con afinidad de enlace alta a nicotina y $\alpha 7$ nAChR homoméricos con baja afinidad a la nicotina se conocen como expresiones principales en el CNS [Gotti C, Zoli M, Clementi F (2006) Trends in Pharmacol. Sci. 27;482-491].

30

[0004] Receptores nicotínicos $\alpha 7$, que se expresan en el córtex cerebral e hipocampo que son responsables de funciones cognitivas del cerebro y sensoriales son descubiertas tanto en terminales presinápticos como postsinápticos, y así, han sido sugeridos como un factor significativo en el paso sináptico [Burghaus L, Schutz U, Krempel U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Weavers A, Lindstrom J, Schroder H (2000), Mol. Brain Res. 76;385-388; Banerjee C, Nyengaard RJ, Weavers A, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Lindstrom J, Pilz K, Nowacki S, Bloch W, Schroder H (2000), Neurobiol. Disease, 7;666-672]. Los receptores nicotínicos $\alpha 7$ son intrínsecamente altamente permeables a iones de calcio, y así, han sido propuestos como un factor significativo en diversos sistemas de neurotransmisión dependientes del calcio [Oshikawa J, Toya Y, Fujita T, Egawa M, Kawabe J, Umemura S, Ishikawa Y (2003) Am. J. Physiol. Cell Physiol. 285;567-574; Marrero MB, Bencherif M (2009) Brain Res. 1256;1-7; Ospina JA, Broide RS, Acevedo D, Robertson RT, Leslie FM (1998) J. Neurochem. 70;1061-1068].

[0005] Puesto que los receptores nicotínicos de acetilcolina están implicados en el control de varias funciones cerebrales, incluyendo la función cognitiva y atención, se espera que las sustancias que son capaces de activar directa o indirectamente tales receptores nicotínicos de acetilcolina sean en última instancia beneficiosas en el alivio del deterioro cognitivo, tales como demencia tipo Alzheimer, esquizofrenia asociada a trastornos cognitivos, y déficit de atención tal como trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD) [Levin ED, McClernon FJ, Rezvani AH (2006) Psychopharmacology 184;523-539]

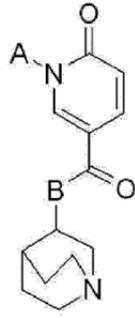
50 Descripción detallada de la invención

Problema técnico

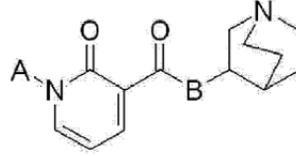
[0006] La presente invención proporciona un compuesto derivado de piridona sustituido con azabicycloalcano como un agonista o agonista parcial del receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$ (nAChR), y una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, solvato o hidrato de la misma.

Solución técnica

[0007] Según aspectos de la presente invención, se ha proporcionado un compuesto derivado de piridona representado por la Fórmula I o Fórmula II:



Fórmula I



Fórmula II

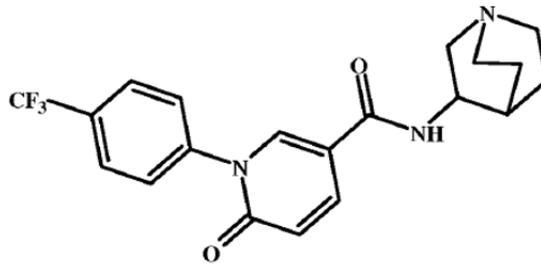
donde, en las fórmulas I y II,

5 A es un grupo arilo C6-C12 sustituible con al menos uno seleccionado del grupo consistente en grupo halo, grupo amino, grupo alquilo C1-C6, grupo de alquilo C2-C6, grupo cicloalquilo C3-C7, grupo alcoxi C1-C6, grupo aralcoxi C6-C12, grupo arilo C6-C12, grupo alquiltio C1-C6, grupo aralquiltio C6-C12, grupo ariltio C6-C12, grupo alquilsulfonyl C1-C6, y grupo heteroarilo C2-C10; y

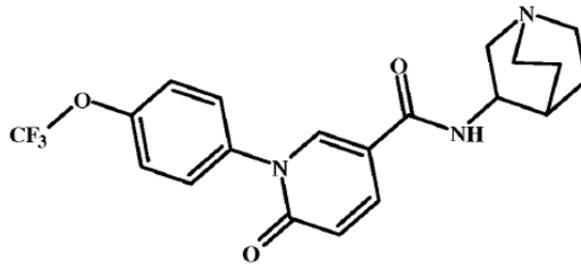
B es O o NH;

o está representado por cualquiera de las fórmulas III - fórmula XVI:

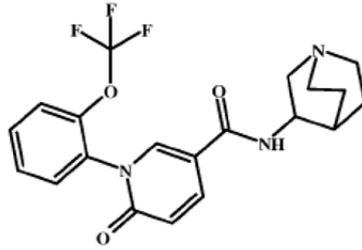
10



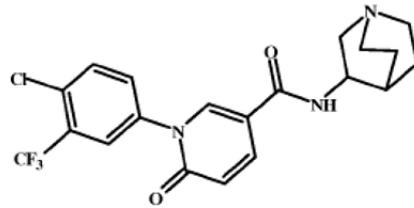
Fórmula III



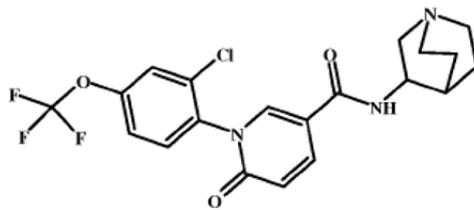
Fórmula IV



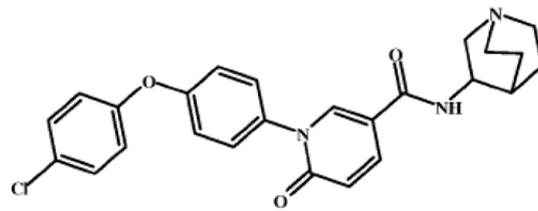
Fórmula V



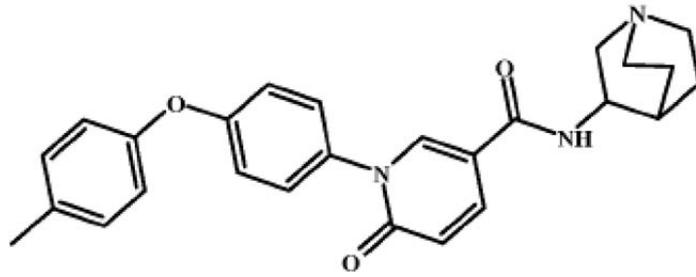
Fórmula VI



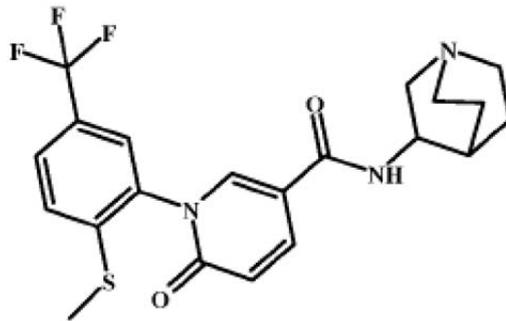
Fórmula VII



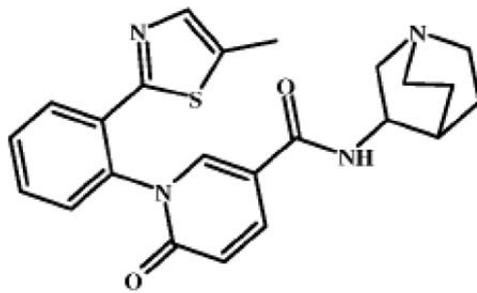
Fórmula VIII



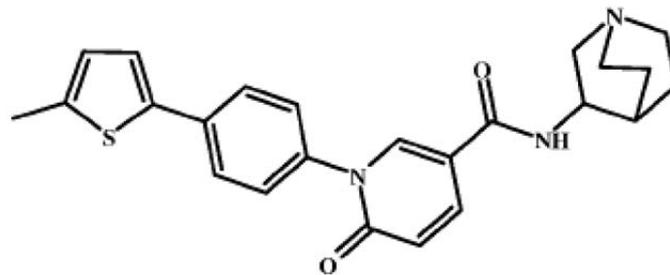
Fórmula IX



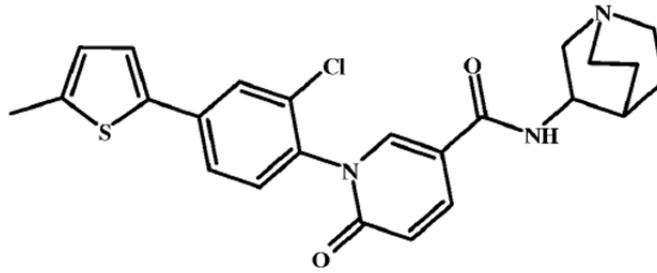
Fórmula X



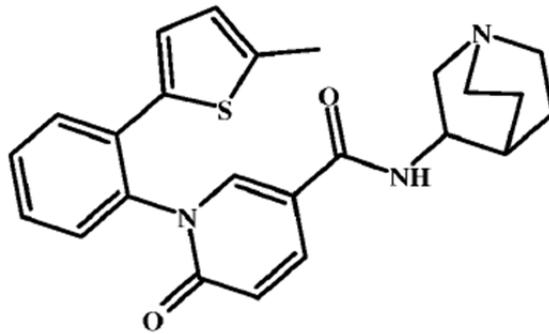
Fórmula XI



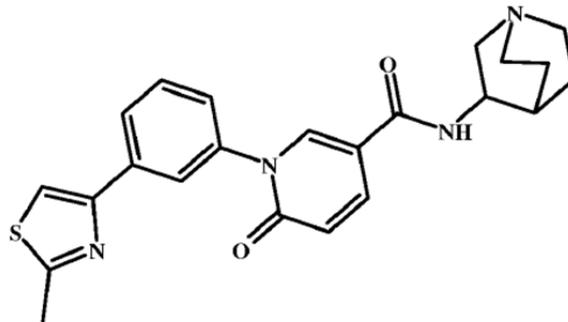
Fórmula XII



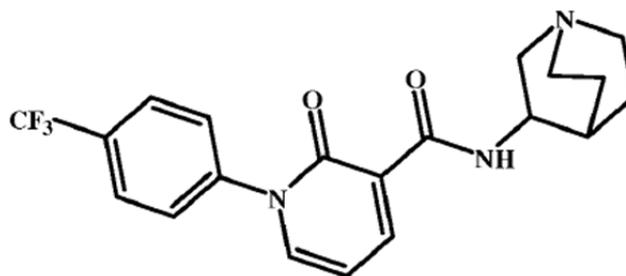
Fórmula XIII



Fórmula XIV



Fórmula XV, y



Fórmula XVI

o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero estereoquímico, solvato o hidrato de la misma.

[0008] El término "arilo" usado aquí se refiere a un sistema carbocíclico aromático con al menos un anillo, donde los anillos se pueden enlazar juntos por condensación tal como por un método naftilo o pendiente tal como bifenilo.

Al menos un átomo de hidrógeno en el grupo de arilo se puede sustituir por, por ejemplo, un átomo halógeno, un grupo alquilo, o un grupo alcoxi.

5 [0009] El término "grupo heteroarilo" usado aquí se refiere a un sistema con al menos un anillo aromático que incluye al menos un heteroátomo seleccionado de entre N, O, y P, y donde el resto de los anillos es carbono, tales como tiazole, tienilo, o similares.

Los anillos se pueden fusionar a o enlazar por un enlace simple a uno o dos anillos de fenilo y/o un heteroanillo adicional, tal como benzotiazol.

10 Al menos un átomo de hidrógeno en el grupo heteroarilo se puede sustituir por, por ejemplo, un átomo halógeno, un grupo alquilo, o un grupo alcoxi.

[0010] Ejemplos de grupos ariloxi C6-C12 usados aquí son feniloxi, naftiloxi, y bifeniloxi.

15 Al menos un átomo de hidrógeno en el grupo ariloxi se puede sustituir por un sustituyente tal como un átomo de halógeno o un grupo alquilo.

[0011] Ejemplos del grupo aralcoxi C6-C12 usado aquí son fenilmetoxi y feniletoxi.

Al menos un átomo de hidrógeno en el grupo aralcoxi C6-C12 se puede sustituir por un sustituyente tal como un átomo de halógeno o un grupo alquilo.

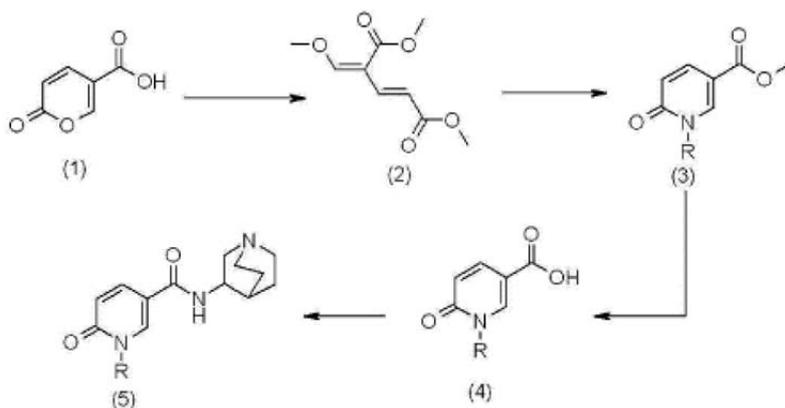
20 [0012] Ejemplos del grupo aralquiltio C6-C12 son fenilmetiltio y feniletiltio.

[0013] En algunas formas de realización, B en la fórmula I y II puede ser NH, y el grupo arilo C6-C12 puede ser fenilo, bifenilo, o naftilo.

25 [0014] En algunas formas de realización, el compuesto derivado de piridona sustituida por azabicyclo arilo de cualquiera de las fórmulas Fórmula 1 - fórmula XVI se puede preparar a partir de cualquier compuesto conocido o cualquier compuesto fácilmente obtenible de allí por una persona experta en la técnica. Las descripciones siguientes asociadas a métodos de preparar el compuesto derivado de piridona se proporcionan solo para fines ilustrativos.

30 [0015] Por ejemplo, el orden de las operaciones de unidad se puede cambiar en caso necesario.

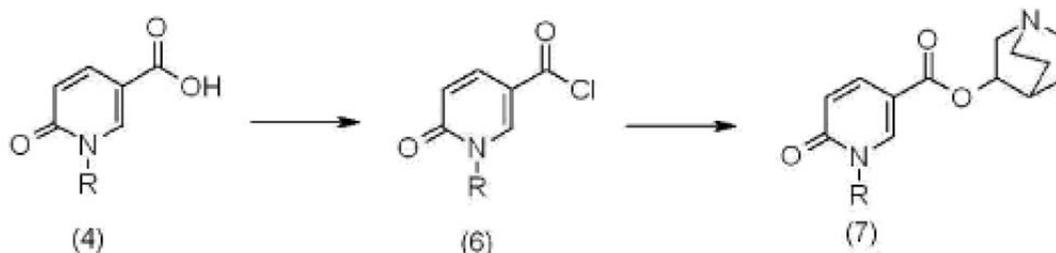
Esquema 1: Síntesis de derivado de piridona



35 [0016] En el esquema ilustrado anteriormente, R puede ser un grupo de arilo. En un método de síntesis general ilustrado en el esquema anterior, después de la síntesis de un producto intermedio 2 a partir de un ácido cumarílico 1 como un material de partida, el producto intermedio 2 puede reaccionar con un compuesto de amino heteroarilo y dimetilformamida (DMF) a alrededor de 150°C para obtener un compuesto de 6-piridona 3, que puede ser luego hidrolizado en ácido 6-piridona-3-carboxílico 4, y luego puede ser obtenido un compuesto final 5 por medio de la introducción de quinuclidina.

40

Esquema 2: Síntesis de derivado de piridona



[0017] En el esquema ilustrado anteriormente, R puede ser un grupo arilo.

Después de la síntesis de 6-oxo-3-carbonilcloruro a partir de ácido 6-piridona-3-carboxílico, puede ser obtenido un compuesto final 7 por medio de la introducción de quinuclidinol.

Esquema 3: Síntesis de derivado de piridona



[0018] En el esquema ilustrado anteriormente, R puede ser un grupo arilo.

Después de que se ha sintetizado ácido de metil éster 2-oxo-1-arilo-1,2-dihidro-piridina-3-carboxílico a partir de ácido de metil éster 2-oxo-1,2-dihidro-piridina-3-carboxílico y se ha hidrolizado después en ácido carboxílico, se puede obtener un compuesto final 11 por medio de la introducción de quinuclidina.

[0019] Ejemplos del derivado de piridina son los compuestos representados por cualquiera de las fórmulas I - fórmula XVI, sales farmacéuticamente aceptables, tales como sales de base o sales adicionales ácidas o cualquier isómero estereoquímico de las mismas, donde estas sales no están específicamente limitadas y puede ser cualquier sal que sea capaz de retener la actividad de un compuesto parental de la misma en un sujeto objetivo y no causar ningún efecto no deseado.

Ejemplos de estas sales son tanto sales inorgánicas como orgánicas, tales como ácido acético, ácido nítrico, ácido aspártico, ácido sulfónico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido glutámico, ácido fórmico, ácido succínico, ácido fosfórico, ácido ftálico, ácido tánico, ácido tartárico, ácido bromhídrico, ácido propiónico, ácido de benzenosulfónico, ácido benzoico, ácido esteárico, ácido cresílico, ácido láctico, ácido bicarbónico, ácido bisulfúrico, ácido bitartárico, ácido oxálico, ácido butílico, edatato de calcio, ácido camílico, ácido carbónico, ácido clorobenzoico, ácido cítrico, ácido edético, ácido toluenosulfónico, ácido edicilínico, ácido ecilínico, ácido fumárico, ácido glucéptico, ácido pamoico, ácido glucónico, ácido glicolarsanílico, nitrato de metilo, ácido poligalactrónico, ácido hexilisorcínico, ácido malónico, ácido hidrobámico, ácido hidrocloreínico, ácido yodhídrico, ácido hidroxinaftólico, ácido isetiónico, ácido lactobiónico, ácido mandélico, ácido estolínico, ácido múscico, ácido mucónico, ácido p-nitrometanosulfónico, ácido hexámico, ácido fantoténico, ácido fosfórico de monohidrógeno, ácido fosfórico de dihidrógeno, ácido salicílico, ácido de sulfamina, ácido sulfanílico, ácido metanosulfónico, y ácido teóclico.

Ejemplos de una sal básica son una sal de amonio, una sal de un metal alcalino o de un metal alcalinotérreo, tales como litio, sodio, potasio, magnesio, o calcio, una sal con una base orgánica tal como benzatina, n-metil-D-glucamina, o hidrabamina, y una sal con un aminoácido tal como arginina o lisina.

Estas sales se pueden convertir en una forma libre por tratamiento con una base o ácido apropiado.

El término "sal adicional" puede tomarse como que incluye solvatos obtenibles de cualquiera de los compuestos de la Fórmula I - Fórmula XVI y sales derivadas.

Ejemplos de estos solvatos son hidratos y alcoholatos.

[0020] En algunas formas de realización, los isómeros estereoquímicos del compuesto derivado de piridona puede ser cualquier compuesto derivado de los compuestos representados por cualquiera de la Fórmula I - Fórmula XVI.

A menos que se haya mencionado o indicado de otro modo, la designación química de un compuesto abarca una mezcla de cualquier forma isomérica estereoquímicamente posible que puede poseer el compuesto, donde la mezcla puede contener cualesquiera diastereómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica del compuesto.

En particular, el estereocentro puede existir o bien en la configuración R o S, un sustituyente de radical saturado

cíclico bivalente (parcialmente) puede existir o bien en cisconfiguración o transconfiguración.

Un compuesto con un enlace doble puede tener o bien estereoquímica E o Z en el enlace doble.

Cualquier isómero estereoquímico del compuesto de cualquiera de las Fórmulas I - Fórmula XVI también cae dentro del campo de la presente descripción.

5 [0021] En algunas formas de realización, el compuesto derivado de piridona se puede seleccionar del grupo consistente en N-(1-azoniabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-6-oxo-1-fenil-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2-clorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(3-clorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(4-clorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-[(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il]-1-(4-clorofenil)-6-oxopiridina-3-carboxamida, N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il]-1-(4-clorofenil)-6-oxopiridina-3-carboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(4-fluorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2-fluorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(3-fluorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(4-bromofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2-metilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(4-metilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(3-metilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(4-etilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-6-oxo-1-(4-propilfenil)-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-6-oxo-1-(2-propano-2-ilfenil)-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-6-oxo-1-(4-propano-2-ilfenil)-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(4-ciclohexilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(4-metoxifenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2-metoxifenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(3-metoxifenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-6-oxo-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-6-oxo-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-6-oxo-1-[2-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2,4-diclorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-[(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il]-1-(2,4-diclorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il]-1-(2,4-diclorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2-cloro-4-metilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2,5-difluorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(3,5-diclorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2,4-dimetilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2-cloro-4-metilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2,4-difluorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2-cloro-5-metilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(4-tert-butil-2-clorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(4-cloro-3-metilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2,5-dimetoxifenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(3-cloro-2-metoxifenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2,4-dimetoxifenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(4-cloro-3-metoxifenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2-metoxi-5-metilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(4-cloro-2-metilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(4-metoxi-2-metilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(5-cloro-2-metoxifenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2,4,5-trimetoxifenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2,4,5-triclorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(3,4,5-trifluorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-6-oxo-1-(3-fenilfenil)-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-6-oxo-1-(2-fenilmetoxifenil)-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(4-fenilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2-metoxi-5-fenilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[4-(4-clorofenil)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[4-(4-metoxifenil)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[4-(4-metilfenil)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2-cloro-4-fenilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-6-oxo-1-(4-fenoxifenil)-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-6-oxo-1-(2-fenoxifenil)-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(4-etilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[4-(metiltio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[2-(metiltio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-[(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-

5 il]-1-[2-(metiltio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il]-1-[2-(metiltio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[2-(etiltio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-6-oxo-1-[2-(propan-2-iltio)fenil]-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-6-oxo-1-[2-(fenilmetiltio)fenil]-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[2-(metiltio)-5-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[4-metoxi-2-(metiltio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[2-(etiltio)-4-metoxifenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[4-cloro-2-(metiltio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-[(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il]-1-[4-cloro-2-(metiltio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il]-1-[4-cloro-2-(metiltio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[4-metil-2-(metiltio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-[(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il]-1-[4-metil-2-(metiltio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il]-1-[4-metil-2-(metiltio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[4-tert-butil-2-(metiltio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[4-cloro-2-(propan-2-iltio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[2-(feniltio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-6-oxo-1-[2-(feniltio)fenil]-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[2-(metiltio)-4-propan-2-ilfenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[4-cloro-2-(etiltio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[4-etil-2-(metiltio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[4-ciclohexil-2-(metiltio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2-metilsulfonilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(4-metilsulfonilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(1-naftalenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2-naftalenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-6-oxo-1-[2-(2-tiazolil)fenil]-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[4-cloro-2-(2-tiazolil)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[2-(5-metil-2-tiazolil)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[2-(1,3-benzotiazole-2-il)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[4-(5-metil-2-tiofenil)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[2-cloro-4-(5-metil-2-tiofenil)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-6-oxo-1-(2-tiofene-2-ilfenil)-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[2-(5-metil-2-tiofenil)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[3-(2-metil-4-tiazolil)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[4-dimetilaminofenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[4-[(metil-prop-2-inil-amino)-metil]-fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, (1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-yl)-6-oxo-1-fenil-3-piridinacarboxilato, (1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-yl)-1-(2,4-diclorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxilato, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-2-oxo-1-fenil-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-2-oxo-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridinacarboxamida, y N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(4-tert-butilfenil)-2-oxo-3-piridinacarboxamida.

40 [0022] En algunas formas de realización, el compuesto derivado de piridina puede ser un agonista o agonista parcial de un receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$.

[0023] El término "agonista" usado aquí se entiende como que da su significado más amplio, es decir, como cualquier molécula que activa parcial o totalmente al menos una actividad biológica de un material objetivo (por ejemplo, el receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$).

45 Por ejemplo, el término compuesto "agonista" se refiere a un compuesto que aumenta o induce la actividad biológica de una proteína (por ejemplo, el receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$ c-Met) al que se enlaza el compuesto agonista.

Por ejemplo, el compuesto derivado de piridina puede enlazar específicamente con el dominio extracelular del receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$ para inducir la transmisión de señal intracelular, probando la eficacia en la prevención o tratamiento de deficiencias cognitivas y en la recuperación neurológica.

[0024] Los receptores nicotínicos $\alpha 7$ se conocen por ser significativos en la mejora de funciones cognitivas en, por ejemplo, el aprendizaje, la memoria y atención.

55 Por ejemplo, los receptores nicotínicos $\alpha 7$ se asocian a deficiencia cognitiva moderada, enfermedad de Alzheimer, deficiencia cognitiva asociada a la edad y de otro tipo, trastorno cognitivo neuropsiquiátrico, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), demencia provocada por inyección o trastorno metabólico, demencia de cuerpos de Lewy, convulsiones tales como epilepsia, infartos cerebrales múltiples, trastornos de humor, comportamientos compulsivos y adictivos, enfermedad inflamatoria, y enfermedades y condiciones asociadas al control de dolor provocados por estos trastornos.

60 La actividad del receptor nicotínico $\alpha 7$ se puede cambiar o regular por la administración de ligandos del receptor $\alpha 7$

de los cuales son ejemplos antagonistas, agonistas, agonistas parciales, y agonistas inversos. Los ligandos del receptor $\alpha 7$ se pueden usar en el tratamiento y prevención de estos varios tipos de deficiencias cognitivas y otras condiciones y enfermedades, y agonistas y agonistas parciales de los mismos se conocen por mejorar las funciones cognitivas y atención en roedores, primates no humanos, y seres humanos [Gotti C and Clementi F

(2004) Prog. Neurobiol. 74;363-396; Jones HE, Garrett BE, Griffiths, RR (1999) J. Pharmacol. Exp. Ther. 288;188-197; Castner SA, Smagin GN, Piser TM, Wang Y, Smith JS, Christian EP, Mrzljak L, Williams GV (2011) Biol. Psychiatry 69;12-18; Wallace TL, Callahan PM, Tehim A, Bertrand D, Tombaugh G, Wang S, Xie W, Rowe WB, Ong V, Graham E, Terry AV Jr, Rodefer JS, Herbert B, Murray M, Porter R, Santarelli L, Lowe DA. (2011) J. Pharmacol. Exp. Ther. 336;242-253; Bitner RS, Bunnelle WH, Decker MW, Drescher KU, Kohlhaas KL, Markosyan S, Marsh KC, Nikkel AL, Browman K, Radek R, Anderson DJ, Buccafusco J, Gopalakrishnan M. (2010) J. Pharmacol. Exp. Ther. 334; 875-886; Woodruff-Pak, DS, Santos IS (2000) Behav. Brain Res. 113;11-19; Spinelli S, Ballard T, Feldon J, Higgins GA, Pryce CR (2006) Neuropharmacology 51;238-250]

5 [0025] Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para usar en la prevención o degradación cognitiva de tratamiento que incluye el compuesto derivado de piridona descrito anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero estereoquímico, solvato o hidrato de la misma en una cantidad terapéuticamente eficaz; y un portador farmacéuticamente aceptable.

15 [0026] En algunas formas de realización, la degradación cognitiva se puede seleccionar del grupo consistente en demencia presenil, enfermedad de Alzheimer de aparición temprana, demencia senil, demencia tipo Alzheimer, demencia de corpúsculo de Lewy, demencia de microinfarto, demencia relacionada con el SIDA, demencia asociada al VIH, demencia asociada a cuerpos Lewy, demencia asociada al síndrome de Down, enfermedad de Pick, deficiencia cognitiva moderada, degradación de memoria asociada a la edad, degradación de memoria a corto plazo, trastorno cognitivo asociado a la edad, trastorno cognitivo asociado a fármacos, síndrome de trastorno cognitivo asociado a inmunodeficiencia, deficiencia cognitiva asociada a la enfermedad vascular, esquizofrenia, trastorno de déficit de atención, (ADHD), y trastorno de déficit de aprendizaje.

20 La composición farmacéutica es neuroprotectora en términos de prevención o tratamiento de, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), o enfermedad de Huntington.

25 [0027] El término "trastorno cognitivo" usado aquí se refiere a retiradas en una gama amplia de funciones cognitivas o dominios cognitivos en animales, por ejemplo, en la memoria de trabajo, atención y vigilancia, aprendizaje verbal y memoria, aprendizaje visual y memoria, razonamiento y solución de problemas, y en particular, por ejemplo, en la función ejecutiva, velocidad de procesamiento de tareas y/o cognición social. Los trastornos cognitivos se conocen por mostrar déficit de atención, pensamiento desorganizado, pensamiento retardado lento, dificultad de comprensión, baja atención, pérdida de capacidad de solución de problemas, memoria imprecisa, dificultades en la expresión de pensamientos y/o en la integración de pensamiento, sentido y comportamiento, o en borrar pensamientos irracionales.

30 Los términos "trastorno cognitivo" y "déficit cognitivo" son intercambiables.

35 [0028] El término "tratamiento" puede tomarse como que incluye la prevención, supresión, y alivio (regresión) de enfermedades, trastornos, o condiciones asociadas a degradación cognitiva en animales que nunca han sido diagnosticados con tales enfermedades, trastornos, o condiciones provocadas por degradación cognitiva, pero que son aptos para tales enfermedades, trastornos, o condiciones.

40 Por consiguiente, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una dosis efectiva de un marcador clínico necesario para aliviar, reducir o prevenir síntomas de enfermedades a tratar, o una dosis efectiva de un compuesto activo eficaz para la reducción o retraso de la aparición de tales síntomas, que puede ser determinado empíricamente a través de un experimento en un modelo *in vivo* y/o *in vitro* de una enfermedad por tratar.

45 [0029] En algunas formas de realización, la composición farmacéutica se puede formular en cualquier forma por ser administrada por cualquier vía adecuada, por ejemplo, por vía oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica, transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (incluyendo la vía subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica), siendo preferida la vía oral.

50 Para la administración oral, la composición farmacéutica puede incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable comúnmente usado en la técnica. En algunas formas de realización, las formulaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, y soluciones, ejemplos de vehículos son agua, glicol, aceite, y alcohol. Para formulaciones sólidas tales como píldoras, cápsulas, pastillas, ejemplos de vehículos son almidón, azúcar, caolín, lubricantes, ligantes, y desintegrantes.

55 Sin embargo, será apreciado que la vía preferida dependerá de la condición general, edad del sujeto por tratar, la naturaleza de la condición por tratar, y la sustancia activa elegida.

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica se puede preparar en forma de dosificación unitaria en cuanto a administración conveniente y consistencia de dosis.

60 [0030] En algunas formas de realización, la composición farmacéutica se puede administrar por cualquier vía adecuada, por ejemplo, por vía parenteral en forma de inyecciones, o por vía oral en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, gránulos, pastillas, grageas, píldoras, pastillas, soluciones acuosas o no acuosas, suspensiones, emulsiones de aceite en agua o de agua en aceite, elixires, o jarabes.

65 Para administración parenteral, la composición farmacéutica se puede preparar como dispersiones, suspensión, emulsiones, soluciones de inyección estéril, o dispersiones que contienen polvo estéril.

La composición farmacéutica está disponible también como una inyección retardada.

Otras formas de administración adecuadas de la composición farmacéutica son supositorios, esprays, pomadas, cremas, geles, inhalaciones, y parches de piel.

5 La composición farmacéutica se puede preparar de cualquiera de las formas citadas anteriormente utilizando cualquier método conocido en la técnica. Cualquier diluyente vehículo farmacéuticamente aceptable, excipiente, u otros aditivos que son comúnmente usados en la técnica se pueden utilizar.

[0031] En algunas formas de realización, para uso clínico, la composición farmacéutica se puede administrar en una forma posológica en dosis unitarias de aproximadamente 0.001~100 mg/kg o en una forma multidosis.

10 Una dosis diaria total de los compuestos activos descritos en la presente descripción puede ser de aproximadamente 0.001 mg/kg hasta aproximadamente 100 mg/kg por peso corporal, y en algunas formas de realización puede ser de aproximadamente 0.01 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg por peso corporal, pero no está limitada a ello, dependiendo de las condiciones genéricas de un paciente y la actividad de los compuestos activos administrados.

15 En algunas formas de realización, la composición farmacéutica se puede administrar aproximadamente una hasta tres veces en un día.

En algunas circunstancias, los compuestos derivados de piridona de cualquiera de las Fórmulas I-Fórmula XVI se pueden utilizar en la formulación de composiciones farmacéuticas eficaces tipo profármaco.

20 [0032] En algunas formas de realización, la composición farmacéutica puede incluir además otros componentes auxiliares que no inhiben o ayudan a la función de los componentes activos, y se puede formular de cualquiera de la variedad de formas conocidas en la técnica.

25 [0033] Según otro aspecto de la presente descripción, se proporciona un método de tratamiento de una deficiencia cognitiva, incluyendo el método el contacto de un sujeto por tratar con la composición farmacéutica descrita anteriormente. El contacto se puede realizar *in vitro* o *in vivo*. El contacto *in vivo* puede incluir la administración de la composición farmacéutica al sujeto. El sujeto pueden ser células, tejidos, órganos o individuos.

30 En algunas formas de realización, la composición farmacéutica se puede administrar a una célula, tejido u órgano por contacto directo de la composición farmacéutica después de la disolución en una solución tamponada adecuada, o se puede administrar parenteralmente a un individuo.

Puesto que se ha descrito anteriormente, la composición farmacéutica y método de administración usados en el tratamiento no se describirán aquí en detalle.

35 El sujeto al que se administra la composición farmacéutica puede ser cualquier animal, por ejemplo, seres humanos, o no humanos tales como perros, gatos, y ratones.

Efectos ventajosos

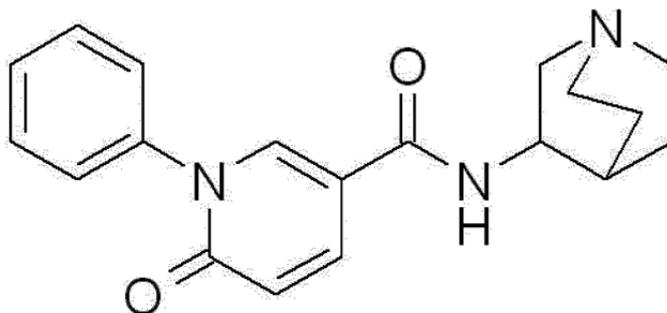
40 [0034] En algunas formas de realización, la composición farmacéutica puede ser usada eficazmente en la prevención o tratamiento de trastornos cognitivos asociados a deficiencia cognitiva.

Modo de la invención

45 [0035] Una o más formas de realización de la presente descripción serán ahora descritas ahora en detalle con referencia a los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1: Síntesis de N-(1-azoniabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-6-oxo-1-fenil-3-piridinacarboxamida

50 [0036]



Ejemplo 1-1: Síntesis de dimetil 4-(metoximetileno)-2-pentanedioato

55

[0037] 52 mL (0.73 mmol) de cloruro de acetilo se añadieron lentamente gota a gota a una solución mezclada de 500 mL de metanol y 50 g (0.36 mol) de ácido cumálico a aproximadamente 0°C durante aproximadamente 10 minutos durante la agitación.

La solución de reacción resultante se agitó bajo reflujo durante aproximadamente 10 horas.

5 Después de que se determinó la terminación de la reacción por cromatografía líquida, el solvente se eliminó al vacío.

El residuo fue extraído tres veces con agua y etil acetato, y una fase de solvente orgánico se purificó a una presión reducida usando cromatografía en columna (hexano:etil acetato=1:5), obteniendo así un compuesto objetivo (rendimiento real: 38 g, rendimiento porcentual: 53 %).

10 (Proporción mayor/menor = 5.8:1)

¹H-NMR(CDCl₃,200MHz, mayor) δ7.64(s,1H),7.58(d,1H),6.62(d,1H),4.02(s,3H),3.73(m,6H) ¹H-NMR(CDCl₃,200MHz, menor) δ8.87(s,1H),8.31(d,1H),6.34(d,1H),3.89(s,3H),3.73(m,6H)

15 Ejemplo 1-2: Síntesis de metil 6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-3-piridinacarboxilato

[0038] Después de que se disolvieron 1.06 g (5.2 mmol) de dimetil 4-(metoximetileno)-2-pentanedioato en 10 mL de DMF, se añadieron a la solución 510 mg (5.5 mmol) de anilina.

Después, la solución de reacción resultante se agitó bajo reflujo en alrededor de 150 mL durante 10 horas.

20 Después de que la terminación de la reacción fue determinada por cromatografía líquida, la solución de reacción fue diluida con etil acetato y luego se lavó usando salmuera, seguido de secado usando sulfato de magnesio, y filtración.

Después de la destilación bajo presión reducida, el producto resultante fue purificado utilizando la cromatografía de columna (hexano:etil acetato=1:2) para obtener un compuesto objetivo (rendimiento real: 750 mg, proporción de rendimiento: 63%).

25 ¹H-NMR(CDCl₃,200MHz) δ8.25(s,1H),7.93(d,1H),7.50(m,3H),7.39(m,2H),6.64(d,1H),3.87(s,3H)

Ejemplo 1-3: Síntesis de ácido 6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico

30 [0039] Después de que se disolvieron 750 mg (3,27 mmol) de metilo 6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-3-piridinacarboxilato en 9 mL de metanol y 3 mL de agua, se añadieron a la solución 235 mg (9,81 mmol) de hidróxido de litio.

Después, la solución de reacción resultante se agitó a alrededor de 50 mL durante aproximadamente 5 horas.

Después de que la terminación de la reacción fue determinada por cromatografía líquida, el solvente se eliminó al vacío, seguido de la adición de HCl acuoso para valorar un pH del producto de reacción a pH 2.

35 Después de la filtración del compuesto sólido resultante (rendimiento real: 470 mg, rendimiento porcentual: 67 %), el compuesto resultante fue usado sin purificación.

¹H-NMR(DMSO-d₆,200MHz) δ8.18(s,1H),7.88(d,1H),7.49(m,5H),6.54(d,2H)

40 Ejemplo 1-4: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-6-oxo-1-fenil-3-piridinacarboxamida

[0040] N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-6-oxo-1-fenil-3-piridinacarboxamida fue sintetizado utilizando uno de los siguientes métodos.

45 [0041] **Método 1:** Después de que se disolvieron 300 mg (1,39 mmol) de ácido 6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico en 10 mL de tetrahydrofurano y 1 mL de DMF, fueron añadidos a la solución 415 mg (2,08 mmol) de 3-aminoquinuclidina dihidrocloruro y 538 mg (4,17 mmol) de dietilisopropilamida.

Después de que la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos, se añadieron a la solución de reacción 635 mg (1.67 mmol) de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU), que fue luego agitado a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 horas.

50 Después de que la terminación de la reacción fue determinada por cromatografía líquida, el solvente se eliminó al vacío, seguido de tres veces de extracción con cloroformo y una solución acuosa de NaOH (pH 12) y purificación usando cromatografía líquida (cloroformo:metanol:agua de amonio=10:1:0.1) para obtener un compuesto objetivo (rendimiento real: 281 mg, rendimiento porcentual: 63%).

55 **Método 2:** Después de la disolución de 300 mg (1.39 mmol) de

[0042] El ácido 6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico en 10 mL de diclorometano, 530 mg (4,17 mmol) de cloruro de oxalilo se añadió a la solución, y se le añadió una cantidad catalítica de DMF.

60 Después de ser agitado a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas, el solvente se eliminó al vacío.

Después de añadir 415 mg (2.08 mmol) de dihidrocloruro de quinuclidina a 10 mL de acetonitrilo, se añadieron a la solución 898 mg (6.95 mmol) de dietilisopropilamida. Esta solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 horas.

65 Después de añadir la mezcla reactiva destilada bajo presión reducida al acetonitrilo, se le añadió lentamente la solución de reacción de dihidrocloruro 3-aminoquinuclidina, seguido de la agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 horas y el solvente se eliminó al vacío.

El compuesto resultante fue extraído tres veces con cloroformo y una solución acuosa de NaOH (pH=12), y luego se purificó usando cromatografía líquida (cloroformo: metanol: agua de amonio=10:1:0.1) para obtener un compuesto objetivo (rendimiento real: 360 mg, rendimiento porcentual: 80 %).

5 [0043] **Método 3:** después de que se disolvieron 300 mg (1,39 mmol) de ácido 6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico en 10 mL de acetonitrilo, fueron añadidos a la solución 415 mg (2,08 mmol) de dihidrocloruro 3-aminoquinuclidina y 718 mg (5,56 mmol) de dietilisopropilamida.

Después, fueron añadidos a la solución de reacción 207 mg (1,53 mmol) de 1-hidroxi-benzotriazol (HOBt) y 266 mg (1,39 mmol) de hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC).

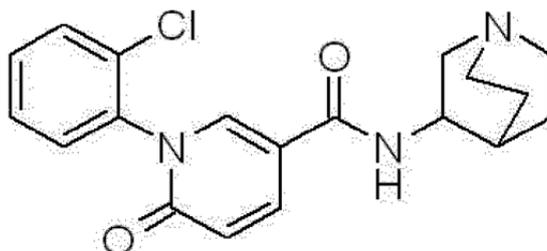
10 Esta solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 horas.

Después de que la terminación de la reacción se determinó por cromatografía en fase líquida, el solvente se eliminó al vacío y luego se extrajo tres veces con cloroformo y una solución acuosa de NaOH (pH=12), seguido de la purificación usando cromatografía líquida (cloroformo: metanol: agua de amonio water=10:1:0.1) para obtener un compuesto objetivo (rendimiento real: 317 mg, rendimiento porcentual: 70%).

15 ¹H-NMR(CDCl₃,200MHz)δ8.11(s,1H),7.75(d,1H),7.40(m,4H),6.65(d,1H),6.26(br,1H),4.15(m,1H),3.39(m,1H),2.89(m,4H),2.53(m,1H),2.06(m,1H),1.53(m,4H)

Ejemplo 2: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-(2-clorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

20 [0044]

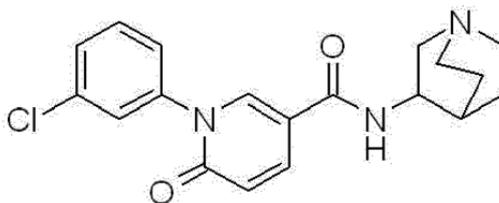


25 [0045] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1 y método 2, excepto que se usó como material de inicio 2-cloroanilina.

¹H-NMR(CDCl₃,200MHz)δ7.97(s,1H),7.84(d,1H),7.42(m,4H),7.14(br,d,1H),6.54(d,1H),4.06(m,1H),3.25(m,1H),2.77(m,4H),2.56(m,1H),1.92(m,1H),1.65(m,3H),1.45(m,1H)

Ejemplo 3: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-(3-clorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

30 [0046]

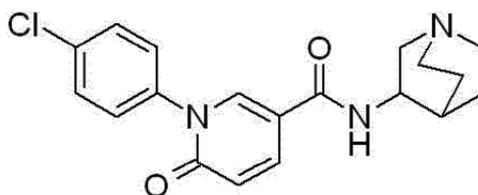


35 [0047] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 2, excepto que se usó como material de partida 3-cloroanilina.

¹H-NMR(CDCl₃,200MHz)δ8.11(s,1H),7.83(d,1H),7.29(m,4H),6.94(br,d,1H),6.56(d,1H),4.09(m,1H),3.32(m,1H),2.77(m,5H),2.01(m,1H),1.72(m,3H),1.59(m,1H)

Ejemplo 4: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-(4-clorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

40 [0048]



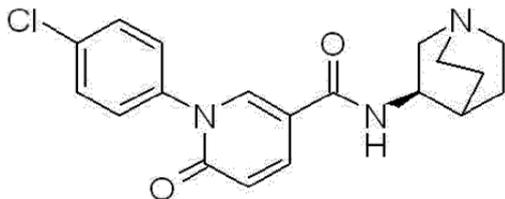
45 [0049] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 2, excepto que se

usó como material de partida 4-cloroanilina.

¹H-NMR(CDCl₃,200MHz)δ8.20(s,1H),7.84(d,1H),7.42(d,2H),7.25(d,2H),7.04(br,d,1H),6.50(d,1H),4.13(m,1H),3.23(m,1H),2.59(m,5H),2.01(m,1H),1.67(m,3H),1.40(m,1H)

5 **Ejemplo 5: Síntesis de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il]-1-(4-clorofenil)-6-oxopiridina-3-carboxamida**

[0050]



10

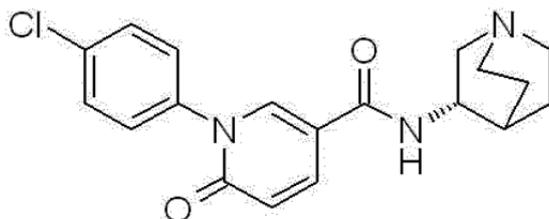
[0051] El ácido 6-Oxo-1-(4-clorofenil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico fue sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 1-2 y Ejemplo 1-3, excepto que se usó como material de inicio 4-cloroanilina.

Un compuesto objetivo se obtuvo del ácido 6-Oxo-1-(4-clorofenil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico sintetizado y dihidrocloruro de 3R-aminoquinuclidina de la misma manera que en el Ejemplo 1-4 y Método 2.

15 ¹H-NMR(CDCl₃,200MHz)δ8.20(s,1H),7.84(d,1H),7.42(d,2H),7.25(d,2H),7.04(br,d,1H),6.50(d,1H),4.13(m,1H),3.23(m,1H),2.59(m,5H),2.01(m,1H),1.67(m,3H),1.40(m,1H)

Ejemplo 6: Síntesis de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il]-1-(4-clorofenil)-6-oxopiridina-3-carboxamida

20 [0052]



[0053] El ácido 6-Oxo-1-(4-clorofenil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico fue sintetizado de la misma manera que en el ejemplo 1-2 y ejemplo 1-3, excepto que se usó como material de inicio 4-cloroanilina.

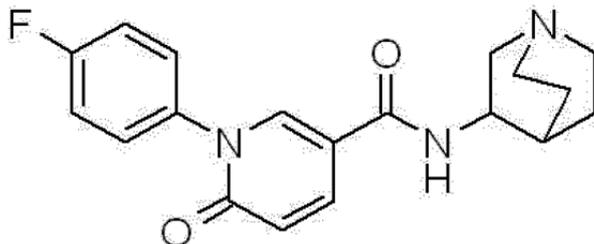
Un compuesto objetivo se obtuvo desde el sintetizado

25 El ácido 6-oxo-1-(4-clorofenil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico y 3S-aminoquinuclidina diclorhidrato de la misma manera que en el ejemplo 1-4 y método 2.

¹H-NMR(CDCl₃,200MHz)δ8.20(s,1H),7.84(d,1H),7.42(d,2H),7.25(d,2H),7.04(br,d,1H),6.50(d,1H),4.13(m,1H),3.23(m,1H),2.59(m,5H),2.01(m,1H),1.67(m,3H),1.40(m,1H)

30 **Ejemplo 7: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-(4-fluorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida**

[0054]

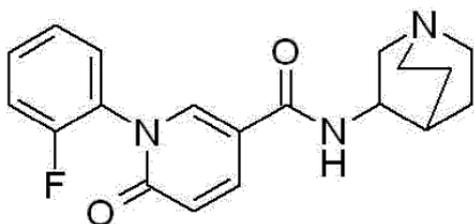


35 [0055] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1 y método 2, excepto que se usó como material de inicio 4-fluoroanilina.

¹H-NMR(CDCl₃,200MHz)δ8.11(s,1H),7.74(d,1H),7.31(m,4H),6.50(d,1H),6.35(br,d,1H),4.11(m,1H),3.38(m,1H),2.86(m,4H),2.61(m,1H),2.03(m,1H),1.74(m,3H),1.55(m,1H)

40 **Ejemplo 8: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-(2-fluorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida**

[0056]

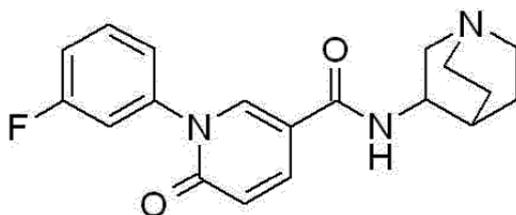


[0057] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1 y método 1, excepto que se usó como material de inicio 2-fluoroanilina.

5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 8.01(\text{m}, 1\text{H}), 7.72(\text{m}, 1\text{H}), 7.43(\text{m}, 1\text{H}), 7.32(\text{m}, 3\text{H}), 6.64(\text{d}, 1\text{H}), 6.12(\text{br}, 1\text{H}), 4.03(\text{m}, 1\text{H}), 3.40(\text{m}, 1\text{H}), 2.81(\text{m}, 4\text{H}), 2.59(\text{m}, 1\text{H}), 2.02(\text{m}, 1\text{H}), 1.83(\text{m}, 3\text{H}), 1.588(\text{m}, 1\text{H})$

Ejemplo 9: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-yl)-1-(3-fluorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

10 [0058]

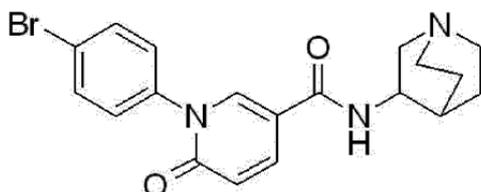


[0059] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1 y método 1, excepto que se usó como material de inicio 3-fluoroanilina.

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 8.08(\text{s}, 1\text{H}), 7.69(\text{d}, 1\text{H}), 7.51(\text{m}, 1\text{H}), 7.15(\text{m}, 3\text{H}), 6.67(\text{d}, 1\text{H}), 6.17(\text{br}, 1\text{H}), 4.15(\text{m}, 1\text{H}), 3.44(\text{m}, 1\text{H}), 2.95(\text{m}, 4\text{H}), 2.67(\text{d}, 1\text{H}), 2.05(\text{m}, 1\text{H}), 1.68(\text{m}, 3\text{H}), 1.43(\text{m}, 1\text{H})$

Ejemplo 10: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-yl)-1-(4-bromofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

20 [0060]

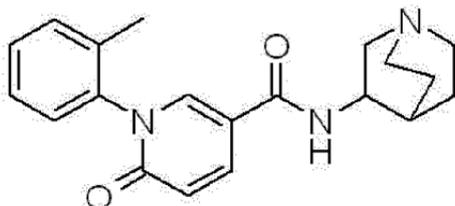


[0061] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 2, excepto que se usó como material de inicio 4-bromoanilina.

25 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta 8.08(\text{s}, 1\text{H}), 7.75(\text{d}, 1\text{H}), 7.60(\text{d}, 2\text{H}), 7.21(\text{d}, 2\text{H}), 6.7(\text{br}, \text{d}, 1\text{H}), 6.55(\text{d}, 1\text{H}), 4.09(\text{m}, 1\text{H}), 3.32(\text{m}, 1\text{H}), 2.80(\text{m}, 4\text{H}), 2.55(\text{m}, 1\text{H}), 1.97(\text{m}, 1\text{H}), 1.69(\text{m}, 3\text{H}), 1.50(\text{m}, 1\text{H})$

Ejemplo 11: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-yl)-1-(2-metilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

30 [0062]

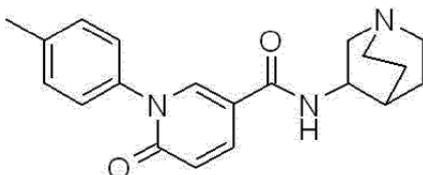


[0063] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 2, excepto que se usó como material de inicio 2-metilaniлина.

35 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 7.98(\text{s}, 1\text{H}), 7.86(\text{d}, 1\text{H}), 7.27(\text{m}, 2\text{H}), 7.21(\text{m}, 1\text{H}), 7.14(\text{m}, 1\text{H}), 7.02(\text{br}, \text{d}, 1\text{H}), 6.45(\text{d}, 1\text{H}), 3.95(\text{m}, 1\text{H}), 3.17(\text{m}, 1\text{H}), 2.74(\text{m}, 4\text{H}), 2.49(\text{m}, 1\text{H}), 2.17(\text{s}, 3\text{H}), 1.84(\text{m}, 1\text{H}), 1.58(\text{m}, 3\text{H}), 1.29(\text{m}, 1\text{H})$

Ejemplo 12: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-yl)-1-(4-metilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

[0064]

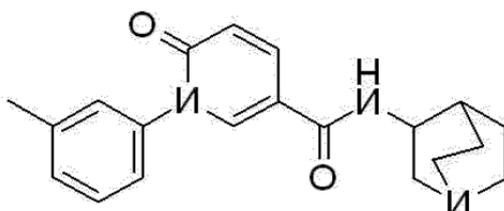


[0065] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 2, excepto que se usó como material de inicio 4-metilanilina.

5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta 8.11(\text{s}, 1\text{H}), 7.77(\text{d}, 1\text{H}), 7.27(\text{m}, 4\text{H}), 6.65(\text{br}, \text{d}, 1\text{H}), 6.57(\text{d}, 1\text{H}), 4.09(\text{m}, 1\text{H}), 3.34(\text{m}, 1\text{H}), 2.89(\text{m}, 5\text{H}), 2.48(\text{s}, 3\text{H}), 2.01(\text{m}, 1\text{H}), 1.72(\text{m}, 3\text{H}), 1.52(\text{m}, 1\text{H})$

Ejemplo 13: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-yl)-1-(3-metilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

10 [0066]



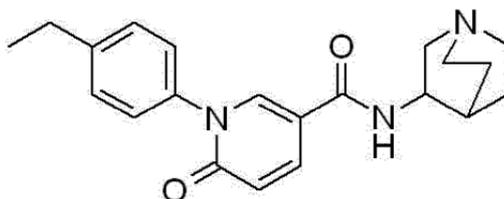
15

[0067] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera como en el ejemplo 1 y método 1, excepto que se usó como material de inicio 3-metilanilina.

20 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 8.07(\text{s}, 1\text{H}), 7.78(\text{d}, 1\text{H}), 7.39(\text{m}, 1\text{H}), 7.25(\text{m}, 1\text{H}), 7.15(\text{m}, 2\text{H}), 6.62(\text{d}, 1\text{H}), 6.37(\text{br}, 1\text{H}), 4.08(\text{m}, 1\text{H}), 3.40(\text{m}, 1\text{H}), 2.83(\text{m}, 4\text{H}), 2.59(\text{m}, 1\text{H}), 2.40(\text{s}, 3\text{H}), 2.20(\text{m}, 1\text{H}), 1.63(\text{m}, 3\text{H}), 1.42(\text{m}, 1\text{H})$

Ejemplo 14: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-yl)-1-(4-etilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

[0068]



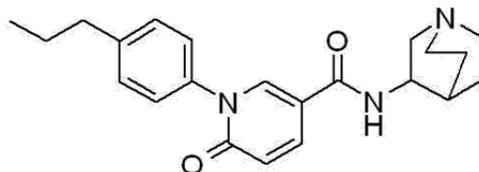
25

[0069] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera como en el ejemplo 1 y método 1, excepto que se usó como material de inicio 4-ethylanilina.

30 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 8.08(\text{s}, 1\text{H}), 7.69(\text{m}, 1\text{H}), 7.27(\text{m}, 4\text{H}), 6.64(\text{m}, 1\text{H}), 6.04(\text{br}, 1\text{H}), 4.12(\text{m}, 1\text{H}), 3.44(\text{m}, 1\text{H}), 2.87(\text{m}, 4\text{H}), 2.71(\text{m}, 2\text{H}), 2.60(\text{m}, 1\text{H}), 2.05(\text{m}, 1\text{H}), 1.70(\text{m}, 3\text{H}), 1.53(\text{m}, 1\text{H}), 1.28(\text{t}, 3\text{H})$

Ejemplo 15: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-yl)-6-oxo-1-(4-propilfenil)-3-piridinacarboxamida

[0070]



35

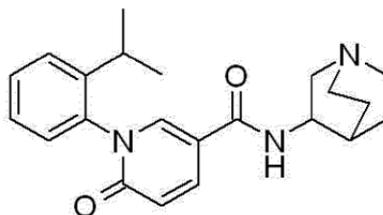
[0071] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1 y método 1, excepto que se usó como material de inicio 4-propilanilina.

40 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 8.08(\text{s}, 1\text{H}), 7.67(\text{d}, 1\text{H}), 7.31(\text{m}, 4\text{H}), 6.65(\text{d}, 1\text{H}), 5.95(\text{br}, 1\text{H}), 4.10(\text{m}, 1\text{H}), 3.46(\text{m}, 1\text{H}), 2.86(\text{m}, 4\text{H}), 2.65(\text{m}, 2\text{H}), 2.52(\text{m}, 1\text{H}), 2.01(\text{m}, 1\text{H}), 1.72(\text{m}, 5\text{H}), 1.55(\text{m}, 1\text{H}), 1.02(\text{t}, 3\text{H})$

Ejemplo 16: síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-yl)-6-oxo-1-(2-propano-2-ilfenil)-3-

piridinacarboxamida

[0072]



5

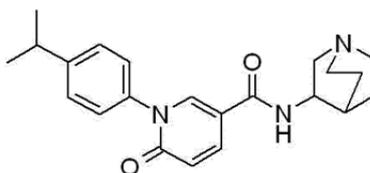
[0073] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1 y método 2, excepto que se usó como material de inicio 2-isopropilanilina.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 8.02(\text{s}, 1\text{H}), 7.85(\text{d}, 1\text{H}), 7.46(\text{m}, 2\text{H}), 7.29(\text{m}, 1\text{H}), 7.08(\text{m}, 1\text{H}), 6.87(\text{br}, \text{d}, 1\text{H}), 6.54(\text{d}, 1\text{H}), 4.06(\text{m}, 1\text{H}), 3.39(\text{m}, 1\text{H}), 2.80(\text{m}, 4\text{H}), 2.67(\text{m}, 1\text{H}), 2.56(\text{m}, 1\text{H}), 1.94(\text{m}, 1\text{H}), 1.67(\text{m}, 3\text{H}), 1.41(\text{m}, 1\text{H}), 1.17(\text{d}, 6\text{H})$

10

Ejemplo 17: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-yl)-6-oxo-1-(4-propano-2-ilfenil)-3-piridinacarboxamida

[0074]



15

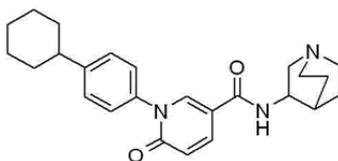
[0075] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 4-isopropilanilina.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 8.08(\text{s}, 1\text{H}), 7.68(\text{m}, 1\text{H}), 7.37(\text{m}, 2\text{H}), 7.30(\text{m}, 2\text{H}), 6.66(\text{m}, 1\text{H}), 5.99(\text{br}, 1\text{H}), 4.10(\text{m}, 1\text{H}), 3.42(\text{m}, 1\text{H}), 2.99(\text{m}, 1\text{H}), 2.89(\text{m}, 3\text{H}), 2.55(\text{m}, 1\text{H}), 2.00(\text{m}, 1\text{H}), 1.72(\text{m}, 3\text{H}), 1.53(\text{m}, 1\text{H}), 1.28(\text{m}, 6\text{H})$

20

Ejemplo 18: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-yl)-1-(4-ciclohexilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

[0076]



25

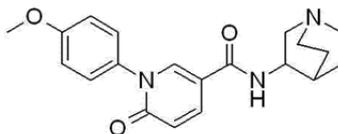
[0077] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 4-ciclohexilanilina.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 8.07(\text{s}, 1\text{H}), 7.68(\text{d}, 1\text{H}), 7.34(\text{d}, 2\text{H}), 7.30(\text{d}, 2\text{H}), 6.65(\text{d}, 1\text{H}), 6.01(\text{br}, 1\text{H}), 4.12(\text{m}, 1\text{H}), 3.43(\text{m}, 1\text{H}), 2.87(\text{m}, 4\text{H}), 2.58(\text{m}, 2\text{H}), 2.02(\text{m}, 1\text{H}), 1.90(\text{m}, 4\text{H}), 1.79(\text{m}, 1\text{H}), 1.73(\text{m}, 3\text{H}), 1.54(\text{m}, 1\text{H}), 1.47(\text{m}, 4\text{H}), 1.28(\text{m}, 1\text{H})$

30

Ejemplo 19: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-yl)-1-(4-metoxifenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

[0078]



35

[0079] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 2, excepto que se usó como material de inicio 4-metoxianilina.

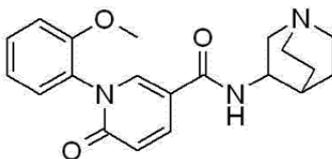
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta 8.09(\text{s}, 1\text{H}), 7.75(\text{d}, 1\text{H}), 7.25(\text{d}, 2\text{H}), 6.95(\text{d}, 2\text{H}), 6.73(\text{br}, \text{d}, 1\text{H}), 6.53(\text{d}, 1\text{H}), 4.05(\text{m}, 1\text{H}), 3.83(\text{s}, 3\text{H}), 3.30(\text{m}, 1\text{H}), 2.61(\text{m}, 5\text{H}), 1.95(\text{m}, 1\text{H}), 1.70(\text{m}, 3\text{H}), 1.46(\text{m}, 1\text{H})$

40

Ejemplo 20: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-yl)-1-(2-metoxifenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

45

[0080]

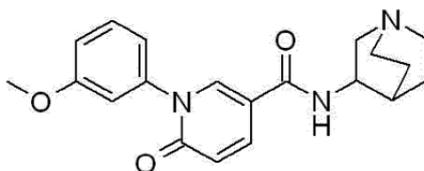


[0081] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1 y método 1, excepto que se usó como material de inicio 2-metoxianilina.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ7.98(s,1H),7.78(d,1H),7.48(t,1H),7.24(s,1H),7.13(t,2H),6.72(d,1H),6.12(br,1H),4.11(m,1H),3.87(s,3H),3.78(m,1H),2.85(m,4H),2.53(m,1H),2.05(m,1H),1.82(m,3H), 1.52(m,1H)

Ejemplo 21: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-(3-metoxifenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

[0082]

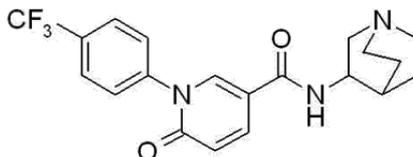


[0083] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1 y método 1, excepto que se usó como material de inicio 3-metoxianilina.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ7.83(d,1H),7.34(m,2H),7.21(d,1H),6.96(d,1H),6.81(d,2H),6.48(d,1H),4.12(m,1H),3.67(s,3H),3.25(m,1H),2.71(m,4H),2.57(m,1H),1.94(m,1H),1.66(m,3H),1.43(m,1H)

Ejemplo 22: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2] octano-3-il)-6-oxo-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridinacarboxamida

[0084]

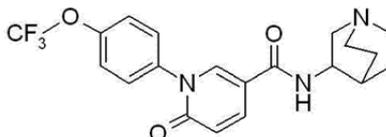


[0085] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 2, excepto que se usó como material de inicio 4-trifluorometilanilina.

¹H-NMR(CDCl₃,200MHz)δ8.09(s,1H),7.83(d,1H),7.79(d,2H),7.66(d,2H),6.67(br,d,1H),6.64(d,1H),4.12(m,1H),3.34(m,1H),2.84(m,4H),2.52(m,1H),2.03(m,1H),1.74(m,3H),1.51(m,1H)

Ejemplo 23: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-6-oxo-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridinacarboxamida

[0086]

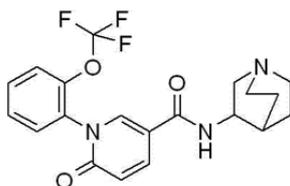


[0087] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 2, excepto que se usó como material de inicio 4-trifluorometoxianilina.

¹H-NMR(CDCl₃,200MHz)δ8.09(s,1H),7.73(d,1H),7.40(m,4H),6.65(d,1H),6.25(br,d,1H),4.11(m,1H),3.41(m,1H),2.87(m,4H),2.58(m,1H),2.03(m,1H),1.73(m,3H),1.57(m,1H)

Ejemplo 24: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-6-oxo-1-[2-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridinacarboxamida

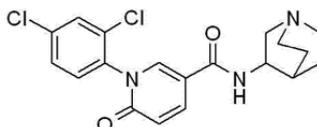
[0088]



[0089] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 2-trifluorometoxianilina.

5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 7.99(\text{s}, 1\text{H}), 7.72(\text{m}, 1\text{H}), 7.58(\text{m}, 1\text{H}), 7.44(\text{m}, 3\text{H}), 6.67(\text{m}, 1\text{H}), 6.09(\text{br}, 1\text{H}), 4.13(\text{m}, 1\text{H}), 3.43(\text{m}, 1\text{H}), 2.92(\text{m}, 4\text{H}), 2.62(\text{m}, 1\text{H}), 2.03(\text{m}, 1\text{H}), 1.73(\text{m}, 3\text{H}), 1.64(\text{m}, 1\text{H})$

Ejemplo 25: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-yl)-1-(2,4-diclorofenil)-6-oxo-3-piridinacarbamida
[0090]



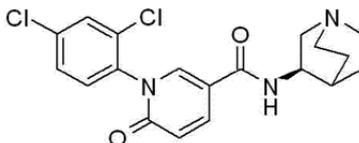
10

[0091] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 2, excepto que se usó como material de inicio 2,4-dicloroanilina.

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 7.96(\text{s}, 1\text{H}), 7.87(\text{d}, 1\text{H}), 7.54(\text{s}, 1\text{H}), 7.36(\text{d}, 1\text{H}), 7.22(\text{d}, 1\text{H}), 7.02(\text{br}, \text{d}, 1\text{H}), 6.49(\text{d}, 1\text{H}), 4.01(\text{m}, 1\text{H}), 3.23(\text{m}, 1\text{H}), 2.77(\text{m}, 4\text{H}), 2.54(\text{m}, 1\text{H}), 1.89(\text{m}, 1\text{H}), 1.63(\text{m}, 3\text{H}), 1.37(\text{m}, 1\text{H})$

Ejemplo 26: Síntesis de N-[(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-yl]-1-(2,4-diclorofenil)-6-oxo-3-piridinacarbamida

20 [0092]



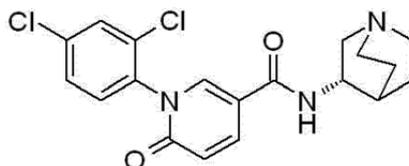
[0093] El ácido 6-Oxo-1-(2,4-diclorofenil)-1,6-dihidro-3-piridinacarbóxico fue sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 1-2 y Ejemplo 1-3, excepto que se usó como material de inicio 2,4-dicloroanilina.

25 Un compuesto objetivo se obtuvo a partir del ácido sintetizado 6-oxo-1-(2,4-diclorofenil)-1,6-dihidro-3-piridinacarbóxico y 3R-quinuclidina diclorhidrato de la misma manera que en el Ejemplo 1-4 y Método 2.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 7.96(\text{s}, 1\text{H}), 7.87(\text{d}, 1\text{H}), 7.54(\text{s}, 1\text{H}), 7.36(\text{d}, 1\text{H}), 7.22(\text{d}, 1\text{H}), 7.02(\text{br}, \text{d}, 1\text{H}), 6.49(\text{d}, 1\text{H}), 4.01(\text{m}, 1\text{H}), 3.23(\text{m}, 1\text{H}), 2.77(\text{m}, 4\text{H}), 2.54(\text{m}, 1\text{H}), 1.89(\text{m}, 1\text{H}), 1.63(\text{m}, 3\text{H}), 1.37(\text{m}, 1\text{H})$

30 **Ejemplo 27: Síntesis de N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-yl]-1-(2,4-diclorofenil)-6-oxo-3-piridinacarbamida**

[0094]



35

[0095] El ácido 6-Oxo-1-(2,4-diclorofenil)-1,6-dihidro-3-piridinacarbóxico fue sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 1-2 y Ejemplo 1-3, excepto que se usó como material de inicio 2,4-dicloroanilina.

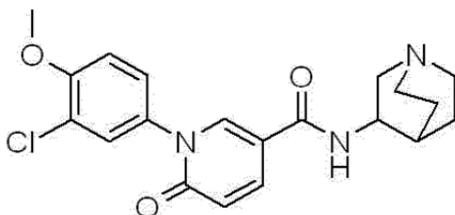
Un compuesto objetivo se obtuvo a partir del ácido sintetizado 6-oxo-1-(2,4-diclorofenil)-1,6-dihidro-3-piridinacarbóxico y 3S-quinuclidina diclorhidrato de la misma manera que en el Ejemplo 1-4 y Método 2.

40 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 7.96(\text{s}, 1\text{H}), 7.87(\text{d}, 1\text{H}), 7.54(\text{s}, 1\text{H}), 7.36(\text{d}, 1\text{H}), 7.22(\text{d}, 1\text{H}), 7.02(\text{br}, \text{d}, 1\text{H}), 6.49(\text{d}, 1\text{H}), 4.01(\text{m}, 1\text{H}), 3.23(\text{m}, 1\text{H}), 2.77(\text{m}, 4\text{H}), 2.54(\text{m}, 1\text{H}), 1.89(\text{m}, 1\text{H}), 1.63(\text{m}, 3\text{H}), 1.37(\text{m}, 1\text{H})$

Ejemplo 28: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-yl)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-oxo-3-piridinacarbamida

45

[0096]



5

[0097] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 2, excepto que se usó como material de inicio 3-cloro-4-metoxianilina.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta 8.07(\text{s}, 1\text{H}), 7.70(\text{d}, 1\text{H}), 7.41(\text{m}, 1\text{H}), 7.26(\text{m}, 1\text{H}), 7.03(\text{d}, 1\text{H}), 6.64(\text{d}, 1\text{H}), 6.23(\text{br}, \text{d}, 1\text{H}), 4.05(\text{m}, 1\text{H}), 3.97(\text{s}, 3\text{H}), 3.42(\text{m}, 1\text{H}), 2.87(\text{m}, 4\text{H}), 2.59(\text{m}, 1\text{H}), 2.04(\text{m}, 1\text{H}), 1.80(\text{m}, 3\text{H}), 1.56(\text{m}, 1\text{H})$

10

Ejemplo 29: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-yl)-1-(2-cloro-4-metilfenil)-6-oxo-3-piridinacarbamida

[0098]



15

[0099] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 2, excepto que se usó como material de inicio 2-cloro-4-metilfenil.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 7.97(\text{s}, 1\text{H}), 7.87(\text{d}, 1\text{H}), 7.27(\text{s}, 1\text{H}), 7.20(\text{m}, 2\text{H}), 7.00(\text{br}, \text{d}, 1\text{H}), 6.45(\text{d}, 1\text{H}), 3.98(\text{m}, 1\text{H}), 3.18(\text{m}, 1\text{H}), 2.72(\text{m}, 4\text{H}), 2.53(\text{m}, 1\text{H}), 2.03(\text{s}, 3\text{H}), 1.86(\text{m}, 1\text{H}), 1.60(\text{m}, 3\text{H}), 1.35(\text{m}, 1\text{H})$

20

Ejemplo 30: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-yl)-1-(2,5-difluorofenil)-6-oxo-3-piridinacarbamida

[0100]



25

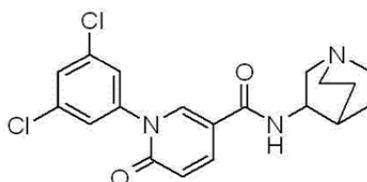
[0101] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1 y método 1, excepto que se usó como material de inicio 2,5-difluoroanilina.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 8.02(\text{m}, 1\text{H}), 7.75(\text{d}, 1\text{H}), 7.17(\text{m}, 3\text{H}), 6.65(\text{d}, 1\text{H}), 6.25(\text{br}, 1\text{H}), 4.11(\text{m}, 1\text{H}), 3.41(\text{m}, 1\text{H}), 2.85(\text{m}, 4\text{H}), 2.66(\text{m}, 1\text{H}), 2.04(\text{m}, 1\text{H}), 1.84(\text{m}, 3\text{H}), 1.63(\text{m}, 1\text{H})$

30

Ejemplo 31: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-yl)-1-(3,5-diclorofenil)-6-oxo-3-piridinacarbamida

[0102]



35

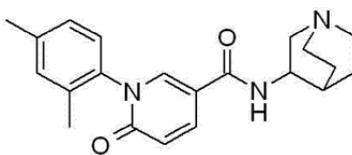
[0103] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 3,5-dicloroanilina.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 8.03(\text{s}, 1\text{H}), 7.70(\text{d}, 1\text{H}), 7.47(\text{s}, 1\text{H}), 7.32(\text{s}, 2\text{H}), 6.71(\text{d}, 1\text{H}), 6.07(\text{br}, 1\text{H}), 4.10(\text{m}, 1\text{H}), 3.43(\text{m}, 1\text{H}), 2.85(\text{m}, 4\text{H}), 2.56(\text{m}, 1\text{H}), 2.02(\text{m}, 1\text{H}), 1.71(\text{m}, 3\text{H}), 1.46(\text{m}, 1\text{H})$

40

Ejemplo 32: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-yl)-1-(2,4-dimetilfenil)-6-oxo-3-piridinacarbamida

[0104]

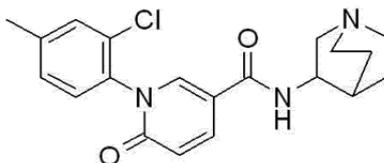


5 [0105] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 2,4-dimetilanilina.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ7.96(s,1H),7.81(d,1H),7.18(m,3H),6.63(d,1H),6.10(br,1H),4.13(m,1H),3.47(m,1H),3.05(m,1H),2.95(m,4H),2.38(s,3H),2.12(s,3H),1.97(m,1H),1.51(m,3H),1.40(m,1H)

10 **Ejemplo 33: N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-(2-cloro-4-metilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida**

[0106]



15 [0107] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 2, excepto que se usó como material de inicio 2-cloro-4-metilfenil.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ8.02(d,1H),7.91(m,1H),7.37(s,1H),7.18(m,2H),7.02(br,1H),6.64(m,1H),4.21(m,1H),3.23(m,1H),2.95(m,5H),2.40(s,3H),2.12(m,1H),1.85(m,3H),1.49(m,1H)

20 **Ejemplo 34: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2,4-difluorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida**

[0108]

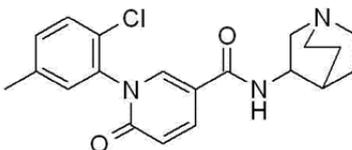


25 [0109] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 2,4-difluoroanilina.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ8.03(s,1H),7.76(m,1H),7.34(m,1H),7.05(m,2H),6.65(d,1H),6.51(br,1H),4.12(m,1H),3.49(m,1H),3.22(m,1H),2.83(m,4H),2.02(m,1H),1.78(m,3H),1.62(m,1H)

30 **Ejemplo 35: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-(2-cloro-5-metilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida**

[0110]

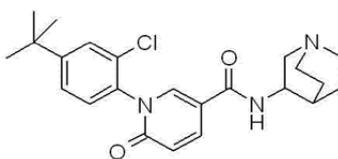


35 [0111] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera como en el ejemplo 1 y método 1, excepto que se usó como material de inicio 1-cloro-5-metilfenil.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ7.95(m,1H),7.79(d,1H),7.43(d,1H),7.22(s,1H),7.16(s,1H),6.67(d,1H),6.32(br,1H),4.15(m,1H),3.41(m,1H),2.85(m,4H),2.73(d,1H),2.37(s,3H),2.05(m,1H),1.72(m,3H),1.48(m,1H)

40 **Ejemplo 36: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-(4-tert-butil-2-clorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida**

[0112]

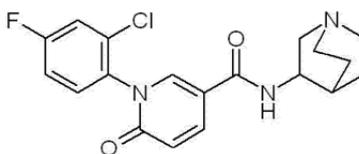


5 [0113] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 4-tert-butil-2-cloroanilina.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ7.94(m,1H),7.82(d,1H),7.54(d,1H),7.33(d,1H),7.23(t,1H),6.61(d,1H),6.57(br,1H),4.07(m,1H),3.29(m,1H),2.84(m,4H),2.60(m,1H),1.87(m,1H),1.68(m,3H),1.40(m,1H),1.34(s,9H)

10 **Ejemplo 37: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida**

[0114]

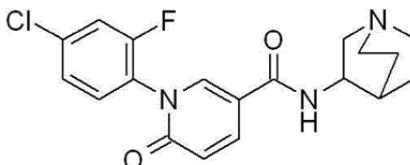


15 [0115] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 2-cloro-4-fluoroanilina.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ8.09(s,1H),7.91(d,1H),7.73(m,2H),7.33(m,1H),6.67(d,1H),6.11(br,1H),4.10(m,1H),3.39(m,1H),2.81(m,4H),2.56(m,1H),1.72(m,4H),1.49(m,1H)

20 **Ejemplo 38: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida**

[0116]

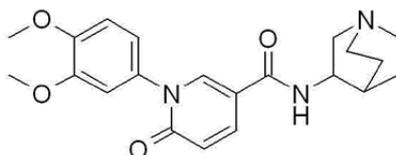


25 [0117] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 4-cloro-2-fluoroanilina.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ7.98(s,1H),7.72(d,1H),7.31(m,3H),6.62(d,1H),6.14(br,1H),4.09(m,1H),3.47(m,1H),3.36(m,1H),2.86(m,3H),2.56(m,1H),2.07(s,1H),1.72(m,3H),1.53(m,1H)

30 **Ejemplo 39: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida**

[0118]

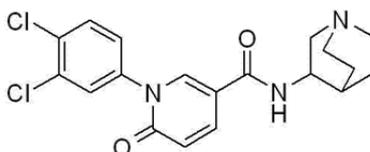


35 [0119] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 3,4-dimetoxianilina.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ8.10(s,1H),7.73(d,1H),6.91(m,3H),6.57(d,1H),6.33(br,1H),4.10(d,1H),3.95(m,3H),3.91(m,3H),3.37(m,1H),2.81(m,4H),2.55(m,1H),2.04(m,1H),1.68(m,3H),1.49(m,1H)

40 **Ejemplo 40: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida**

[0120]



5

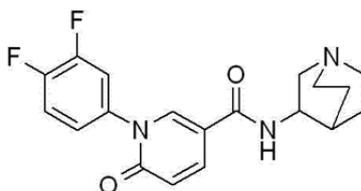
[0121] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1 y método 1, excepto que se usó como material de inicio 3,4-dicloroanilina.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ8.07(s,1H),7.74(d,1H),7.55(m,2H),7.23(m,1H),6.59(m,1H),6.42(br,1H),4.12(m,1H),3.38(m,1H),2.83(m,4H),2.63(m,1H),2.03(m,1H),1.73(m,2H),1.49(m,1H)

10

Ejemplo 41: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

[0122]



15

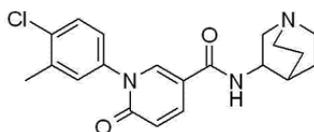
[0123] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera como en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 3,4-difluoroanilina.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ8.08(s,1H),7.72(d,1H),7.32(m,2H),7.16(m,1H),6.65(d,1H),6.29(br,1H),4.10(m,1H),3.40(m,1H),2.87(m,4H),2.53(m,1H),1.98(m,1H),1.67(m,3H),1.48(m,1H)

20

Ejemplo 42: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-(4-cloro-3-metilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

[0124]



25

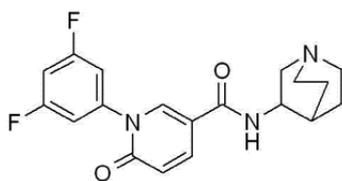
[0125] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 4-cloro-3-metilfenilina.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ8.02(s,1H),7.62(d,1H),7.42(d,1H),7.28(s,1H),7.18(m,1H),6.63(d,1H),6.01(br,1H),4.06(m,1H),3.42(m,1H),2.80(m,4H),2.59(m,1H),2.42(s,3H),1.97(m,1H),1.63(m,3H),1.48(m,1H)

30

Ejemplo 43: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

[0126]



35

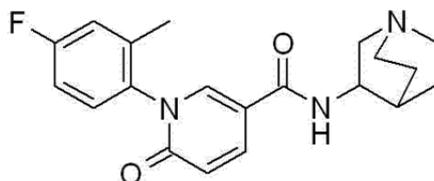
[0127] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 3,5-difluoroanilina.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ8.45(m,1H),8.42(s,1H),8.15(m,1H),7.10(m,2H),6.86(m,1H),6.59(d,1H),4.57(m,1H),4.17(m,1H),3.99(m,1H),3.52(m,1H),3.29(m,2H),3.11(m,1H),2.50(m,1H),2.48(m,1H),2.08(m,2H),1.83(m,1H)

40

Ejemplo 44: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

[0128]



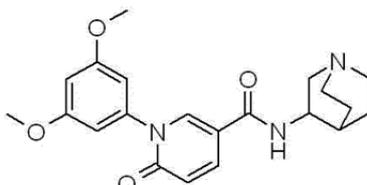
45

[0129] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1 y método 1, excepto que se usó como material de inicio 4-fluoro-2-metilanilina.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ7.94(s,1H),7.71(d,1H),7.16(m,1H),7.05(m,2H),6.65(d,1H),6.05(br,1H),4.09(m,1H),3.42(m,1H),2.88(m,4H),2.56(m,1H),2.14(s,3H),1.67(m,4H),1.52(m,1H)

Ejemplo 45: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2,5-dimetoxifenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

[0130]

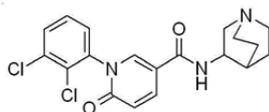


[0131] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 2, excepto que se usó como material de inicio 2,5-dimetoxianilina.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ8.06(s,1H),7.74(d,1H),6.57(d,1H),6.52(d,1H),6.50(m,2H),4.08(m,1H),3.79(s,6H),3.37(m,1H),2.95(m,4H),2.60(m,1H),1.98(m,1H),1.66(m,3H),1.48(m,1H)

Ejemplo 46: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2,3-diclorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

[0132]

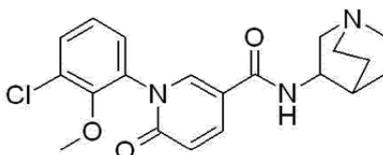


[0133] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 2,3-dicloroanilina.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ7.99(s,1H),7.80(d,1H),7.61(d,1H),7.38(m,2H),6.63(d,1H),6.29(br,1H),4.08(m,1H),3.42(m,1H),2.85(m,5H),2.08(m,1H),1.82(m,3H),1.59(m,1H)

Ejemplo 47: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(3-cloro-2-metoxifenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

[0134]

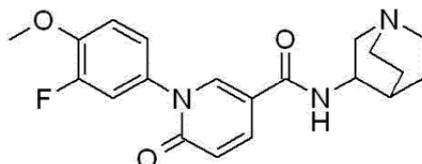


[0135] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 3-cloro-2-metoxianilina.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ7.97(s,1H),7.81(d,1H),7.52(d,1H),7.21(m,2H),6.72(d,1H),6.21(br,1H),4.14(m,1H),3.84(s,3H),3.41(m,1H),2.98(m,4H),2.68(m,1H),2.03(s,1H),1.68(m,3H),1.45(m,1H)

Ejemplo 48: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

[0136]



[0137] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 3-fluoro-4-metoxianilina.

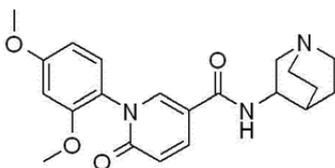
¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ8.09(s,1H),7.69(d,1H),7.03(m,3H),6.60(d,1H),6.21(br,1H),4.09(m,1

H), 3.92(s, 3H), 3.40(m, 1H), 2.94(m, 4H), 2.60(m, 1H), 2.01(m, 1H), 1.85(m, 3H), 1.49(m, 1H)

Ejemplo 49: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2,4-dimetoxifenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

5

[0138]



[0139] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 2,4-dimetoxianilina.

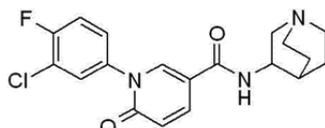
10

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 7.95(\text{s}, 1\text{H}), 7.72(\text{d}, 1\text{H}), 7.18(\text{m}, 1\text{H}), 6.61(\text{m}, 3\text{H}), 6.17(\text{br}, 1\text{H}), 4.12(\text{m}, 1\text{H}), 3.85(\text{s}, 3\text{H}), 3.79(\text{s}, 3\text{H}), 3.42(\text{m}, 1\text{H}), 2.92(\text{m}, 4\text{H}), 2.60(\text{m}, 1\text{H}), 1.90(\text{m}, 1\text{H}), 1.73(\text{m}, 3\text{H}), 1.41(\text{m}, 1\text{H})$

Ejemplo 50: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

15

[0140]



[0141] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 3-cloro-4-fluoroanilina.

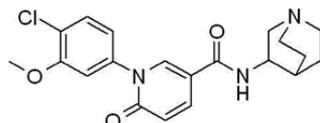
20

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 8.02(\text{s}, 1\text{H}), 7.68(\text{d}, 1\text{H}), 7.51(\text{d}, 1\text{H}), 7.37(\text{m}, 2\text{H}), 6.63(\text{d}, 1\text{H}), 6.02(\text{br}, 1\text{H}), 4.05(\text{m}, 1\text{H}), 3.42(\text{m}, 1\text{H}), 2.85(\text{m}, 4\text{H}), 2.58(\text{m}, 1\text{H}), 2.02(\text{m}, 1\text{H}), 1.72(\text{m}, 3\text{H}), 1.56(\text{m}, 1\text{H})$

Ejemplo 51: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-(4-cloro-3-metoxifenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

25

[0142]



[0143] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 4-cloro-3-metoxianilina.

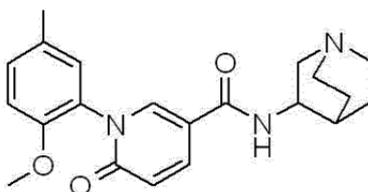
30

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 8.03(\text{s}, 1\text{H}), 7.77(\text{d}, 1\text{H}), 7.62(\text{d}, 1\text{H}), 6.97(\text{m}, 2\text{H}), 6.60(\text{d}, 1\text{H}), 6.42(\text{br}, 1\text{H}), 4.18(\text{m}, 1\text{H}), 3.89(\text{s}, 3\text{H}), 3.41(\text{m}, 1\text{H}), 2.87(\text{m}, 5\text{H}), 2.18(\text{m}, 1\text{H}), 1.80(\text{m}, 3\text{H}), 1.58(\text{m}, 1\text{H})$

Ejemplo 52: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-(2-metoxi-5-metilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

35

[0144]



40

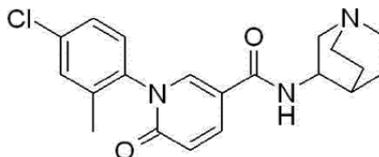
[0145] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 2-metoxi-5-metilfenil.

45

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 8.02(\text{s}, 1\text{H}), 7.81(\text{d}, 1\text{H}), 7.23(\text{m}, 1\text{H}), 7.12(\text{s}, 1\text{H}), 6.79(\text{d}, 1\text{H}), 6.63(\text{br}, 1\text{H}), 6.60(\text{d}, 1\text{H}), 4.20(\text{m}, 1\text{H}), 3.78(\text{s}, 3\text{H}), 3.72(\text{m}, 1\text{H}), 3.20(\text{m}, 1\text{H}), 2.88(\text{m}, 4\text{H}), 2.38(\text{s}, 3\text{H}), 2.18(\text{s}, 1\text{H}), 1.82(\text{m}, 3\text{H}), 1.59(\text{m}, 1\text{H})$

Ejemplo 53: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-(4-cloro-2-metilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

5 [0146]

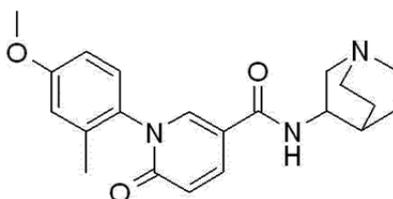


[0147] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1 y método 1, excepto que se usó como materia prima 4-cloro-2-metilnilina.

10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 8.01(\text{s}, 1\text{H}), 7.81(\text{d}, 1\text{H}), 7.37(\text{m}, 2\text{H}), 7.14(\text{d}, 1\text{H}), 6.78(\text{d}, 1\text{H}), 6.48(\text{br}, 1\text{H}), 4.15(\text{m}, 1\text{H}), 3.49(\text{m}, 1\text{H}), 3.05(\text{m}, 1\text{H}), 2.89(\text{m}, 4\text{H}), 2.17(\text{s}, 3\text{H}), 2.10(\text{m}, 1\text{H}), 1.80(\text{m}, 3\text{H}), 1.63(\text{m}, 1\text{H})$

Ejemplo 54: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-(4-metoxi-2-metilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

15 [0148]

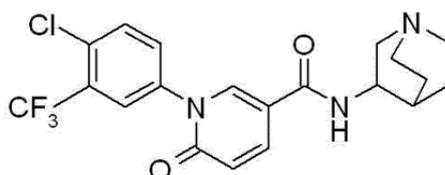


20 [0149] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 4-metoxi-2-metilnilina.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 8.01(\text{s}, 1\text{H}), 7.85(\text{d}, 1\text{H}), 7.06(\text{d}, 1\text{H}), 6.79(\text{m}, 3\text{H}), 6.58(\text{d}, 1\text{H}), 4.20(\text{m}, 1\text{H}), 3.79(\text{s}, 3\text{H}), 3.44(\text{m}, 1\text{H}), 3.05(\text{m}, 1\text{H}), 2.90(\text{m}, 4\text{H}), 2.09(\text{s}, 3\text{H}), 2.07(\text{m}, 1\text{H}), 1.811(\text{m}, 3\text{H}), 1.59(\text{m}, 1\text{H})$

Ejemplo 55: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida

25 [0150]

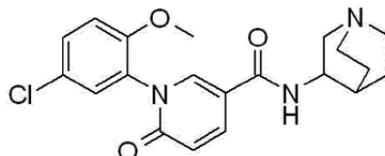


30 [0151] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera como en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 4-cloro-3-(trifluorometil)anilina.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 8.07(\text{s}, 1\text{H}), 7.72(\text{m}, 3\text{H}), 7.53(\text{m}, 1\text{H}), 6.65(\text{d}, 1\text{H}), 6.09(\text{br}, 1\text{H}), 4.13(\text{m}, 1\text{H}), 3.48(\text{m}, 1\text{H}), 2.89(\text{m}, 4\text{H}), 2.57(\text{m}, 1\text{H}), 2.01(\text{m}, 1\text{H}), 1.78(\text{m}, 2\text{H}), 1.69(\text{m}, 1\text{H}), 1.43(\text{m}, 1\text{H})$

Ejemplo 56: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-(5-cloro-2-metoxifenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

35 [0152]



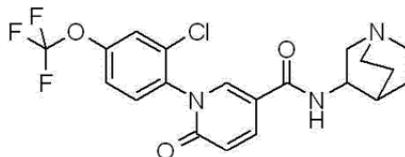
40 [0153] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 5-cloro-2-metoxianilina.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 7.91(\text{s}, 1\text{H}), 7.70(\text{d}, 1\text{H}), 7.42(\text{d}, 1\text{H}), 7.26(\text{s}, 1\text{H}), 7.00(\text{d}, 1\text{H}), 6.61(\text{d}, 1\text{H}), 6.06(\text{br}, 1\text{H}), 4.10(\text{m}, 1\text{H}), 3.80(\text{s}, 3\text{H}), 3.37(\text{m}, 1\text{H}), 2.88(\text{m}, 4\text{H}), 2.57(\text{m}, 1\text{H}), 1.98(\text{m}, 1\text{H}), 1.67(\text{m}, 3\text{H}), 1.42(\text{m}, 1\text{H})$

Ejemplo 57: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-[2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-6-oxo-3-piridina carboxamida

45

[0154]

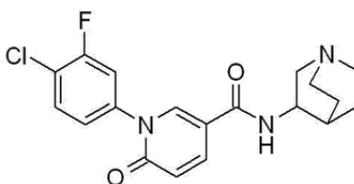


5 [0155] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 2, excepto que se usó como material de inicio 2-cloro-4-(trifluorometoxi)anilina.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ7.95(s,1H),7.82(d,1H),7.47(s,1H),7.41(d,1H),7.30(d,1H),6.63(d,1H),6.50(br,d,1H),4.11(m,1H),3.36(m,1H),2.87(m,4H),2.62(m,1H),2.00(m,1H),1.711(m,3H),1.50(m,1 H)

10 **Ejemplo 58: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida**

[0156]



15

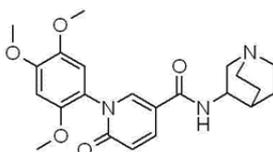
[0157] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 4-cloro-3-fluorofenil anilina.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ8.09(s,1H),7.73(d,1H),7.51(t,1H),7.25(m,1H),7.15(d,1H),6.62(d,1H),6.29(br,1H),4.13(m,1H),3.47(m,1H),2.86(m,4H),2.65(d,1H),2.02(m,1H),1.955(m,1H),1.711(m,2H),1.54(m,1H)

20

Ejemplo 59: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2,4,5-trimetoxifenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

[0158]



25

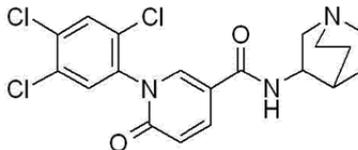
[0159] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 2,4,5-trimetoxianilina.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ8.09(s,1H),7.69(d,1H),6.65(d,1H),6.56(s,2H),6.07(br,1H),4.11(m,1H),3.87(m,9H),3.43(m,1H),2.82(m,4H),2.59(m,1H),2.01(m,1H),1.69(m,3H),1.54(m,1H)

30

Ejemplo 60: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2,4,5-triclorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

[0160]



35

[0161] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera como en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 2,4,5-tricloroanilina.

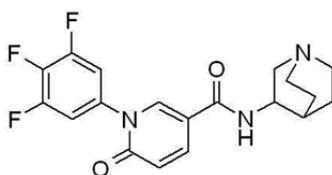
¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ7.93(s,1H),7.78(d,1H),7.69(s,1H),7.49(s,1H),6.68(d,1H),6.22(br,1H),4.13(m,1H),3.42(m,1H),2.88(m,4H),2.67(m,1H),1.78(m,3H),1.65(m,1H),1.47(m,1H)

40

Ejemplo 61: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(3,4,5-trifluorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

[0162]

45

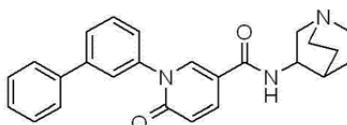


[0163] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 3,4,5-trifluoroanilina.

5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 8.07(\text{s}, 1\text{H}), 7.78(\text{d}, 1\text{H}), 7.18(\text{m}, 2\text{H}), 6.58(\text{m}, 2\text{H}), 4.09(\text{m}, 1\text{H}), 3.67(\text{m}, 1\text{H}), 3.40(\text{m}, 1\text{H}), 2.83(\text{m}, 3\text{H}), 2.57(\text{m}, 1\text{H}), 1.99(\text{m}, 1\text{H}), 1.68(\text{m}, 3\text{H}), 1.51(\text{m}, 1\text{H})$

Ejemplo 62: Síntesis de N-(1-azabicyclo [2.2.2] octano-3-il)-6-oxo-1-(3-fenilfenil)-3-piridinacarboxamida

10 [0164]



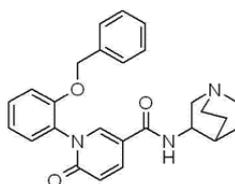
[0165] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 2, excepto que se usó como material de inicio 3-fenilanilina.

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 7.78(\text{s}, 1\text{H}), 7.63(\text{d}, 1\text{H}), 7.45(\text{m}, 3\text{H}), 7.22(\text{m}, 6\text{H}), 6.57(\text{br}, \text{d}, 1\text{H}), 6.28(\text{d}, 1\text{H}), 3.90(\text{m}, 1\text{H}), 3.19(\text{m}, 1\text{H}), 2.71(\text{m}, 4\text{H}), 2.42(\text{m}, 1\text{H}), 1.80(\text{m}, 1\text{H}), 1.57(\text{m}, 3\text{H}), 1.30(\text{m}, 1\text{H})$

Ejemplo 63: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-6-oxo-1-(2-fenilmetoxifenil)-3-piridinacarboxamida

20

[0166]

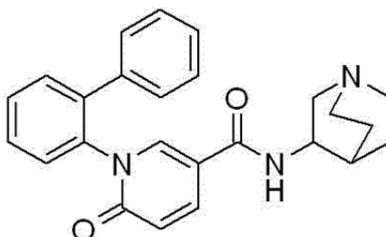


[0167] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 2, excepto que se usó como material de inicio 2-fenilmetoxianilina.

25 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 8.03(\text{s}, 1\text{H}), 7.80(\text{d}, 1\text{H}), 7.23(\text{m}, 7\text{H}), 7.02(\text{m}, 2\text{H}), 6.92(\text{br}, \text{d}, 1\text{H}), 6.44(\text{d}, 1\text{H}), 5.04(\text{s}, 2\text{H}), 4.01(\text{m}, 1\text{H}), 3.24(\text{m}, 1\text{H}), 2.75(\text{m}, 4\text{H}), 2.55(\text{m}, 1\text{H}), 1.89(\text{m}, 1\text{H}), 1.63(\text{m}, 3\text{H}), 1.33(\text{m}, 1\text{H})$

Ejemplo 64: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-6-oxo-1-(2-fenilfenil)-3-piridinacarboxamida

30 [0168]

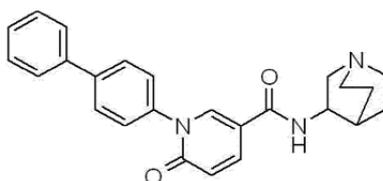


[0169] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera como en el Ejemplo 1 y Método 2, excepto que se usó como material de inicio 2-fenilanilina.

35 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 7.78(\text{s}, 1\text{H}), 7.63(\text{d}, 1\text{H}), 7.44(\text{m}, 3\text{H}), 7.20(\text{m}, 6\text{H}), 6.57(\text{br}, \text{d}, 1\text{H}), 6.28(\text{d}, 1\text{H}), 3.90(\text{m}, 1\text{H}), 3.19(\text{m}, 1\text{H}), 2.76(\text{m}, 4\text{H}), 2.41(\text{m}, 1\text{H}), 1.80(\text{m}, 1\text{H}), 1.57(\text{m}, 3\text{H}), 1.30(\text{m}, 1\text{H})$

Ejemplo 65: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-(4-fenilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

[0170]

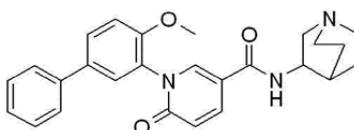


[0171] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 4-fenilaniolina.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ8.16(s,1H),7.72(m,3H),7.62(m,2H),7.49(m,4H),7.42(m,1H),6.67(m,1H),6.14(br,1H),4.12(m,1H),3.42(m,1H),2.86(m,4H),2.58(m,1H),2.02(m,1H),1.72(m,1H),1.53(m,1H)

Ejemplo 66: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-yl)-1-(2-metoxi-5-fenilfenil)-6-oxo-3-piridinacarbamida

[0172]

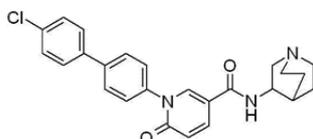


[0173] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera como en el ejemplo 1 y método 1, excepto que se usó como material de inicio 2-metoxi-5-fenilaniolina.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ8.02(s,1H),7.71(m,2H),7.57(m,2H),7.51(m,1H),7.48(m,2H),7.35(m,1H),7.14(m,1H),6.67(m,1H),6.02(br,1H),4.12(m,1H),3.88(s,3H),3.45(m,1H),2.85(m,4H),2.58(m,1H),2.02(m,1H),1.73(m,3H),1.56(m,1H)

Ejemplo 67: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-yl)-1-[4-(4-clorofenil)fenil]-6-oxo-3-piridinacarbamida

[0174]

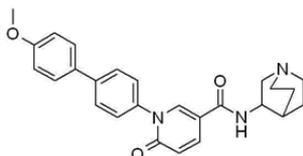


[0175] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 4-(4-clorofenil)anilina.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ8.15(s,1H),7.69(m,3H),7.56(m,2H),7.45(m,4H),6.68(m,1H),6.03(br,1H),4.13(m,1H),3.43(m,1H),2.86(m,4H),2.56(m,1H),2.03(m,1H),1.73(m,1H),1.56(m,1H)

Ejemplo 68: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-yl)-1-[4-(4-metoxifenil)fenil]-6-oxo-3-piridinacarbamida

[0176]

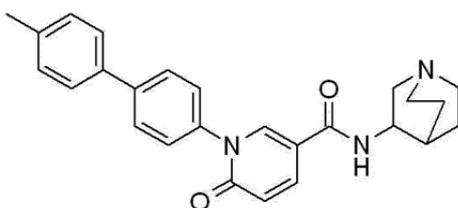


[0177] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 4-(4-metoxifenil)anilina.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ8.15(s,1H),7.70(m,3H),7.57(m,2H),7.45(m,2H),7.03(m,2H),6.70(m,1H),6.03(br,1H),4.13(m,1H),3.89(s,3H),3.45(m,1H),2.84(m,4H),2.58(m,1H),2.02(m,1H),1.74(m,3H),1.65(m,1H)

Ejemplo 69: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-yl)-1-[4-(4-metilfenil)fenil]-6-oxo-3-piridinacarbamida

[0178]

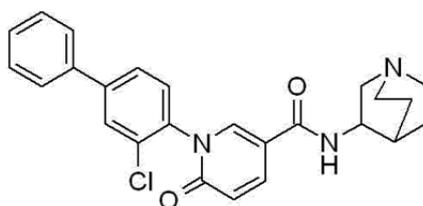


[0179] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera como en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 4-(4-metilfenil)anilina.

5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta$ 8.15(s, 1H), 7.71(m, 3H), 7.53(m, 2H), 7.46(m, 2H), 7.311(m, 2H), 6.69(m, 1H), 6.60(br, 1H), 4.13(m, 1H), 3.43(m, 1H), 2.84(m, 4H), 2.56(m, 1H), 2.43(s, 3H), 2.03(m, 1H), 1.73(m, 3H), 1.57(m, 1H)

10 **Ejemplo 70: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-yl)-1-(2-cloro-4-fenilfenil)-6-oxo-3-piridinacarbamida**

[0180]

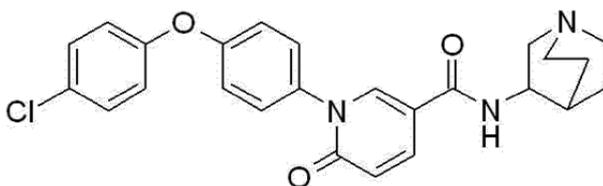


15 [0181] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 2-cloro-4-fenilfenilina.

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta$ 8.65(s, 1H), 8.39(m, 1H), 8.34(m, 1H), 7.74(m, 1H), 7.59(m, 3H), 7.48(m, 3H), 7.41(m, 1H), 6.68(d, 1H), 4.06(m, 1H), 3.48(m, 1H), 3.13(m, 4H), 2.51(m, 1H), 2.05(m, 1H), 1.77(m, 3H), 1.51(m, 1H)

20 **Ejemplo 71: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-yl)-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-6-oxo-3-piridinacarbamida**

[0182]

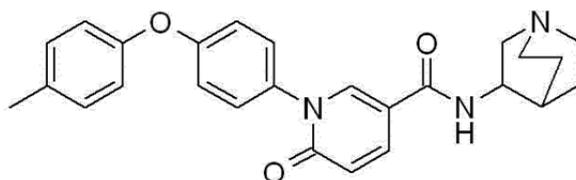


25 [0183] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 4-(4-clorofenoxi)anilina.

25 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta$ 8.15(s, 1H), 7.78(d, 1H), 7.45(m, 3H), 7.10(m, 2H), 7.04(m, 3H), 6.68(d, 1H), 6.38(br, 1H), 4.17(m, 1H), 3.42(m, 1H), 3.08(m, 1H), 2.88(m, 4H), 2.09(m, 1H), 1.78(m, 3H), 1.64(m, 1H)

30 **Ejemplo 72: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-yl)-1-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-6-oxo-3-piridinacarbamida**

[0184]

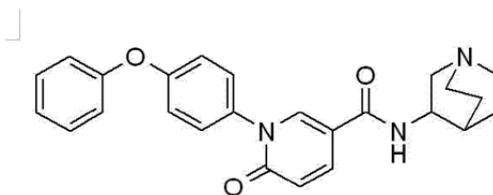


35 [0185] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 4-(4-metilfenoxi)anilina.

40 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta$ 8.15(s, 1H), 7.73(m, 1H), 7.32(m, 2H), 7.22(m, 1H), 7.08(m, 3H), 7.02(m, 2H), 6.63(d, 1H), 6.58(br, 1H), 4.15(m, 1H), 3.42(m, 1H), 3.01(m, 1H), 2.91(m, 3H), 2.72(m, 1H), 2.36(s, 3H), 2.04(m, 1H), 1.74(m, 3H), 1.55(m, 1H)

Ejemplo 73: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-yl)-6-oxo-1-(4-fenoxifenil)-3-piridinacarbamida

[0186]

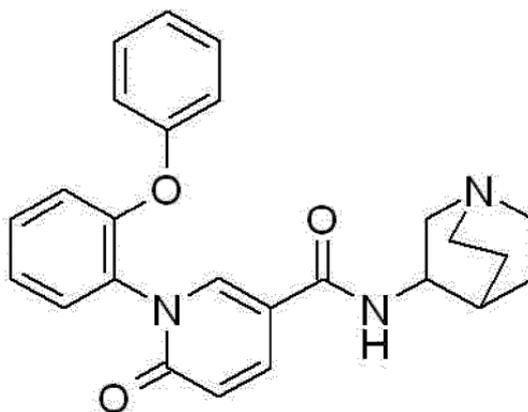


5 [0187] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 2, excepto que se usó como material de inicio 4-fenoxianilina.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ8.14(s,1H),8.85(d,1H),7.34(m,3H),7.15(m,2H),7.14(br,s,1H),7.01(m,4H),6.46(d,1H),4.04(m,1H),3.23(m,1H), 2.76 (m, 4H), 2.64 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.64 (m, 3H), 1.37 (m, 1H)

10 **Ejemplo 74: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-6-oxo-1-(2-fenoxifenil)-3-piridinacarboxamida**

[0188]



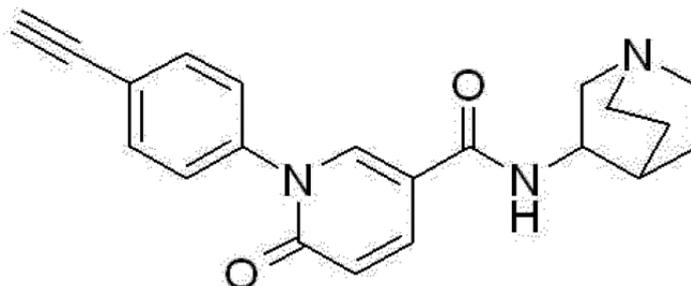
15 [0189] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 2, excepto que se usó como material de inicio 2-fenoxianilina.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ8.06(s,1H),7.75(d,1H),7.35(m,1H),7.27(m,3H),7.15(m,1H),7.08(m,1H),6.95(m,3H),6.64(br,1H),6.42(d,1H),4.02(m,1H),3.23(m,1H),2.75(m,4H),2.53(m,1H),1.911(m,1H),1.62(m,3H),1.35(m,1H)

20

Ejemplo 75: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-(4-etinilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

[0190]



25

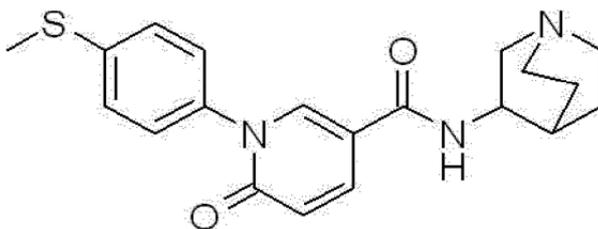
[0191] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 2, excepto que se usó como material de inicio 4-etinil anilina.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ8.09(s,1H),7.80(d,1H),7.53(d,2H),7.26(d,2H),6.95(br,d,1H),6.49(d,1H),4.04(m,1H),3.26(m,1H),3.18(s,1H),2.76(m,4H),2.60(m,1H),1.93(s,3H),1.86(m,1H),1.64(m,3H),1.41(m,1H)

30

Ejemplo 76: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-[4-(metiltio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida

[0192]

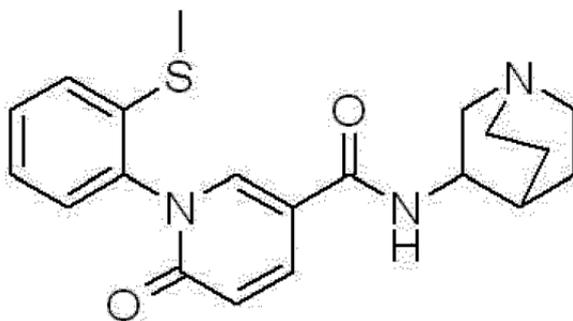


[0193] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 2, excepto que se usó como material de inicio 4-(metiltio)anilina.

5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}) \delta 8.06(\text{s}, 1\text{H}), 7.80(\text{d}, 1\text{H}), 7.13(\text{m}, 4\text{H}), 7.05(\text{br}, \text{d}, 1\text{H}), 6.43(\text{d}, 1\text{H}), 4.03(\text{m}, 1\text{H}), 3.23(\text{m}, 1\text{H}), 2.74(\text{m}, 4\text{H}), 2.54(\text{m}, 1\text{H}), 2.46(\text{s}, 3\text{H}), 1.90(\text{m}, 1\text{H}), 1.63(\text{m}, 3\text{H}), 1.38(\text{m}, 1\text{H})$

Ejemplo 77: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-yl)-1-[2-(metiltio)fenil]-6-oxo-3-piridinocarboxamida

10 [0194]



[0195] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera como en el Ejemplo 1 y Método 2, excepto que se usó como material de inicio 2-(metiltio)anilina.

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 7.94(\text{s}, 1\text{H}), 7.86(\text{d}, 1\text{H}), 7.42(\text{m}, 1\text{H}), 7.33(\text{m}, 1\text{H}), 7.23(\text{m}, 1\text{H}), 7.13(\text{m}, 1\text{H}), 7.11(\text{br}, \text{d}, 1\text{H}), 6.49(\text{d}, 1\text{H}), 3.99(\text{m}, 1\text{H}), 3.20(\text{m}, 1\text{H}), 2.75(\text{m}, 4\text{H}), 2.53(\text{m}, 1\text{H}), 2.37(\text{s}, 3\text{H}), 1.89(\text{m}, 1\text{H}), 1.63(\text{m}, 3\text{H}), 1.33(\text{m}, 1\text{H})$

20 **Ejemplo 78: Síntesis de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-yl]-1-[2-(metiltio)fenil]-6-oxo-3-piridinocarboxamida**

[0196]



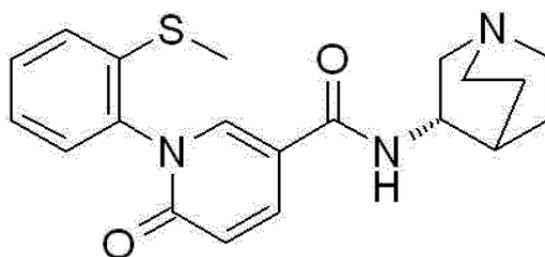
25 [0197] El ácido 6-Oxo-1-(2-(metiltio)fenil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico fue sintetizado de la misma manera que en el ejemplo 1-2 y ejemplo 1-3, excepto que se usó como material de inicio 2-(metiltio)anilina.

Un compuesto objetivo se obtuvo a partir del ácido sintetizado 6-Oxo-1-(2-(methylthio)fenil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico y 3R-aminoquinuclidine dihidrocloruro de la misma manera que en el ejemplo 1-4 y el método 1.

30 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 7.94(\text{s}, 1\text{H}), 7.86(\text{d}, 1\text{H}), 7.42(\text{m}, 1\text{H}), 7.33(\text{m}, 1\text{H}), 7.23(\text{m}, 1\text{H}), 7.13(\text{m}, 1\text{H}), 7.11(\text{br}, \text{d}, 1\text{H}), 6.49(\text{d}, 1\text{H}), 3.99(\text{m}, 1\text{H}), 3.20(\text{m}, 1\text{H}), 2.75(\text{m}, 4\text{H}), 2.53(\text{m}, 1\text{H}), 2.37(\text{s}, 3\text{H}), 1.89(\text{m}, 1\text{H}), 1.63(\text{m}, 3\text{H}), 1.33(\text{m}, 1\text{H})$

35 **Ejemplo 79: Síntesis de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-yl]-1-[2-(metiltio)fenil]-6-oxo-3-piridinocarboxamida**

[0198]



[0199] 6-Oxo-1-(2-(methylthio)fenil)-1,6-dehidro-3-piridinacarboxylic ácido fue sintetizado de la misma manera como en el ejemplo 1-2 y ejemplo 1-3, excepto que se usó como material de inicio 2-(metiltio)anilina.

Un compuesto objetivo se obtuvo desde el ácido sintetizado 6-Oxo-1-(2-(methylthio)fenil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico y 3S-aminoquinuclidine dihidrocloruro de la misma manera que en el ejemplo 1-4 y método 1.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})\delta 7.94(\text{s}, 1\text{H}), 7.86(\text{d}, 1\text{H}), 7.42(\text{m}, 1\text{H}), 7.33(\text{m}, 1\text{H}), 7.23(\text{m}, 1\text{H}), 7.13(\text{m}, 1\text{H}), 7.11(\text{br}, \text{d}, 1\text{H}), 6.49(\text{d}, 1\text{H}), 3.99(\text{m}, 1\text{H}), 3.20(\text{m}, 1\text{H}), 2.75(\text{m}, 4\text{H}), 2.53(\text{m}, 1\text{H}), 2.37(\text{s}, 3\text{H}), 1.89(\text{m}, 1\text{H}), 1.63(\text{m}, 3\text{H}), 1.33(\text{m}, 1\text{H})$

Ejemplo 80: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-[2-(etilthio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida

[0200]

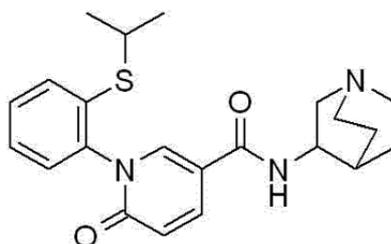


[0201] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 2-(etilthio)anilina.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})\delta 7.95(\text{s}, 1\text{H}), 7.84(\text{m}, 1\text{H}), 7.43(\text{m}, 2\text{H}), 7.32(\text{m}, 1\text{H}), 7.23(\text{m}, 1\text{H}), 6.65(\text{br}, 1\text{H}), 6.59(\text{d}, 1\text{H}), 4.12(\text{m}, 1\text{H}), 3.35(\text{m}, 1\text{H}), 2.92(\text{m}, 1\text{H}), 2.87(\text{m}, 5\text{H}), 2.67(\text{m}, 1\text{H}), 2.01(\text{m}, 1\text{H}), 1.72(\text{m}, 3\text{H}), 1.53(\text{m}, 1\text{H}), 1.29(\text{t}, 3\text{H})$

Ejemplo 81: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-6-oxo-1-[2-(propano-2-iltio)fenil]-3-piridinacarboxamida

[0202]

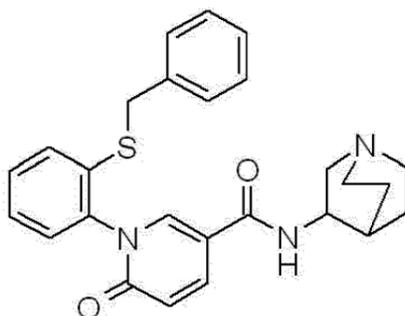


[0203] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera como en el ejemplo 1 y método 1, excepto que se usó como material de inicio 2-(propano-2-iltio)anilina.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})\delta 7.95(\text{s}, 1\text{H}), 7.84(\text{d}, 1\text{H}), 7.56(\text{m}, 1\text{H}), 7.41(\text{m}, 1\text{H}), 7.34(\text{m}, 1\text{H}), 7.22(\text{m}, 1\text{H}), 6.72(\text{br}, 1\text{H}), 6.55(\text{d}, 1\text{H}), 4.04(\text{m}, 1\text{H}), 3.34(\text{m}, 2\text{H}), 2.81(\text{m}, 4\text{H}), 2.51(\text{m}, 1\text{H}), 1.94(\text{m}, 1\text{H}), 1.67(\text{m}, 3\text{H}), 1.40(\text{m}, 1\text{H}), 1.23(\text{m}, 6\text{H})$

Ejemplo 82: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-6-oxo-1-[2-(fenilmetiltio)fenil]-3-piridinacarboxamida

[0204]

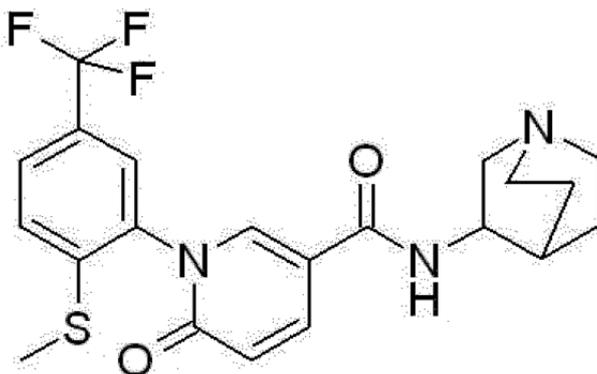


[0205] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera como en el ejemplo 1 y método 1, excepto que se usó como material de inicio 2-(fenilmetilitio)anilina fue usado como una materia prima.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ7.79(m,3H),7.45(m,1H),7.37(m,3H),7.23(m,4H),6.66(d,1H),6.32(br,1H),4.18(m,1H),4.06(s,2H),3.47(m,1H),3.06(m,1H),2.89(m,4H),2.08(m,1H),1.78(m,3H),1.56(m,1H)

Ejemplo 83: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-[2-(metiltio)-5-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-3-piridinacarbamida

[0206]

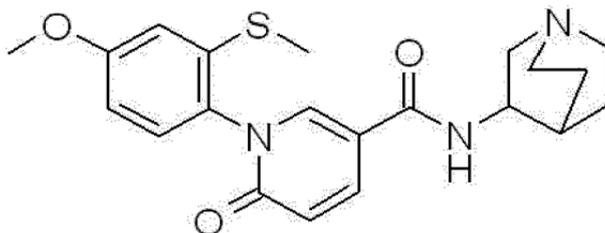


[0207] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera como en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 2-(metiltio)-5-(trifluorometil)anilina.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ7.93(s,1H),7.89(d,1H),7.78(m,1H),7.50(m,1H),7.43(m,1H),6.67(m,1H),6.15(br,1H),4.13(m,1H),3.41(m,1H),2.94(m,1H),2.89(m,3H),2.83(m,1H),2.47(s,3H),2.03(m,1H),1.72(m,3H),1.54(m,1H)

Ejemplo 84: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-[4-metoxi-2-(metiltio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarbamida

[0208]

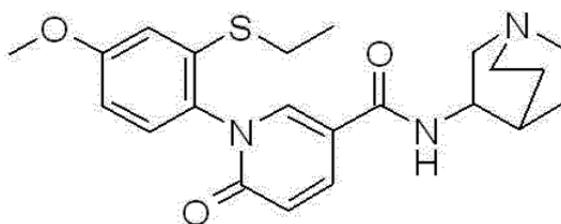


[0209] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 4-metoxi-2-(metiltio)fenil-anilina.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ7.97(s,1H),7.74(m,1H),7.18(m,1H),6.87(m,1H),6.79(m,1H),6.69(d,1H),6.10(br,1H),4.05(m,1H),3.88(s,3H),3.42(m,1H),2.87(m,4H),2.65(m,1H),2.42(s,3H),2.05(m,1H),1.73(m,3H),1.58(m,1H)

Ejemplo 85: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-[2-(etiltio)-4-metoxifenil]-6-oxo-3-piridinacarbamida

[0210]

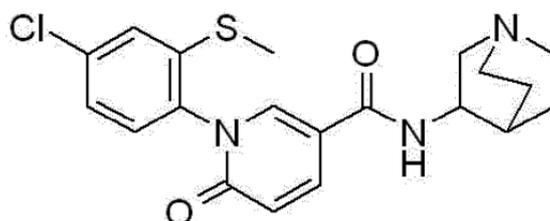


[0211] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 2-(etiltio)-4-metoxianilina.

5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 7.95(\text{s}, 1\text{H}), 7.75(\text{d}, 1\text{H}), 7.23(\text{d}, 1\text{H}), 7.01(\text{s}, 1\text{H}), 6.87(\text{d}, 1\text{H}), 6.69(\text{d}, 1\text{H}), 6.03(\text{br}, 1\text{H}), 4.13(\text{m}, 1\text{H}), 3.97(\text{s}, 3\text{H}), 3.49(\text{m}, 1\text{H}), 2.92(\text{m}, 4\text{H}), 2.83(\text{m}, 2\text{H}), 2.61(\text{m}, 1\text{H}), 2.04(\text{m}, 1\text{H}), 1.73(\text{m}, 3\text{H}), 1.56(\text{m}, 1\text{H}), 1.33(\text{t}, 3\text{H})$

10 **Ejemplo 86: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2] octano-3-il)-1-[4-cloro-2-(metiltio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida**

[0212]



15 [0213] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 4-cloro-2-(metiltio)anilina.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 7.94(\text{s}, 1\text{H}), 7.86(\text{d}, 1\text{H}), 7.26(\text{s}, 1\text{H}), 7.21(\text{d}, 1\text{H}), 7.10(\text{d}, 1\text{H}), 6.88(\text{br}, \text{d}, 1\text{H}), 6.55(\text{d}, 1\text{H}), 4.05(\text{m}, 1\text{H}), 3.28(\text{m}, 1\text{H}), 2.79(\text{m}, 4\text{H}), 2.62(\text{m}, 1\text{H}), 2.41(\text{s}, 3\text{H}), 1.95(\text{m}, 1\text{H}), 1.68(\text{m}, 3\text{H}), 1.42(\text{m}, 1\text{H})$

20 **Ejemplo 87: Síntesis de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il]-1-[4-cloro-2-(metiltio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida**

[0214]



25 [0215] El ácido 6-Oxo-1-(4-cloro-2-(metiltio)fenil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico fue sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 1-2 y Ejemplo 1-3, excepto que se usó como material de inicio 4-cloro-2-(metiltio)anilina.

30 Un compuesto objetivo se obtuvo a partir del ácido sintetizado 6-Oxo-1-(4-cloro-2-(metiltio)fenil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico y 3R-aminoquinuclidine diclorhidrato de la misma manera que en el Ejemplo 1-4 y Método 1.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 7.94(\text{s}, 1\text{H}), 7.86(\text{d}, 1\text{H}), 7.26(\text{s}, 1\text{H}), 7.21(\text{d}, 1\text{H}), 7.10(\text{d}, 1\text{H}), 6.88(\text{br}, \text{d}, 1\text{H}), 6.55(\text{d}, 1\text{H}), 4.05(\text{m}, 1\text{H}), 3.28(\text{m}, 1\text{H}), 2.79(\text{m}, 4\text{H}), 2.62(\text{m}, 1\text{H}), 2.41(\text{s}, 3\text{H}), 1.95(\text{m}, 1\text{H}), 1.68(\text{m}, 3\text{H}), 1.42(\text{m}, 1\text{H})$

35 **Ejemplo 88: Síntesis de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il]-1-[4-cloro-2-(metiltio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida**

[0216]



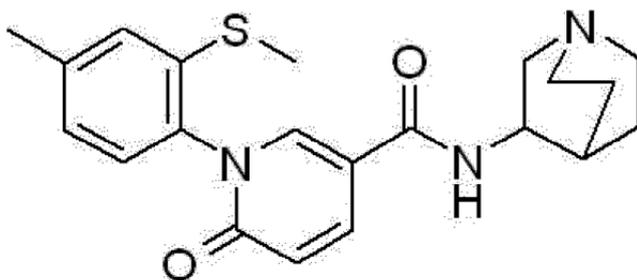
[0217] El ácido 6-Oxo-1-(4-cloro-2-(metiltio)fenil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico fue sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 1-2 y Ejemplo 1-3, excepto que se usó como material de inicio 4-cloro-2-(metiltio)anilina.

Un compuesto objetivo se obtuvo a partir del ácido sintetizado 6-Oxo-1-(4-cloro-2-(metiltio)fenil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico y 3S-aminoquinuclidina diclorhidrato de la misma manera que en el Ejemplo 1-4 y Método 1.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ7.94(s,1H),7.86(d,1H),7.26(s,1H),7.21(d,1H),7.10(d,1H),6.88(br,d,1H),6.55(d,1H),4.05(m,1H),3.28(m,1H),2.79(m,4H),2.62(m,1H),2.41(s,3H),1.95(m,1H),1.68(m,3H),1.42(m,1H)

Ejemplo 89: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-[4-metil-2-(metiltio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida

[0218]

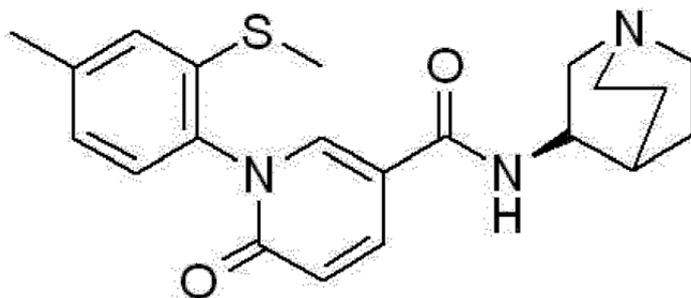


[0219] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 4-metil-2-(metiltio)anilina.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ7.93(s,1H),7.81(d,1H),7.16(s,1H),7.07(s,2H),6.58(m,2H),4.08(m,1H),3.36(m,1H),2.84(m,4H),2.64(s,3H),2.61(s,3H),1.97(m,1H),1.73(m,3H),1.53(m,1H)

Ejemplo 90: síntesis de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il]-1-[4-metil-2-(metiltio)fenil]-6-oxo-3-piridina carboxamida

[0220]



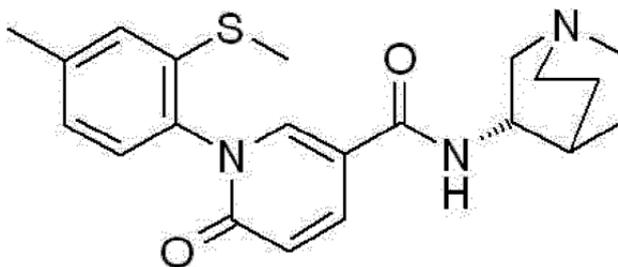
[0221] El ácido 6-Oxo-1-(4-metil-2-(metiltio)fenil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico fue sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 1-2 y Ejemplo 1-3, excepto que se usó como material de inicio 4-metil-2-(metiltio)anilina.

Un compuesto objetivo se obtuvo a partir del ácido sintetizado 6-oxo-1-(4-metil-2-(metiltio)fenil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico y dihidrocloruro de 3R-aminoquinuclidina de la misma manera que en el ejemplo 1-4 y método 1.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ7.93(s,1H),7.81(d,1H),7.16(s,1H),7.07(s,2H),6.58(m,2H),4.08(m,1H),3.36(m,1H),2.84(m,4H),2.64(s,3H),2.61(s,3H),1.97(m,1H),1.73(m,3H),1.53(m,1H)

Ejemplo 91: Síntesis de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il]-1-[4-metil-2-(metiltio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida

[0222]



5 [0223] El ácido 6-Oxo-1-(4-metil-2-(metiltio)fenil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico fue sintetizado de la misma manera que en el Ejemplo 1-2 y Ejemplo 1-3, excepto que se usó como material de inicio 4-cloro-2-(metiltio)anilina. Un compuesto objetivo se obtuvo a partir del ácido sintetizado 6-oxo-1-(4-metil-2-(metiltio)fenil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico y 3S-aminoquinuclidina diclorhidrato se sintetizaron de la misma manera que en el ejemplo 1-4 y método 1.

10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 7.93(\text{s}, 1\text{H}), 7.81(\text{d}, 1\text{H}), 7.16(\text{s}, 1\text{H}), 7.07(\text{s}, 2\text{H}), 6.58(\text{m}, 2\text{H}), 4.08(\text{m}, 1\text{H}), 3.36(\text{m}, 1\text{H}), 2.84(\text{m}, 4\text{H}), 2.64(\text{s}, 3\text{H}), 2.61(\text{s}, 3\text{H}), 1.97(\text{m}, 1\text{H}), 1.73(\text{m}, 3\text{H}), 1.53(\text{m}, 1\text{H})$

Ejemplo 92: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-[4-tert-butil-2-(metiltio)fenil]-6-oxo-3-piridinocarboxamida

15

[0224]



20

[0225] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 4-tert-butil-2-(metiltio)anilina.

25 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 7.98(\text{s}, 1\text{H}), 7.92(\text{m}, 1\text{H}), 7.40(\text{m}, 1\text{H}), 7.32(\text{m}, 1\text{H}), 7.16(\text{m}, 1\text{H}), 6.90(\text{br}, 1\text{H}), 6.61(\text{d}, 1\text{H}), 4.27(\text{m}, 1\text{H}), 3.46(\text{m}, 1\text{H}), 3.22(\text{m}, 1\text{H}), 2.98(\text{m}, 4\text{H}), 2.41(\text{s}, 3\text{H}), 2.13(\text{s}, 1\text{H}), 1.95(\text{m}, 3\text{H}), 1.62(\text{m}, 1\text{H}), 1.35(\text{s}, 9\text{H})$

Ejemplo 93: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-[4-cloro-2-(propano-2-iltio)fenil]-6-oxo-3-piridinocarboxamida

30

[0226]



35 [0227] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1 y método 1, excepto que se usó como material de inicio 4-cloro-2-(propano-2-iltio)anilina.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 7.93(\text{s}, 1\text{H}), 7.82(\text{d}, 1\text{H}), 7.51(\text{m}, 1\text{H}), 7.32(\text{m}, 1\text{H}), 7.22(\text{m}, 1\text{H}), 6.68(\text{d}, 1\text{H}), 6.38(\text{br}, 1\text{H}), 4.19(\text{m}, 1\text{H}), 3.45(\text{m}, 2\text{H}), 3.09(\text{m}, 1\text{H}), 2.91(\text{m}, 4\text{H}), 2.09(\text{m}, 1\text{H}), 1.81(\text{m}, 3\text{H}), 1.76(\text{m}, 1\text{H}), 1.28(\text{m}, 6\text{H})$

40 **Ejemplo 94: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-[2-(metiltio)-4-propilfenil]-6-oxo-3-piridinocarboxamida**

[0228]



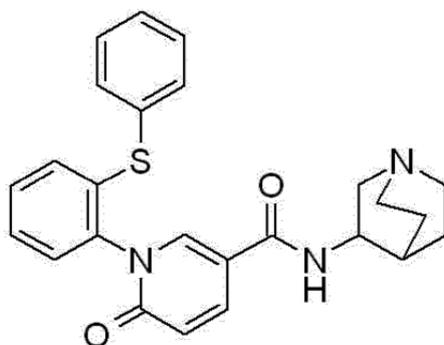
5 [0229] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 2-(metiltio)-4-propilanilina.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 7.92(\text{s}, 1\text{H}), 7.90(\text{m}, 1\text{H}), 7.18(\text{m}, 1\text{H}), 7.07(\text{m}, 3\text{H}), 6.57(\text{br}, 1\text{H}), 4.29(\text{m}, 1\text{H}), 3.53(\text{m}, 1\text{H}), 3.23(\text{m}, 1\text{H}), 3.02(\text{m}, 4\text{H}), 2.63(\text{m}, 2\text{H}), 2.39(\text{s}, 3\text{H}), 2.18(\text{m}, 1\text{H}), 1.97(\text{m}, 1\text{H}), 1.86(\text{m}, 2\text{H}), 1.68(\text{m}, 3\text{H}), 0.99(\text{t}, 3\text{H})$

10

Ejemplo 95: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-6-oxo-1-[2-(feniltio)fenil]-3-piridinacarboxamida

[0230]



15

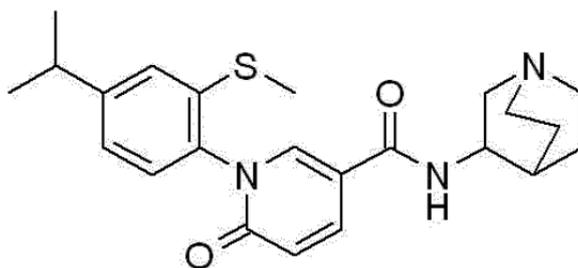
[0231] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 2, excepto que se usó como material de inicio 2-(feniltio)anilina.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 7.92(\text{m}, 1\text{H}), 7.83(\text{d}, 1\text{H}), 7.30(\text{m}, 9\text{H}), 6.75(\text{br}, \text{s}, 1\text{H}), 6.55(\text{d}, 1\text{H}), 4.08(\text{m}, 1\text{H}), 3.30(\text{m}, 1\text{H}), 2.81(\text{m}, 4\text{H}), 2.67(\text{m}, 1\text{H}), 1.99(\text{m}, 1\text{H}), 1.70(\text{m}, 3\text{H}), 1.44(\text{m}, 1\text{H})$

20

Ejemplo 96: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-[2-(metiltio)-4-propano-2-ilfenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida

[0232]



25

[0233] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 2-(metiltio)-4-propano-2-il anilina.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 8.03(\text{m}, 2\text{H}), 7.32(\text{br}, 1\text{H}), 7.23(\text{s}, 1\text{H}), 7.12(\text{m}, 2\text{H}), 6.61(\text{d}, 1\text{H}), 4.28(\text{m}, 1\text{H}), 3.42(\text{m}, 1\text{H}), 3.37(\text{m}, 1\text{H}), 3.23(\text{m}, 1\text{H}), 2.96(\text{m}, 4\text{H}), 2.41(\text{s}, 3\text{H}), 2.19(\text{m}, 1\text{H}), 2.06(\text{m}, 1\text{H}), 1.85(\text{m}, 2\text{H}), 1.59(\text{m}, 1\text{H}), 1.29(\text{m}, 6\text{H})$

30

Ejemplo 97: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-[4-cloro-2-(etiltio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida

35

[0234]

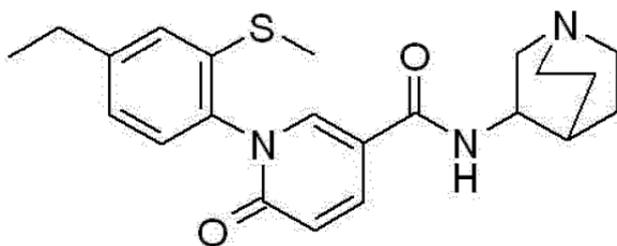


[0235] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 4-cloro-2-(etilto)anilina.

5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 8.03(\text{d}, 1\text{H}), 7.97(\text{d}, 1\text{H}), 7.36(\text{s}, 1\text{H}), 7.21(\text{m}, 1\text{H}), 7.20(\text{br}, 1\text{H}), 7.16(\text{m}, 1\text{H}), 6.59(\text{d}, 1\text{H}), 4.28(\text{m}, 1\text{H}), 3.42(\text{m}, 1\text{H}), 3.28(\text{m}, 1\text{H}), 3.16(\text{m}, 1\text{H}), 2.98(\text{m}, 5\text{H}), 2.16(\text{m}, 1\text{H}), 1.97(\text{m}, 1\text{H}), 1.85(\text{m}, 2\text{H}), 1.58(\text{m}, 1\text{H}), 1.29(\text{t}, 3\text{H})$

10 **Ejemplo 98: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2] octano-3-il)-1-[4-etil-2-(metiltio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida**

[0236]

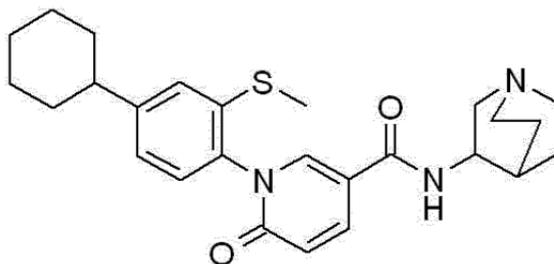


15 [0237] Se obtuvo un compuesto objetivo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 4-etil-2-(metiltio)anilina.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 7.91(\text{s}, 1\text{H}), 7.73(\text{m}, 1\text{H}), 7.30(\text{m}, 1\text{H}), 7.18(\text{m}, 2\text{H}), 6.64(\text{d}, 1\text{H}), 6.10(\text{br}, 1\text{H}), 4.12(\text{m}, 1\text{H}), 3.42(\text{m}, 1\text{H}), 2.89(\text{m}, 4\text{H}), 2.73(\text{m}, 3\text{H}), 2.40(\text{s}, 3\text{H}), 2.03(\text{m}, 1\text{H}), 1.70(\text{m}, 3\text{H}), 1.47(\text{m}, 1\text{H}), 1.23(\text{t}, 3\text{H})$

20 **Ejemplo 99: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-[4-ciclohexil-2-(metiltio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida**

[0238]

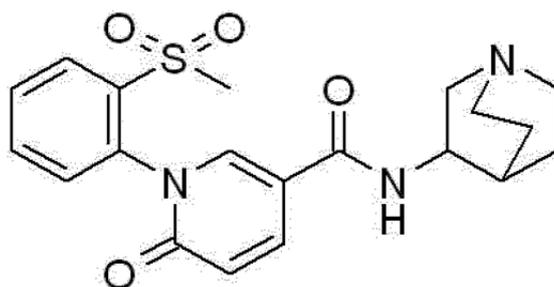


25 [0239] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 4-ciclohexil-2-(metiltio)anilina.

30 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 7.90(\text{s}, 1\text{H}), 7.75(\text{d}, 1\text{H}), 7.22(\text{s}, 1\text{H}), 7.14(\text{m}, 2\text{H}), 6.64(\text{d}, 1\text{H}), 6.18(\text{br}, 1\text{H}), 4.10(\text{m}, 1\text{H}), 3.41(\text{m}, 1\text{H}), 2.92(\text{m}, 4\text{H}), 2.57(\text{m}, 2\text{H}), 2.41(\text{s}, 3\text{H}), 2.01(\text{m}, 1\text{H}), 1.92(\text{m}, 4\text{H}), 1.77(\text{m}, 4\text{H}), 1.52(\text{m}, 5\text{H}), 1.28(\text{m}, 1\text{H})$

35 **Ejemplo 100: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-(2-metilsulfonilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida**

[0240]

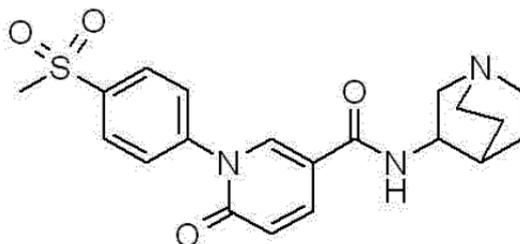


[0241] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 2, excepto que se usó como material de inicio 2-metilsulfonyl anilina.

5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta$ 8.10(m, 1H), 7.94(s, 1H), 7.85(d, 1H), 7.77(m, 1H), 7.69(m, 1H), 7.37(m, 1H), 6.67(br, d, 1H), 6.53(d, 1H), 3.94(m, 1H), 3.22(m, 1H), 3.07(s, 3H), 2.74(m, 4H), 2.49(m, 1H), 1.88(m, 1H), 1.61(m, 3H), 1.36(m, 1H)

10 **Ejemplo 101: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-yl)-1-(4-metilsulfonylphenil)-6-oxo-3-piridinacarbamida**

[0242]

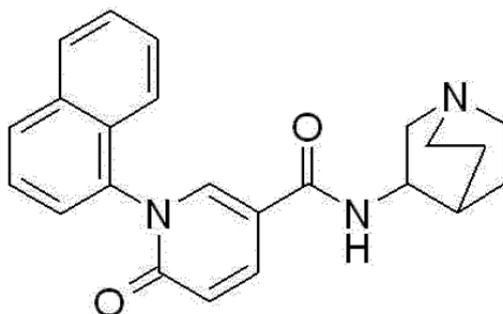


15 [0243] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 2, excepto que se usó como material de inicio 4-metilsulfonyl anilina.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta$ 8.16(s, 1H), 8.11(d, 2H), 7.77(d, 1H), 7.66(d, 2H), 6.69(d, 1H), 6.35(br, d, 1H), 4.15(m, 1H), 3.12(m, 1H), 3.07(s, 3H), 2.86(m, 4H), 2.62(m, 1H), 1.87(m, 1H), 1.56(m, 3H), 1.34(m, 1H)

20 **Ejemplo 102: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-yl)-1-(1-naftalenil)-6-oxo-3-piridinacarbamida**

[0244]



25 [0245] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 1-aminonaftaleno.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta$ 8.01(m, 3H), 7.85(d, 1H), 7.60(m, 3H), 7.41(m, 2H), 6.7(d, 1H), 6.28(br, 1H), 4.07(m, 1H), 3.40(m, 1H), 2.83(m, 4H), 2.58(m, 1H), 1.98(m, 1H), 1.68(m, 3H), 1.46(m, 1H)

30 **Ejemplo 103: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-yl)-1-(2-naftalenil)-6-oxo-3-piridinacarbamida**

[0246]



[0247] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 2-aminonaftaleno.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ8.22(s,1H),7.87(m,5H),7.56(m,2H),7.42(m,1H),6.60(m,2H),4.13(m,1H),3.35(m,1H),2.88(m,4H),2.69(m,1H),2.02(m,1H),1.76(m,3H),1.47(m,1H)

Ejemplo 104: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-6-oxo-1-[2-(2-tiazolil)fenil]-3-piridinacarboxamida

[0248]

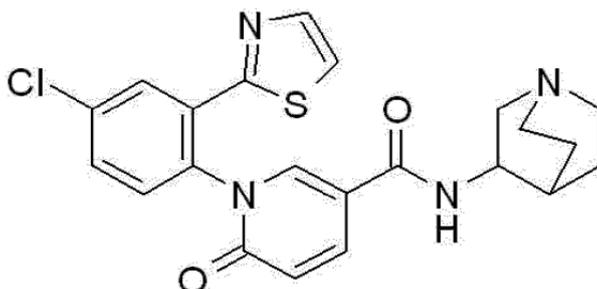


[0249] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 2, excepto que se usó como material de inicio 2-(2-tiazolil)anilina.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ8.03(m,2H),7.78(d,1H),7.67(d,1H),7.53(m,2H),7.27(d,1H),7.20(m,1H),7.09(br,d,1H),6.34(d,1H),3.92(m,1H),3.17(m,1H),2.69(m,4H),2.47(m,1H),1.80(m,1H),1.56(m,3H),1.25(m,1H)

Ejemplo 105: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-[4-cloro-2-(2-tiazolil)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida

[0250]

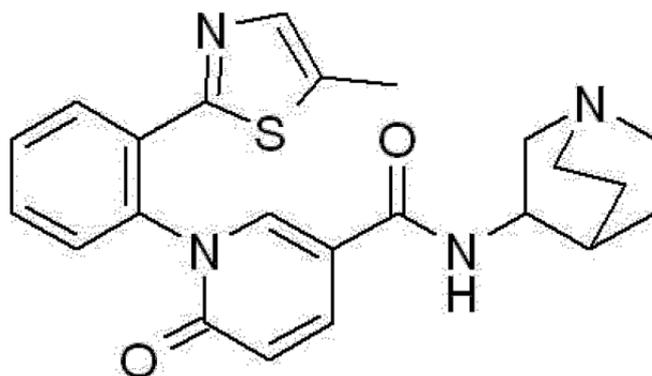


[0251] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 4-cloro-2-(2-tiazolil)anilina.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ8.12(s,1H),8.00(d,1H),7.80(m,2H),7.52(m,1H),7.37(d,1H),7.28(d,1H),6.56(br,1H),6.52(d,1H),4.06(m,1H),3.33(m,1H),2.82(m,4H),2.57(m,1H),1.95(m,1H),1.68(m,3H),1.47(m,1H)

Ejemplo 106: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-[2-(5-metil-2-tiazolil)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida

[0252]



[0253] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 2-(5-metil-2-tiazolil)anilina.

5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 8.02(\text{s}, 2\text{H}), 7.80(\text{m}, 1\text{H}), 7.56(\text{m}, 2\text{H}), 7.39(\text{s}, 1\text{H}), 7.29(\text{d}, 1\text{H}), 6.61(\text{br}, 1\text{H}), 6.53(\text{d}, 1\text{H}), 4.07(\text{m}, 1\text{H}), 3.33(\text{m}, 1\text{H}), 2.83(\text{m}, 4\text{H}), 2.66(\text{m}, 1\text{H}), 2.42(\text{s}, 3\text{H}), 1.98(\text{m}, 1\text{H}), 1.68(\text{m}, 3\text{H}), 1.45(\text{m}, 1\text{H})$

Ejemplo 107: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[2-(1,3-benzotiazol-2-il)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida

10

[0254]

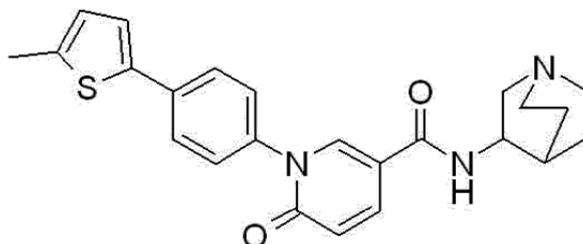


[0255] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 2-(1,3-benzothiazol-2-yl)anilina.

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 8.19(\text{s}, 1\text{H}), 8.07(\text{m}, 1\text{H}), 7.91(\text{m}, 2\text{H}), 7.81(\text{m}, 1\text{H}), 7.79(\text{m}, 2\text{H}), 7.47(\text{m}, 2\text{H}), 7.40(\text{m}, 1\text{H}), 6.62(\text{m}, 1\text{H}), 6.14(\text{br}, 1\text{H}), 4.13(\text{m}, 1\text{H}), 3.42(\text{m}, 1\text{H}), 2.87(\text{m}, 4\text{H}), 2.62(\text{m}, 1\text{H}), 2.06(\text{m}, 1\text{H}), 1.72(\text{m}, 3\text{H}), 1.55(\text{m}, 1\text{H})$

Ejemplo 108: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-[4-(5-metil-2-tiofenil)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida

[0256]



25

[0257] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera como en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 4-(5-metil-2-tiofenil)anilina.

30 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 8.13(\text{s}, 1\text{H}), 7.73(\text{d}, 1\text{H}), 7.68(\text{d}, 2\text{H}), 7.36(\text{d}, 2\text{H}), 7.17(\text{d}, 1\text{H}), 6.68(\text{d}, 1\text{H}), 6.77(\text{d}, 1\text{H}), 6.17(\text{br}, 1\text{H}), 4.14(\text{m}, 1\text{H}), 3.46(\text{m}, 1\text{H}), 2.88(\text{m}, 4\text{H}), 2.63(\text{m}, 1\text{H}), 2.54(\text{m}, 3\text{H}), 2.04(\text{m}, 1\text{H}), 1.78(\text{m}, 3\text{H}), 1.58(\text{m}, 1\text{H})$

Ejemplo 109: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-[2-cloro-4-(5-metil-2-tiofenil)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida

piridinacarboxamida

[0258]



5

[0259] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 2-cloro-4-(5-metil-2-tiofenil)anilina.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ,500MHz) δ 8.07(s,1H),7.91(m,1H),7.87(s,1H),7.56(m,1H),7.35(m,1H),7.18(m,1H),6.84(m,2H),6.65(d,1H),4.23(m,1H),3.46(m,1H),3.21(m,1H),2.93(m,4H),2.58(m,3H),2.08(m,1H),1.75(m,3H),1.58(m,1H)

10

Ejemplo 110: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-6-oxo-1-(2-tiofene-2-ilfenil)-3-piridinacarboxamida

15 [0260]



[0261] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 2-(tiofeno-2-yl)anilina.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ,500MHz) δ 7.93(s,1H),7.92(m,1H),7.71(m,1H),7.54(m,2H),7.46(m,1H),6.99(m,2H),6.62(m,1H),6.60(m,1H),6.52(br,1H),4.21(m,1H),3.40(m,1H),3.20(m,1H),2.93(m,4H),2.12(m,1H),1.92(m,3H),1.62(m,1H)

20

Ejemplo 111: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-[2-(5-metil-2-tiofenil)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida

25

[0262]



[0263] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 1, excepto que se usó como material de inicio 2-(5-metil-2-tiofenil)anilina.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ,500MHz) δ 8.54(m,1H),8.49(m,1H),8.23(m,1H),7.63(m,1H),7.47(m,1H),7.44(m,1H),7.35(m,2H),6.76(m,1H),6.60(m,1H),4.54(m,1H),4.22(m,1H),4.04(m,1H),3.36(m,1H),3.16(m,3H),2.45(m,1H),2.41(s,3H),2.05(m,3H),1.76(m,1H)

30

35

Ejemplo 112: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2] octano-3-il)-1-[3-(2-metil-4-tiazolil)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida

[0264]



5

[0265] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 2, excepto que se usó como material de inicio 3-(2-metil-4-tiazolil)anilina.

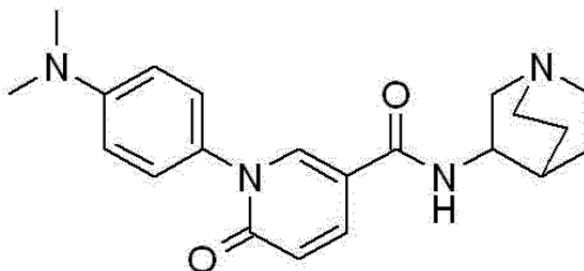
¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ8.14(s,1H),7.95(m,2H),7.72(m,1H),7.58(m,1H),7.44(s,1H),7.35(m,1H),6.68(d,1H),6.15(br,1H),4.13(m,1H),3.45(m,1H),2.92(m,4H),2.78(s,3H),2.57(m,1H),2.03(m,1H),1.72(m,3H),1.54(m,1H)

10

Ejemplo 113: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2] octano-3-il)-1-[4-dimetilaminofenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida

15

[0266]



20

Ejemplo 113-1: Síntesis de metilo 1-(4-dimetilaminofenil)-1,6-dihidro-6-oxo-3-piridinacarboxilato

[0267] Después de que 1.24 g (6.1 mmol) de dimetil 4-(metoximetileno)2-pentenedioato obtenido en el Ejemplo 1-1 fue disuelto en 10 mL de DMF, se añadieron a la solución 830 g (6.1 mmol) de 4-dimetilaminoanilina. Después, la solución de reacción resultante se agitó bajo reflejo en alrededor de 50°C durante aproximadamente 3 horas.

Después de que la terminación de la reacción se determinó por cromatografía en fase líquida, el solvente se eliminó al vacío y luego se lavó usando solución salina, seguido del secado usando sulfato de magnesio y filtración.

Después de la destilación bajo presión reducida, el producto resultante fue purificado utilizando la cromatografía de columna (hexano:etil acetato=1:1) para obtener un compuesto objetivo (rendimiento real: 357 mg, límite de elasticidad: 21%).

30

Ejemplo 113-2: Síntesis de ácido 1-(4-dimetilaminofenil)-1,6-dihidro-6-oxo-3-piridinacarboxílico

[0268] Después de que 357 mg (1,31 mmol) de metilo 1-(4-dimetilaminofenil)-1,6-dihidro-6-oxo-3-piridinacarboxilato fueron disueltos en 12 mL de metanol y 4 mL de agua, 94 mg (3,93 mmol) de hidróxido de litio se añadieron a la solución. Después, la solución de reacción resultante se agitó en alrededor de 50°C durante aproximadamente 5 horas. Después de que la terminación de la reacción se determinó por cromatografía líquida, el solvente se eliminó al vacío, y HCl acuoso fue luego añadido a la solución de reacción para valorar hasta que una solución neutra se obtuvo.

El compuesto de sólido resultante fue filtrado y usado en el ejemplo 113-3 sin un proceso de purificación adicional.

40

Ejemplo 113-3: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-[4-dimetilaminofenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida

45

[0269] Después de que se disolvieron 300 mg (1,18 mmol) de ácido 1-(4-dimetilaminofenil)-1,6-dihidro-6-oxo-3-piridinacarboxílico en 20 mL de tetrahidrofurano y 2 mL de DMF, se añadieron a la solución 391 mg (1,96 mmol) de 3-aminoquinuclidina diclorhidrato y 460 mg (3,54 mmol) de dietilisopropilamida.

Después de que la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos, se añadieron a la solución de reacción 600 g (1.57 mmol) de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU).

Esta solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 horas.

5 Después de que la terminación de la reacción fue determinada por cromatografía líquida, el solvente se eliminó al vacío, seguido de tres veces de extracción con cloroformo y una solución acuosa de NaOH (pH 12) y purificación usando cromatografía líquida (cloroformo:metanol: agua de amonio=10:1:0.1) para obtener un compuesto objetivo (rendimiento real: 158 mg, rendimiento porcentual: 31 %).

10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})\delta$ 8.11(s, 1H), 7.78(d, 1H), 7.13(d, 2H), 6.84(br, 1H), 6.68(d, 2H), 6.53(d, 1H), 4.10(m, 1H), 3.35(m, 1H), 2.98(s, 6H), 3.16(m, 1H), 2.82(m, 4H), 2.68(m, 1H), 1.99(m, 1H), 1.72(m, 3H), 1.46(m, 1H)

Ejemplo 114: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-{4-[(metil-propil-2-ilnil-amino)-metil]-fenil}-6-oxo-3-piridinacarboxamida

15 [0270]

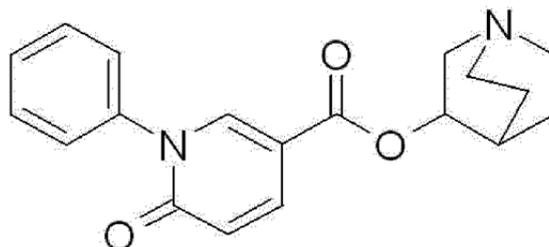


[0271] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 1 y Método 113, excepto que se usó como material de inicio 1-{4-[(metil-prop-2-ilnil-amino)-metil]-fenil}anilina.

20 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})\delta$ 8.11(s, 1H), 7.79(d, 1H), 7.45(d, 2H), 7.27(d, 2H), 6.75(br, d, 1H), 6.56(d, 1H), 4.08(m, 1H), 3.61(s, 2H), 3.34(m, 3H), 2.84(m, 4H), 2.62(m, 1H), 2.35(s, 3H), 2.29(s, 1H), 2.21(s, 1H)

Ejemplo 115: Síntesis de (1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-6-oxo-1-fenil-3-piridinacarboxilato

25 [0272]



Ejemplo 115-1: Síntesis de cloruro de 6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-piridina-3-carbonil

30 [0273] Después de que 197 mg (0,91 mmol) de ácido 6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico obtenido en el ejemplo 1-3 se disolvieron en 10 mL de tolueno, se añadieron a la solución 217 mg (1,82 mmol) de cloruro de cloridetonilo de tionilo.

Después, la solución de reacción resultante se agitó bajo reflujo en alrededor de 100°C durante 2 horas.

35 Después de que la terminación de la reacción se determinó por cromatografía líquida, el solvente se eliminó al vacío y después se usó en el Ejemplo 115-2 sin un proceso de purificación adicional.

Ejemplo 115-2: Síntesis de (1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-6-oxo-1-fenil-3-piridinacarboxilato

40 [0274] Después de la disolución de la solución mezclada de cloruro 6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-piridina-3-carbonil obtenida en el Ejemplo 115-1 en 5 mL de piridina, se añadieron 231 mg (1,82 mmol) de 3-hidroxiquinuclidina.

Después, la solución de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 días.

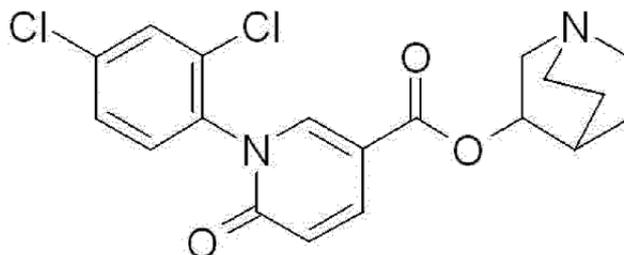
Después de que la terminación de la reacción fue determinada por cromatografía en fase líquida, el solvente se eliminó al vacío.

45 Sin un proceso de purificación adicional, el compuesto resultante fue extraído tres veces con agua y cloroformo, y la fase orgánica fue purificada utilizando la cromatografía líquida (cloroformo: metanol: agua de amonio=10:1:0,1) para obtener un compuesto objetivo (rendimiento real: 65 mg, rendimiento porcentual: 20 %).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})\delta$ 8.23(s, 1H), 7.94(d, 1H), 7.50(m, 3H), 7.40(d, 2H), 6.66(d, 1H), 5.01(m, 1H), 3.33(m, 1H), 2.83(m, 5H), 2.12(m, 1H), 1.87(m, 1H), 1.74(m, 1H), 1.63(m, 1H), 1.48(m, 1H)

50 **Ejemplo 116: Síntesis de (1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-(2,4-diclorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxilato**

[0275]



[0276] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 115, excepto que se usó como material de inicio 2,4-dicloroanilina.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ8.01(s,1H),7.95(d,1H),7.59(s,1H),7.40(m,1H),7.32(m,1H),6.64(d,1H),4.99(m,1H),3.29(m,1H),2.78(m,5H),2.09(m,1H),1.85(m,1H),1.71(m,1H),1.60(m,1H),1.45(m,1H)

Ejemplo 117: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-yl)-2-oxo-1-fenil-3-piridinacarboxamida

[0277]



Ejemplo 117: síntesis de ácido 2-hidroxinicotínico

[0278] 1.5 g (10.6 mmol) de ácido 2-fluoronicotínico fue disuelto en 42 mL de 6N HCl y después se agitó bajo reflujo durante aproximadamente 1 hora.

Después, el producto de reacción resultante fue enfriado a temperatura ambiente y después se filtró para obtener un compuesto sólido.

El compuesto sólido resultante fue usado en el Ejemplo 117-2 sin un proceso de purificación adicional.

Ejemplo 117-2: Síntesis de nicotinato de metilo 2-hidroxi

[0279] Después de que 1 g (7.19 mmol) de ácido 2-hidroxinicotínico fue disuelto en 20 mL de cloruro de metileno, se añadieron 3.4 g (28.8 mmol) de cloruro de tionilo. Después, la solución de reacción resultante se agitó en alrededor de 75°C durante 3 horas. Después de que la terminación de la reacción se determinó por cromatografía líquida, el solvente se eliminó al vacío.

Este compuesto fue disuelto en metanol y luego se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas.

El compuesto fue extraído tres veces con agua y diclorometano, y una fase de solvente orgánico se purificó utilizando la cromatografía de columna (hexano:etil acetato=1:1) para obtener un compuesto objetivo (rendimiento real: 480 mg, rendimiento porcentual: 53 %).

Ejemplo 117-3: Síntesis de metilo 2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato

[0280] Después de que 480 mg (3.8 mmol) de nicotinato de metilo 2-hidroxi, 0.56 mL (7.6 mmol) de piridina, y 634 mg (4.1 mmol) de acetato fueron mezclados juntos, se añadieron 10 mL de cloruro de metileno. 775 mg (7.6 mmol) de ácido fenilborónico se añadieron a la solución mezclada y luego se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 12 horas. Después de que la terminación de la reacción fue determinada por cromatografía líquida, el solvente se eliminó al vacío. La solución mezclada resultante fue extraída tres veces con una solución de cloruro amónico acuoso y diclorometano, y una fase de solvente orgánico se purificó utilizando la cromatografía de columna (hexano:etil acetato=1:2) para obtener un compuesto objetivo (rendimiento real: 430 mg, rendimiento porcentual: 49 %).

Ejemplo 117-4: Síntesis de ácido 2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico

[0281] Un compuesto objetivo se obtuvo usando metilo 2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxilato de la misma manera que en el Ejemplo 1-3.

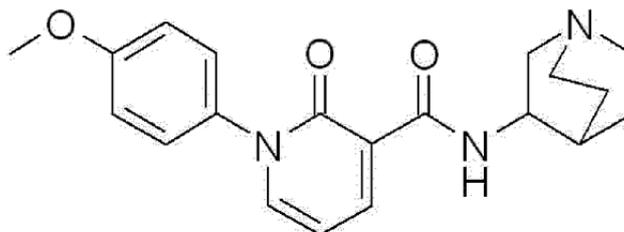
Ejemplo 117-5: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-2-oxo-1-fenil-3-piridinacarboxamida

[0282] Un compuesto objetivo fue obtenido utilizando ácido 2-oxo-1-fenil-1,2-dihidropiridina-3-carboxílico de la misma manera que en el Ejemplo 1-4 y Método 2.

¹H-NMR(CDCl₃,200MHz)δ10.01(br,1H),8.51(d,1H),7.47(m,6H),6.50(t,1H),4.07(m,1H),3.29(m,1H),2.78(m,4H),2.59(m,1H),1.94(m,1H),1.65(m,3H),1.41(m,1H)

Ejemplo 118: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-3-piridinacarboxamida

[0283]



[0284] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 117, excepto que se usó como material de inicio ácido 4-metoxifenilborónico.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ10.00(br,1H),8.57(d,1H),7.53(d,1H),7.26(d,2H),7.00(d,2H),6.47(t,1H),4.08(m,1H),3.82(s,3H),3.32(m,1H),2.78(m,4H),2.57(m,1H),1.93(m,1H),1.64(m,3H),1.40(m,1H)

Ejemplo 119: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxo-3-piridinacarboxamida

[0285]

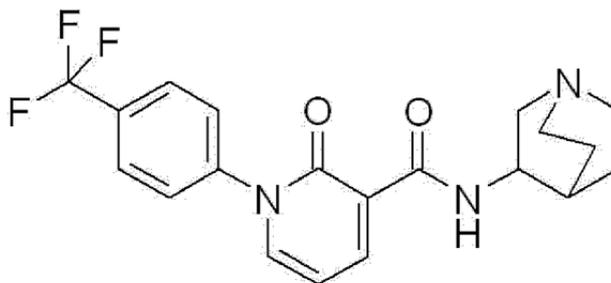


[0286] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 117, excepto que se usó como material de inicio ácido 4-clorofenilborónico.

¹H-NMR(CDCl₃,200MHz)δ9.80(br,1H),8.46(d,1H),7.43(m,3H),7.24(d,2H),6.41(t,1H),3.94(m,1H),3.20(m,1H),2.67(m,4H),2.49(m,1H),1.81(m,1H),1.52(m,3H),1.27(m,1H)

Ejemplo 120: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2] octano-3-il)-2-oxo-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridinacarboxamida

[0287]

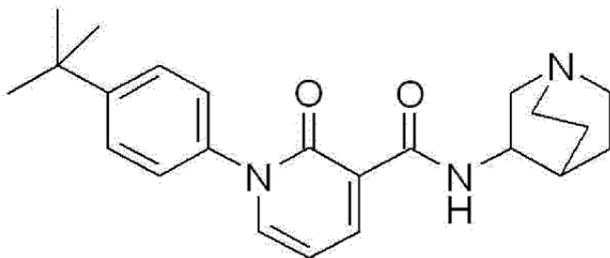


[0288] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo 117, excepto que se usó como material de inicio ácido 4-trifluorometilfenilborónico.

¹H-NMR(CDCl₃,200MHz)δ9.90(br,1H),8.64(d,1H),7.83(d,2H),7.54(m,3H),6.56(t,1H),4.11(m,1H),3.34(m,1H),2.78(m,4H),2.59(m,1H),1.94(m,1H),1.66(m,3H),1.42(m,1H)

Ejemplo 121: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octano-3-il)-1-(4-tert-butilfenil)-2-oxo-3-piridinacarboxamida

[0289]



5 [0290] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera como en el Ejemplo 117, excepto que se usó como material de inicio ácido 4-tert-butilfenilborónico.

¹H-NMR(CDCl₃,200MHz)δ10.01(br,1H),8.63(d,1H),7.55(m,3H),7.30(d,2H),6.51(t,1H),4.18(m,1H),3.38(m,1H),2.82(m,4H),2.61(m,1H),1.99(m,1H),1.68(m,3H),1.43(m,1H)

Ejemplo 122: Medición de la actividad del receptor humano nicotínico de acetilcolina α 7 (nAChR)

15 [0291] La actividad del nAChR heteromérico α7 fue medida por medio del ensayo FlexStation-Ca²⁺influx. En el presente ejemplo, en la consideración de que α7 nAChR son canales catiónicos no selectivos permeables a Ca²⁺, se midieron los cambios intracelulares de la concentración de Ca²⁺ utilizando un instrumento (disponible de dispositivos Moleculares) y FlexStation de tinción de calcio-3 (disponible de Molecular Devices).

20 El clon de ORF (C/N RC221382 Origene) de cDNA de la CHRNA7 humana (NM_000746) y clon de ORF de cDNA (C/N RC205179; Origene) y RIC humano (NM 024557) ORF clon fueron subclonados en vector pcDNA2.1/Zeo(+)(disponible de Invitrogen, Co.) para construir células HEK293T/17 (ATCC; CRL-11268) transfectadas con nAChR humana α7. Después, las células fueron suspendidas en los medios de crecimiento (consistían en Dulbecco's Modified Eagle's Media, (DMEM disponible de Invitrogen), un 10% de suero bovino fetal inactivado por calor, (FBS, disponible de Invitrogen), 300 µg/ml de Geneticina (disponible de Invitrogen), 250 µg/ml de Zeocina (disponible de Invitrogen), y 1x penicilina/estreptomina (disponible de Invitrogen)), seguido de la metalización sobre una placa de Φ 150 mm. Veinticuatro horas antes del inicio del ensayo, se recogieron las células cultivadas en la suspensión, seguido de la centrifugación y además suspensión a una concentración de 5 x 10⁵ células/ml en los medios de cultivo. Esta suspensión celular fue dispensada a cada pocillo de una placa negra de 96 pocillos (5 x 10⁴ células/pocillo) con un fondo transparente revestido de poli-D-lisina (disponible de Biocoat, BD).

30 La placa con las células se incubó a aproximadamente 37°C en 5% de CO₂ durante aproximadamente 24 horas.

35 [0292] El día del ensayo, después de la eliminación de los medios de cultivo, las células fueron lavadas una vez con un tampón de ensayo (7 mM Tris-Cl, 20 mM HEPES, 20 mM NaCl, 5 mM KCl, 0.8 mM MgSO₄, 4 mM CaCl₂, 120 mM NMDG, 5 mM D-glucosa, pH 7.4), seguido de la adición de aproximadamente 100 µl por pocillo de una tinción de calcio-3 diluida con el tampón de ensayo, y almacenamiento a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora.

40 Un compuesto de prueba (10 mM de stock en 100% dimetilsulfóxido (DMSO)) se diluyó con el tampón de ensayo a varias concentraciones, desde el máximo de aproximadamente 40 µM para ser inferior por 1/3, y PNU-120596 (disponible de Sigma) para amplificar señalización de permeabilidad a Ca²⁺, fue diluida a aproximadamente 30 µM con el tampón de ensayo. Epibatidina (disponible de Sigma) en una concentración final de aproximadamente 1 µM se usó como un grupo de control positivo.

45 [0293] Para medir los cambios en la concentración intracelular de Ca²⁺, después de que la placa fue almacenada a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora y la placa de dilución de compuesto de prueba fue puesta en el equipo FlexStation, la fluorescencia de las células se midió durante aproximadamente 30 segundos antes de la adición de fármacos (los compuestos), seguido de la adición de PNU-120596 y medición de cambios en la fluorescencia durante aproximadamente 120 segundos. Después de que las células fueron expuestas al compuesto de prueba, se midieron los cambios en la fluorescencia durante aproximadamente 90 segundos (excitación a 485 nm /emisión a 525 nm).

50 Se registró el valor de fluorescencia más alto en cada concentración, y se determinó un EC₅₀ del compuesto de prueba utilizando el análisis de regresión no lineal con valores de fluorescencia relativos en relación al grupo de control positivo.

55 [0294] Los resultados fueron representados como valores EC₅₀. Para aquellos compuestos carentes de dependencia en la concentración, se leyeron valores de fluorescencia relativos a una concentración con el valor de fluorescencia más alto entre los compuestos evaluados. Esta prueba fue realizada una vez o más.

Las eficacias de los compuestos sintetizados en algunos ejemplos fueron evaluadas usando el mismo método que anteriormente, y los resultados se muestran en las Tablas 1 y 2 que siguen.

ES 2 634 204 T3

En la tabla 1, + indica un EC50 de 1000 nM o superior, ++ indica un EC50 de 500nM a 1000 nM, +++ indica un EC50 de 100 nM a aproximadamente 500 nM, y ++++ indica un EC50 de 100 nM o menos.

[Tabla 1]

5

Ejemplo	EC50 de nAChR (nM) humana $\alpha 7$
1	+
2	++++
4	+
5	+
6	+
7	++
11	+
12	++
14	++
15	++
17	++
18	++
20	++
25	++
26	+++
27	+
29	+
32	+
33	+++
36	+++
38	+++
46	+++
49	+++
56	++
57	+++
60	++
63	+
65	+++
67	++
69	+++
70	+++
71	+++
72	+++
73	++
74	+++
76	+++
77	++++
78	++++
79	+++
80	++++
81	+++
82	+++
83	++
84	++++
85	++++
86	++++
87	++++
88	+++
89	++++
90	++++
91	+++
93	+++
94	++++
95	++++
96	++++
97	++++
98	++++

99	+++
101	+++
102	+++
104	+++
105	++
106	++
107	++++
108	+++
109	+++
110	+++
111	+++
113	++
115	+
+; 1000 nM o mayor, ++; de 500 nm a 1000 nM, +++; desde 100 mM hasta 500 nM, ++++; 100 nM o menos	

Ejemplo 123: Prueba de reconocimiento de objeto nuevo (NORT) en ratones a los que se ha administrado una composición que contiene compuesto derivado de piridona

- 5 [0295] Un NORT, que fue primero introducido por Ennaceur y Delacour, es una prueba de memoria cognitiva para medir si las ratas son capaces de recordar objetos con los que habían tenido experiencia previa, con base en la naturaleza de las ratas, es decir, preferencia para explorar objetos nuevos [Ennaceur A y Delacour J (1988) A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats.1; Behavioral data. Behavioral Brain Res. 31;47-59].
- 10 Esta prueba NORT es un método experimental popular para medir cambios en la memoria de objetos en roedores a los que se ha administrado o bien un medicamento inductor de amnesia u otros fármacos generales, por los que se explora la eficacia de recuperación de memoria de un medicamento de prueba en los roedores a los que se ha administrado un medicamento inductor de amnesia.
- 15 En el presente ejemplo, la prueba fue realizada de acuerdo con la descripción de of Bevins and Besheer [Bevins, R.A.& Besheer, J. Object recognition in rats and mice; a one-trial non-matching-to-sample learning task to study 'recognition memory'. Nat Protoc. 2006;1(3);1306-11. (2006)]. A los ratones machos ICR, (disponibles de Orient Bio Inc., Korea) que pesan de aproximadamente 20 g a aproximadamente 32 g se les administró por vía oral un compuesto de prueba disuelto en 30% de PEG a dosis de 0.03~3 mg/kg y 10 ml/kg peso corporal. 30 minutos después de la administración, MK-801 (disponible de Sigma) disuelto en solución salina fue administrado
- 20 subcutáneamente a dosis de 0.1 mg/kg y 10 ml/kg peso corporal para inducir amnesia. Aproximadamente 30 minutos después de la administración de MK-801, a los ratones se les permitió explorar un pilar de acero inoxidable rectangular o un pilar de plástico circular que fueron previamente colocados en una caja durante aproximadamente 5 minutos.
- 25 Aproximadamente 24 horas después de la exploración, uno de los dos objetos previamente presentados fue sustituido por uno nuevo (es decir, para incluir un pilar de acero inoxidable rectangular y un pilar de plástico circular), El tiempo que llevó la exploración fue medido en aproximadamente 5 minutos. Un índice de reconocimiento (RI) fue definido como:

30
$$\left[\frac{\text{Tiempo de exploración para objeto nuevo en el grupo de compuesto de prueba}}{\text{tiempo de exploración para todos los objetos en el grupo del compuesto de prueba}} \right] / \left[\frac{\text{Tiempo de exploración para objeto nuevo en el grupo MK801}}{\text{Tiempo de exploración para todos los objetos en el grupo MK801}} \right] \times 100$$

- 35 [0296] La Tabla 2 que sigue presenta RIs relativos de los compuestos a una dosis mínima dando como resultado activación máxima a la mitad (EC₅₀).

[Tabla 2]

Ejemplo	RI relativo del NORT (%)@MED
4	116.2% @3po
5	115.8% @0.1ip
25	115.6% @3po
26	116.4% @1po
27	114.1% @1po
33	112.1% @1po
65	110.7% @lip
77	122.1% @0.1ip

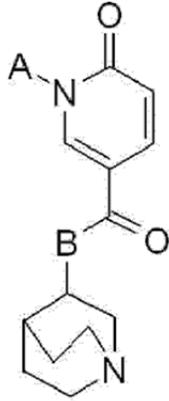
ES 2 634 204 T3

84	119.7% @0.3po
86	115.2% @0.3po
89	113.8% @0.03po
91	118.2% @3po
104	114.8% @3po
105	116.2% @0.3po
109	112.6% @3po

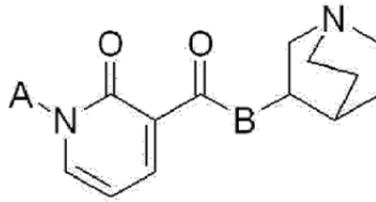
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de derivado de piridona representado por la Fórmula I o Fórmula II:

5



Fórmula I



Fórmula II

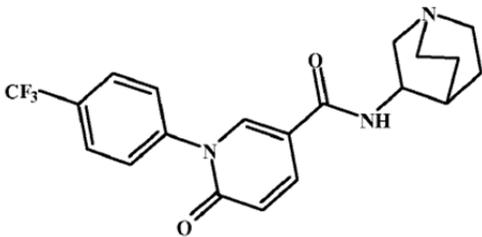
10

donde en las fórmulas I y II,

A es grupo arilo C₆-C₁₂ sustituible con al menos uno seleccionado del grupo consistente en el grupo halo, grupo amino, grupo alquilo C₁-C₆, grupo alquilo C₂-C₆, grupo cicloalquilo C₃-C₇, grupo alcoxi C₁-C₆, grupo aralcoxi C₆-C₁₂, grupo arilo C₆-C₁₂, grupo de alquiltio C₁-C₆, grupo aralquiltio C₆-C₁₂, grupo ariltio C₆-C₁₂, grupo alquilsulfonil C₁-C₆, y grupo heteroarilo C₂-C₁₀; y

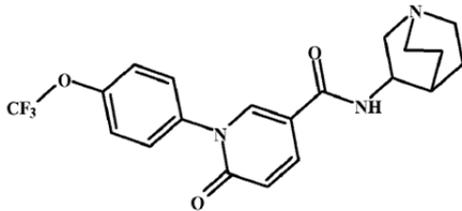
15

B es O o NH;
O representado por cualquiera de las Fórmulas III - Fórmula XVI:

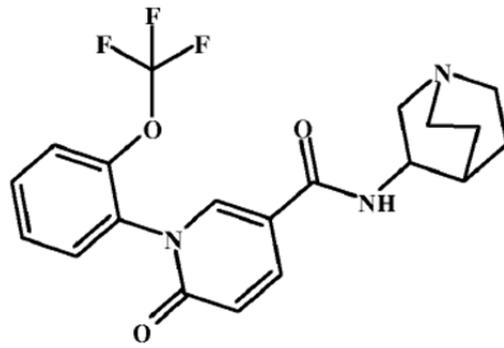


Fórmula III

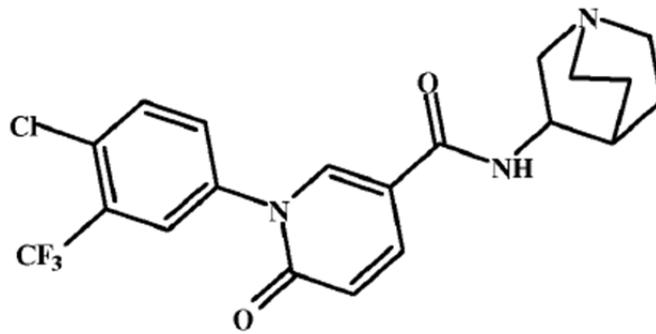
20



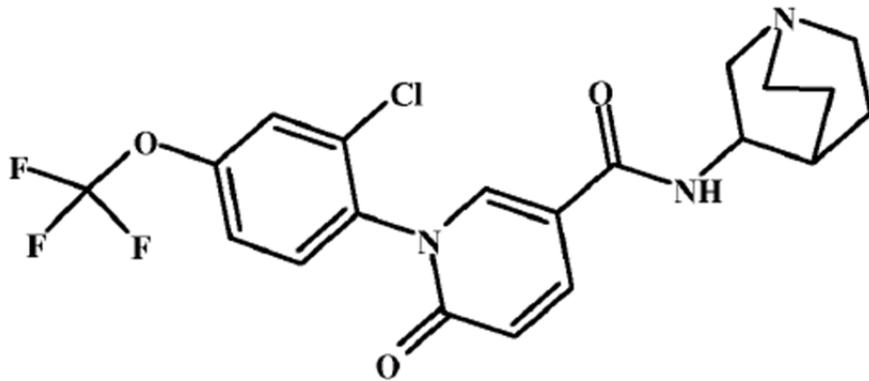
Fórmula IV



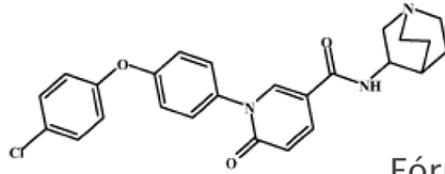
Fórmula V



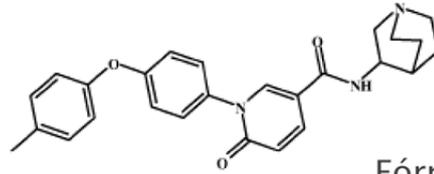
Fórmula VI



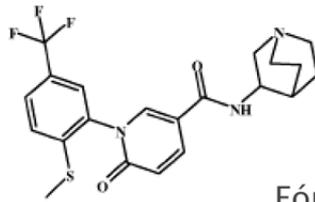
Fórmula VII



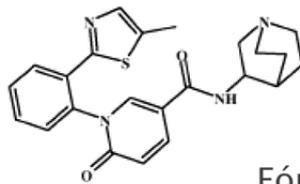
Fórmula VIII



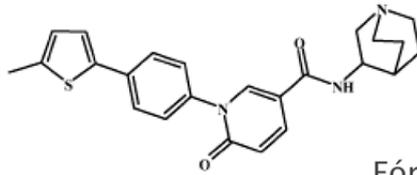
Fórmula IX



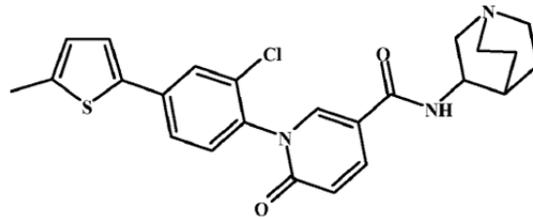
Fórmula X



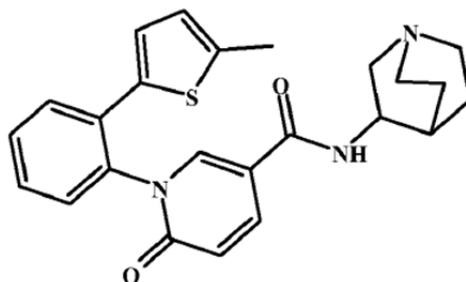
Fórmula XI



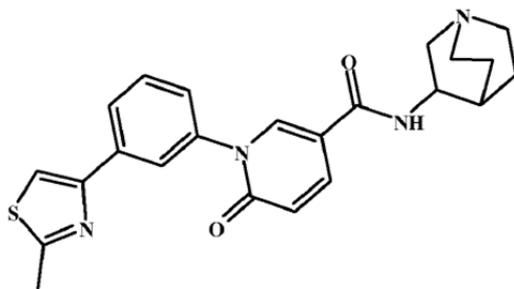
Fórmula XII



Fórmula XIII

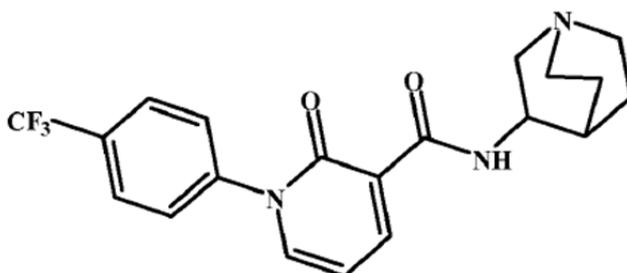


Fórmula XIV



Fórmula XV

y



Fórmula XVI

- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero estereoquímico, solvato o hidrato de la misma.
2. Compuesto derivado de piridona, sal farmacéuticamente aceptable, isómero estereoquímico, solvato o hidrato de la misma según la reivindicación 1, donde B es NH.
- 10 3. Compuesto derivado de piridona, sal farmacéuticamente aceptable, isómero estereoquímico, solvato o hidrato de la misma según la reivindicación 1, donde el grupo arilo C₆-C₁₂ es fenilo, bifenilo, o naftilo.
4. Compuesto de derivado de piridona, sal farmacéuticamente aceptable, isómero estereoquímico, solvato o hidrato de la misma según la reivindicación 1, donde el compuesto derivado de piridona es seleccionado del grupo consistente en N-(1-azoniabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-6-oxo-1-fenil-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2-clorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(3-clorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(4-clorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-[(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il]-1-(4-clorofenil)-6-oxopiridina-3-carboxamida, N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il]-1-(4-clorofenil)-6-oxopiridina-3-carboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(4-fluorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2-fluorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(3-fluorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(4-bromofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2-metilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(4-metilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(3-metilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(4-etilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-6-oxo-1-(4-propilfenil)-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-6-oxo-1-(2-propan-2-ilfenil)-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-6-oxo-1-(4-propano-2-ilfenil)-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(4-ciclohexilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(4-metoxifenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2-metoxifenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(3-metoxifenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-6-oxo-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-6-oxo-1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-6-oxo-1-[2-(trifluorometoxi)fenil]-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2,4-diclorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-[(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2,4-diclorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2,4-diclorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2-cloro-4-metilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2,5-difluorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(3,5-diclorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2,4-dimetilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2-cloro-4-metilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2,4-difluorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2-cloro-5-metilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(4-tert-butil-2-clorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(3,4-dimetoxifenil)-6-oxo-3-

piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(3,4-diclorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(3,4-difluorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(4-cloro-3-metilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(3,5-difluorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2,5-dimetoxifenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2,3-diclorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(3-cloro-2-metoxifenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2,4-dimetoxifenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(4-cloro-3-metoxifenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2-metoxi-5-metilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(4-cloro-2-metilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(4-metoxi-2-metilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(5-cloro-2-metoxifenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2,4,5-trimetoxifenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2,4,5-triclorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(3,4,5-trifluorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-6-oxo-1-(3-fenilfenil)-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-6-oxo-1-(2-fenilmetoxifenil)-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(4-fenilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2-metoxi-5-fenilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[4-(4-clorofenil)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[4-(4-metoxifenil)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[4-(4-metilfenil)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2-cloro-4-fenilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[4-(4-metilfenoxi)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-6-oxo-1-(4-fenoxifenil)-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-6-oxo-1-(2-fenoxifenil)-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(4-etilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[4-(metiltio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[2-(metiltio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-[(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[2-(metiltio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[2-(metiltio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[2-(etiltilio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-6-oxo-1-[2-(propan-2-iltio)fenil]-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-6-oxo-1-[2-(fenilmetiltio)fenil]-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[2-(metiltio)-5-(trifluorometil)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[4-metoxi-2-(metiltio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[2-(etiltilio)-4-metoxifenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[4-cloro-2-(metiltio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-[(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[4-cloro-2-(metiltio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[4-metil-2-(metiltio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[4-metil-2-(metiltio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[4-tert-butil-2-(metiltio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[4-cloro-2-(propano-2-iltio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[2-(metiltio)-4-propilfenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-6-oxo-1-[2-(feniltio)fenil]-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[2-(metiltio)-4-propan-2-iltio]fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[4-cloro-2-(etiltilio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[4-etil-2-(metiltio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[4-ciclohexil-2-(metiltio)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2-metilsulfonilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(4-metilsulfonilfenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(1-naftalenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(2-naftalenil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-6-oxo-1-[2-(2-tiazolil)fenil]-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[4-cloro-2-(2-tiazolil)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[2-(5-metil-2-tiazolil)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[2-(1,3-benzotiazol-2-il)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[4-(5-metil-2-tiofenil)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[2-cloro-4-(5-metil-2-tiofenil)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-6-oxo-1-(2-tiofene-2-iltio)fenil]-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[2-(5-metil-2-tiofenil)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[3-(2-metil-4-tiazolil)fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[4-dimetilaminofenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-[4-[(metil-prop-2-inil-amino)-metil]fenil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, (1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-6-oxo-1-fenil-3-piridinacarboxilato, (1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-yl)-1-(2,4-diclorofenil)-6-oxo-3-piridinacarboxilato, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-2-oxo-1-fenil-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(4-metoxifenil)-2-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-2-oxo-1-[4-(trifluorometil)fenil]-3-piridinacarboxamida, y N-(1-azabicyclo[2,2,2]octano-3-il)-1-(4-tert-butilfenil)-2-oxo-3-

piridinacarboxamida.

5 5. Composición farmacéutica para usar en la prevención o tratamiento del trastorno cognitivo, comprendiendo la composición: el compuesto derivado de piridona, sal farmacéuticamente aceptable, isómero, solvato o hidrato de la misma según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en una cantidad terapéuticamente eficaz; y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 6. Composición farmacéutica para uso según la reivindicación 5, donde el trastorno cognitivo es seleccionado del grupo consistente en demencia presenil, enfermedad de Alzheimer de aparición temprana, demencia senil, demencia tipo Alzheimer, demencia de corpúsculo de cuerpos Lewy, demencia de microinfarto, demencia relacionada con el SIDA, demencia asociada al VIH, demencia asociada a cuerpos Lewy, demencia asociada al síndrome de Down, enfermedad de Pick, deficiencia cognitiva moderada, deficiencia de memoria asociada a la edad, deficiencia de memoria a corto plazo, trastorno cognitivo asociado a la edad, trastorno cognitivo asociado a fármacos, trastorno cognitivo asociado al síndrome de inmunodeficiencia, deficiencia cognitiva asociada a la enfermedad vascular, esquizofrenia, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), y trastorno de déficit de aprendizaje.

15