

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 897 881**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5386	(2006.01) C07D 519/00	(2006.01)
A61P 1/04	(2006.01) A61P 43/00	(2006.01)
A61P 25/06	(2006.01) A61P 39/00	(2006.01)
C07D 451/12	(2006.01) A61P 29/00	(2006.01)
C07D 498/08	(2006.01)	
A61K 31/19	(2006.01)	
C07D 221/22	(2006.01)	
C07D 453/02	(2006.01)	
C07D 471/04	(2006.01)	
C07D 471/08	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2013** **E 17198245 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.09.2021** **EP 3312169**

54 Título: **Antagonistas de receptores de 5-HT3**

30 Prioridad:

17.07.2012 US 201261672709 P
01.10.2012 US 201261708521 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.03.2022

73 Titular/es:

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku
Osaka-Shi, Osaka 541-0045, JP

72 Inventor/es:

HITCHCOCK, STEPHEN;
MONENSCHIN, HOLGER;
REICHARD, HOLLY;
SUN, HUIKAI;
KIKUCHI, SHOTA;
MACKLIN, TODD y
HOPKINS, MARIA

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 897 881 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

Antagonistas de receptores de 5-HT₃

5 **Campo de la invención**

La presente invención proporciona un compuesto que es un antagonista de receptores de 5-HT₃, y por lo tanto, es útil para el tratamiento de enfermedades que pueden tratarse mediante la inhibición de receptores de 5-HT₃, tales como emesis, dolor, drogadicción, trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos y trastornos gastrointestinales (GI). También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto, y un proceso para prepararlo.

Antecedentes

Los receptores de tipo 3 de serotonina (5-HT₃) son parte del sistema serotoninérgico. A diferencia de otros receptores de este sistema, todos ellos receptores acoplados a proteína G, los receptores de 5-HT₃ son canales iónicos abiertos por ligando y pertenecen a la superfamilia de receptores con lazo Cys, que incluyen los receptores nicotínicos de acetilcolina, ácido γ -aminobutírico (GABA) y los receptores de glicina y un canal catiónico activado por Zn²⁺ (véase Davies *et al.*, 2003, *J. Biol. Chem.* 278, 712-717; Connolly *et al.*, 2004, *Biochem. Soc. Trans.* 32, 529-534). Los receptores de 5-HT₃ están constituidos por 5 subunidades dispuestas alrededor de un poro central conductor de iones, que es permeable a los iones de sodio, potasio y calcio (véase Boess *et al.*, 1995, *J. Neurochem.* 64, 1401-1405; Connolly *et al.*, 2004, *Biochem. Soc. Trans.* 32, 529-534). La unión de la serotonina a los receptores de 5-HT₃ abre el canal, que, a su vez, produce una respuesta excitadora en las neuronas. Los datos funcionales presentados de los receptores de 5-HT₃ se refieren a los receptores de 5-HT_{3A} o 5-HT_{3AB}, ya que las propiedades de estos subtipos de receptores han sido las más estudiadas con detenimiento hasta la fecha.

Se sabe que los receptores de 5-HT₃ se expresan en el sistema nervioso central, en regiones involucradas en el reflejo del vómito, en el procesamiento del dolor, en las capacidades intelectuales y en el control de la ansiedad, y juegan un papel en la patogénesis de enfermedades tales como emesis, migraña, drogadicción y trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos, tales como ansiedad y depresión (véase Hewlett *et al.*, 2003, *J. Clin. Psychiatry* 64, 1025-1030; Kelley *et al.*, 2003a, *Eur. J. Pharmacol.* 461, 19-25; Haus *et al.*, 2000, *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* 113, 55-58; y Faris *et al.*, 2006, *J. of Affective Disorders* 92, 79-90), trastornos de la conducta alimentaria (Hammer *et al.*, 1990, *Am. J. Physiol.* 259, R627-R636, y Jiang & Gietzen, 1994, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 47, 59-63), esquizofrenia (véase Hermann *et al.*, 1996, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 225, 957-960; Sirota *et al.*, 2000, *Am. J. Pathol.* 157, 287-289; Adler *et al.*, 2005, *Am. J. Pathol.* 162, 386-388; Koike *et al.*, Levkovitz *et al.*, 2005, *Schizophr. Res.* 76, 67-72), disfunción cognitiva de la esquizofrenia (véase Zhang *et al.*, 2006, *Schizophr. Res.* 88, 102-110; Akhondzadeh *et al.*, 2009, *Schizophr. Res.* 107, 206-212), disfunción cognitiva de la enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, demencia precoz y enfermedad de Alzheimer (véase Costall y Naylor, 2004, *CNS Neurol. Discord.* 3, 27-37), drogadicción (véase Johnson *et al.*, 2002, *Psycho-pharmacology (Berl)* 160, 408-413; Johnson, 2004, *CNS Drugs* 18, 1105-1118; Dawes *et al.*, 2005, *Addict. Behav.* 30, 1630-1637; Johnson, 2006, *Drug and Alcohol Dependence* 84, 256-263), trastornos del espectro del autismo (véase Anderson *et al.*, *Neurogenetics* 10, 209-216) y el dolor (véase Kayser *et al.*, 2007, *Pain* 130, 235; Glaum *et al.*, 1998, *Neurosci. Lett.* 95, 313-317; Schworer & Ramadori, 1993, *Clin. Investig.* 71, 659; Thompson y Lummis, 2007, *Exp. Opin. Ther. Targets* 11, 527-540). Además, los receptores de 5-HT₃ se expresan en el tubo digestivo y, de esta manera, pueden jugar un papel importante en los trastornos digestivos, tales como la dispepsia, la enfermedad por reflujo gastroesofágico y el síndrome del colon irritable (véase Graeff, 1997, *Psychiatr. Clin. North. Am.* 20, 723; Thompson y Lummis, 2007, *Exp. Opin. Ther. Targets* 11, 527-540; Barnes *et al.*, 2009, *Neuropharmacology* 56, 273). La expresión de la subunidad 5-HT_{3A} también se ha descubierto fuera de las neuronas en células inmunitarias, tales como los monocitos, condrocitos, linfocitos T, tejido sinovial y plaquetas (Fiebich *et al.*, 2004, *Scan. J. Rheumatol. Suppl.*, 9-11, Stratz *et al.*, 2008, *Thromb. Haemost.* 99, 784) y la de las subunidades 5-HT_{3A}, C-E, en la lámina propia, en el epitelio de la mucosa intestinal (Kapeller *et al.*, *J. Comp. Neuro.*, 2008; 509: 356-371), sugiriendo de esta manera que pueden estar relacionadas con enfermedades inmunitarias e inflamatorias como la aterosclerosis, tendomiopatías y fibromialgia.

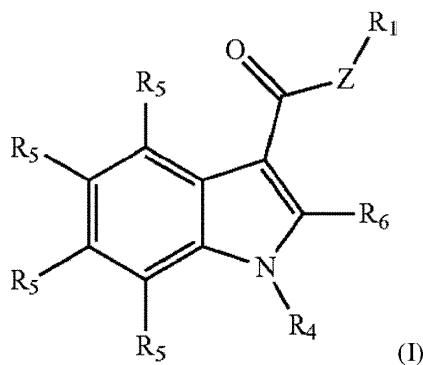
Los antagonistas de 5-HT₃, que están actualmente en el mercado, solo están aprobados para el tratamiento de la emesis o del síndrome del colon irritable. Es deseable descubrir antagonistas de 5-HT₃ que puedan utilizarse para tratar otras enfermedades susceptibles de alivio por los receptores de 5-HT₃, tales como la esquizofrenia y los trastornos cognitivos asociados a esta. La presente invención puede satisfacer esta y otras necesidades relacionadas. Es deseable descubrir antagonistas de 5-HT₃ que presenten propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas convenientes, tales como la selectividad sobre los receptores α 7-nicotínicos.

En los documentos US 4.789.763, US 4.803.199, US 4.886.808, US 4.910.193, US 5.334.831, EP 0.469.449 y EP 0.491.664, se describen determinados antagonistas del receptor de 5-HT₃. En el documento EP 1 156 045 se describen determinados inhibidores del TGF- β y en el documento EP 1 243 268 se describe un determinado tratamiento de la nefritis. En el documento US 0 708 105 se describen determinados antagonistas del 5-HT₄. En el documento EP 0 200 444 se describen determinados antagonistas del 5-HT. En el documento WO 2007/038367 se describen determinados ligandos de los receptores α 7-nicotínicos. En el documento WO 2009/023623 se describen determinados antagonistas de P2X₇. En el documento US 2005/0234095 se describen determinados ligandos del

receptor nACh.

Sumario

5 En un primer aspecto, esta invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I):

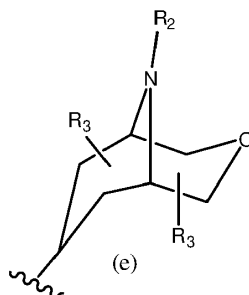


en donde:

10

Z es O o NR_a en donde R_a es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R₁ es un anillo de fórmula (e) a continuación:



15

R₂ es hidrógeno o metilo;

cada R₃ es hidrógeno;

20

R₄ es piridinilo o pirazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano o halo;

cada R₅ es hidrógeno;

25

R₆ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o halo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o N-óxido del mismo.

30

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) (o cualquier realización del mismo divulgada en el presente documento) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

35

En un cuarto aspecto, el compuesto de Fórmula (I) (o cualquier realización del mismo divulgada en el presente documento) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con un fármaco antipsicótico. En una realización del cuarto aspecto, el fármaco antipsicótico es AMG 747, bitopertin (RG1678), RG1578, AMG579, GSK1018921, aripirazol, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona o clozapina.

40

En un quinto aspecto, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) (o cualquier realización del mismo divulgada en el presente documento) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como medicamento.

En un sexto aspecto, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) (o cualquier realización del mismo divulgada en el presente documento) o una sal farmacéuticamente del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad

tratable mediante la administración de un antagonista de receptores de 5-HT₃, como se divulga en el presente documento.

En una realización del quinto y sexto aspectos, el uso es para el tratamiento de emesis, migraña, drogadicción, trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos, tales como ansiedad y depresión, trastornos de la conducta alimentaria, esquizofrenia, disfunción cognitiva de la esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, demencia precoz y enfermedad de Alzheimer, y dolor; trastornos GI, tales como dispepsia, enfermedad del reflujo gastroesofágico y síndrome del colon irritable; y trastornos inmunológicos e inflamación, tales como aterosclerosis, tendomiopatías y fibromialgia. En otra realización del quinto y sexto aspectos, el uso es para tratamiento de la esquizofrenia o disfunción cognitiva de la esquizofrenia, también conocida como deterioro cognitivo de la esquizofrenia. Aún en otra realización del quinto y sexto aspectos, y realizaciones que los contienen, el compuesto de Fórmula (I) se administra en combinación con un fármaco antipsicótico. En una realización, el fármaco antipsicótico es AMG 747, bitopertin (RG1678), RG1578, AMG579, GSK1018921, aripiprazol, risperidona, olanzapina, quetiapina o ziprasidona, clozapina.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

A menos que se indique otra cosa, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones se definen para los fines de esta Solicitud y tienen el siguiente significado:

"Alquilo C₁₋₆" significa un radical hidrocarburo, monovalente, saturado, lineal, de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo, monovalente, saturado, ramificado, de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 2-propilo, butilo (incluidas todas las formas isoméricas) o pentilo (incluidas todas las formas isoméricas).

"Alcoxi C₁₋₆" significa un radical -OR en donde R es alquilo C₁₋₆ como se ha definido anteriormente, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, o 2-propoxi, o *n*-, *iso*- o *terc*-butoxi.

"Haloalquilo C₁₋₆" significa un radical alquilo C₁₋₆ como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente de uno a cinco átomos de halógeno, preferentemente flúor o cloro, que incluyen los sustituidos con diferentes halógenos, por ejemplo, -CH₂Cl, -CF₃, -CHF₂, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃, o -CF(CH₃)₂. Cuando el alquilo C₁₋₆ está solo sustituido con flúor, en esta Solicitud se puede denominar como fluoroalquilo C₁₋₆.

"Haloalcoxi C₁₋₆" significa un radical -OR en donde R es haloalquilo C₁₋₆ como se ha definido anteriormente por ejemplo, -OCF₃, o -OCHF₂. Cuando R es haloalquilo, en donde el alquilo C₁₋₆ está solo sustituido con flúor, en esta Solicitud se puede denominar como fluoroalcoxi C₁₋₆.

"Halo" significa flúor, cloro, bromo, o yodo, preferentemente flúor o cloro.

La presente invención también incluye los profármacos de compuestos de Fórmula (I). El término profármaco pretende representar portadores unidos covalentemente, que son capaces de liberar el principio activo de Fórmula (I) respectivamente, cuando el profármaco se administra a un sujeto mamífero. La liberación del principio activo ocurre *in vivo*. Los profármacos se pueden preparar mediante técnicas conocidas por los expertos en la materia. Estas técnicas generalmente modifican los grupos funcionales apropiados en un compuesto dado. Sin embargo, estos grupos funcionales modificados regeneran grupos funcionales originales *in vivo* o mediante manipulación rutinaria. Los profármacos de compuestos de Fórmula (I) incluyen compuestos en donde se modifica un grupo hidroxilo, amino, carboxílico o similar. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, ésteres (por ejemplo, derivados de acetato, formiato y benzoato), carbamatos (por ejemplo, N,N-dimetilaminocarbonilo de grupos funcionales hidroxilo o amino en compuestos de Fórmula (I)) y amidas (por ejemplo, trifluoroacetilamino o acetilamino). Los profármacos de compuestos de Fórmula (I) también están dentro del alcance de esta invención.

La presente invención también incluye derivados protegidos de compuestos de Fórmula (I). Por ejemplo, cuando compuestos de Fórmula (I) contienen grupos tales como hidroxilo, carboxilo, tiol o cualquier grupo que contiene uno o más átomos de nitrógeno, estos grupos pueden estar protegidos con grupos protectores adecuados. Una lista exhaustiva de grupos protectores adecuados puede encontrarse en T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. (1999). Los derivados protegidos de compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que presenta la actividad farmacológica deseada del compuesto precursor. Dichas sales incluyen: sales de adición de ácidos, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico, o formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-

etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido glucoheptónico, 4,4'-metilenobis-(ácido 3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico o ácido mucónico, o sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto precursor se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; y se combinan con una base orgánica, tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina o *N*-metilglucamina. Se entiende que las sales farmacéuticamente aceptables son no tóxicas. Otra información adicional sobre sales farmacéuticamente aceptables adecuadas puede encontrarse en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania, 1985.

Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo sustituido asimétricamente pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. En la técnica, se sabe bien cómo preparar formas ópticamente activas, tal como mediante la resolución de materiales. Todas las formas quirales, diastereoméricas, meso, racémicas se encuentran dentro del alcance de la presente invención, a no ser que se indique específicamente la estereoquímica o forma isomérica concretas.

Además, como se usa en el presente documento, los términos alquilo C₁₋₆ y derivados del mismo incluyen todas las formas isoméricas posibles de dicho grupo alquilo C₁₋₆. Además, los heteroarilo incluyen todos los isómeros posicionales. Además, todas las formas polimórficas e hidratos del compuesto (I) están dentro del alcance de la presente invención.

El término "compuesto" y las expresiones "compuesto de la invención" y "compuesto de la presente invención" y similares, y sus formas plurales, incluyen la realización de Fórmula (I) y las otras realizaciones más particulares abarcadas por la Fórmula (I) descritas en el presente documento y los compuestos ejemplificados descritos en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable de cada una de estas realizaciones. Todas las referencias a los compuestos incluyen todos los isótopos de los átomos contenidos en su interior, incluyendo compuestos marcados con isótopos.

Los compuestos de la presente invención existen en forma de tautómeros. Se contempla que todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención se encuentren dentro del alcance de la presente invención.

La palabra "opcional" u "opcionalmente" significa que el suceso o la circunstancia que se describe posteriormente puede producirse, aunque no necesariamente, y que la descripción incluye casos en los que se produce el evento o la circunstancia y casos en los que no se produce.

Un "transportador o excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un transportador o un excipiente que es útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica, ni biológicamente, o de otro modo, no deseada, e incluye un transportador o un excipiente que es aceptable para el uso farmacéutico veterinario y también humano. Un "transportador/excipiente farmacéuticamente aceptable", tal y como se usa en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones, incluye tanto un excipiente como más de uno de dichos excipientes. En la técnica se conocen bien excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como los de *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania, 1985.

Los términos "afección", "trastorno" y "enfermedad", se refieren a cualquier estado no sano o anómalo.

El término "tratar", "tratando" o "tratamiento" de una enfermedad incluye:

(1) prevenir la enfermedad, es decir, hacer que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad en un mamífero que puede estar expuesto o ser susceptible de padecer la enfermedad, pero que aún no ha experimentado o referido los síntomas de la enfermedad;

(2) inhibir la enfermedad, es decir, interrumpir, controlar, aminorar, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos; o

(3) mitigar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos, o mejorar la enfermedad o sus síntomas clínicos.

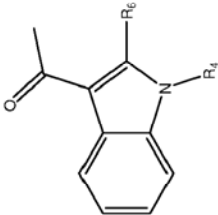
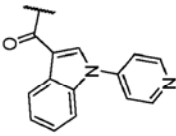
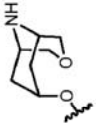
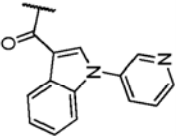
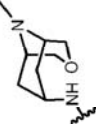
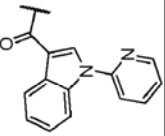
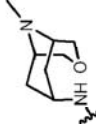
Los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" no indican necesariamente una eliminación total de cualquier o todos los síntomas, o una cura de la enfermedad.

Tal y como se utiliza en el presente documento, los términos "paciente" y "sujeto" incluyen seres humanos y animales, por ejemplo, mamíferos, tales como ratones, ratas, cobayas, perros, gatos, conejos, vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos. El término también incluye aves, peces, reptiles, anfibios. Se entiende que un paciente más particular es un ser humano. Así mismo, pacientes y sujetos más particulares son mamíferos no humanos, tales como ratones, ratas y perros.

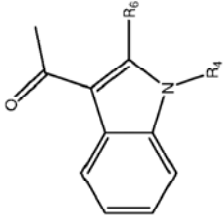
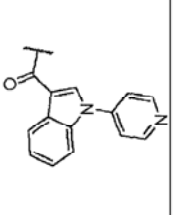
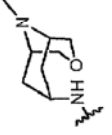
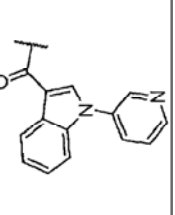
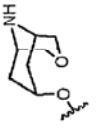
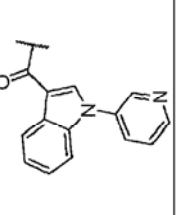
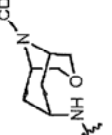
Una "cantidad terapéuticamente eficaz" quiere decir la cantidad de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que, cuando se administra en dosis individuales o múltiples a un mamífero, para tratar una enfermedad, es suficiente para llevar a cabo dicho tratamiento contra la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, de la enfermedad y de su gravedad, de la edad, del peso, etc., del mamífero que se va a tratar, del grado de implicación o de la gravedad de la afección, del trastorno o enfermedad, de la respuesta del paciente en cuestión; del compuesto administrado en particular; del modo de administración; de las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; de la posología seleccionada; del uso de medicación simultánea; y de otras circunstancias relevantes.

La expresión "enfermedad tratable con la administración de un antagonista de receptores de 5-HT₃" incluye emesis, migraña, drogadicción, trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos, tales como ansiedad y depresión, trastornos de la conducta alimentaria, esquizofrenia, disfunción cognitiva de la esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, demencia precoz y enfermedad de Alzheimer, y dolor; trastornos digestivos, tales como dispepsia, enfermedad del reflujo gastroesofágico y síndrome del colon irritable; y trastornos inmunológicos e inflamación, tales como aterosclerosis, tendomiopatías y fibromialgia. En una realización particular, la enfermedad es disfunción cognitiva de la esquizofrenia, también conocida como deterioro cognitivo de la esquizofrenia.

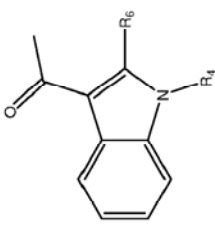
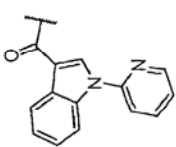
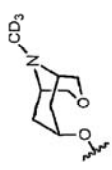
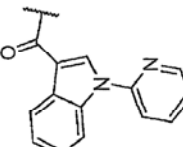
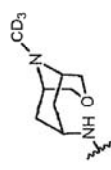
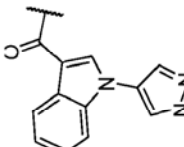
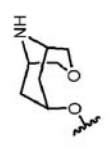
Compuestos representativos de la invención se muestran a continuación en la Tabla 1:

Comp. n.º		-Z-R ¹	Sal	Nombre	PM calc.	PM obs. (M+1) ⁺
1			TFA	1-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -indolo-3-carboxilato de (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ilo, 2,2,2-trifluoroacetato	363,4097	364,3
2			TFA	<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1-(piridin-3-il)-1 <i>H</i> -indolo-3-carboxamida, 2,2,2-trifluoroacetato	376,4516	377,2
3			TFA	<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1-(piridin-2-il)-1 <i>H</i> -indolo-3-carboxamida, 2,2,2-trifluoroacetato	376,4516	377,3

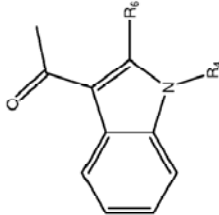
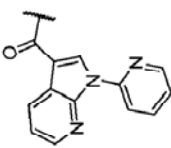
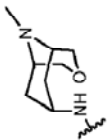
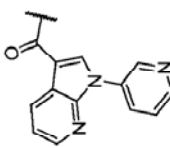
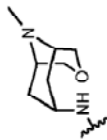
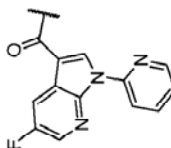
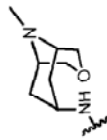
(continuación)

Comp. n.º		-Z-R ¹	Sal	Nombre	PM calc.	PM obs. (M+1) ⁺
4			TFA	<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -indolo-3-carboxamida, 2,2,2-trifluoroacetato	376,4516	377,2
5			TFA	1-(piridin-3-il)-1 <i>H</i> -indolo-3-carboxilato de (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ilo, 2,2,2-trifluoroacetato	363,4097	364,2
6			TFA	<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-9-metil-d ₃ -3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1-(piridin-3-il)-1 <i>H</i> -indolo-3-carboxamida, 2,2,2-trifluoroacetato	379,47	380,3

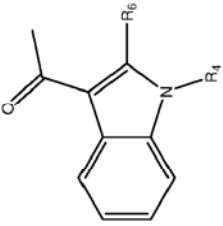
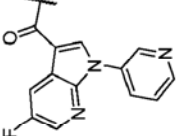
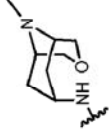
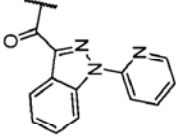
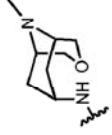
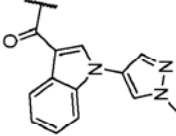
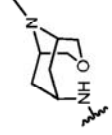
(continuación)

Comp. n.º		-Z-R ¹	Sal	Nombre	PM calc.	PM obs. (M+1) ⁺
						
7			TFA	1-(piridin-2-il)-1H-indolo-3-carboxilato de azabicio[3.3.1]nonan-7-ilo, 2,2,2-trifluoroacetato (1R,5S,7S)-9-metil-d3-3-oxa-9-	380,45	381,2
8			TFA	N-((1R,5S,7S)-9-metil-d3-3-oxa-9-azabicio[3.3.1]nonan-7-il)-1-(piridin-2-il)-1H-indolo-3-carboxamida, 2,2,2-trifluoroacetato	379,47	380,3
9			TFA	1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-3-carboxilato de azabicio[3.3.1]nonan-7-ilo, sal del ácido 2,2,2-trifluoroacético (1R,5S,7S)-3-oxa-9-	366,414	367,15

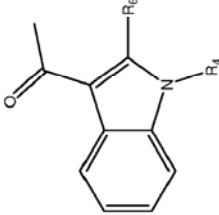
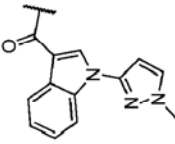
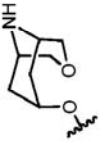
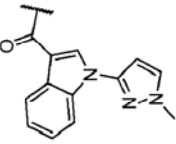
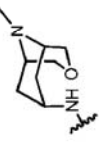
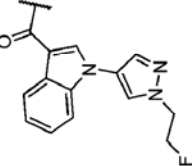
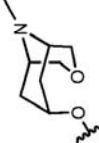
(continuación)

Comp. n.º		-Z-R'	Sal	Nombre	PM calc.	PM obs. (M+1) ⁺
10 (*)			TFA	N-((1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1-(piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxamida, sal del ácido 2,2,2-trifluoroacético	377,44	378,25
11 (*)			TFA	N-((1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1-(piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxamida, sal del ácido 2,2,2-trifluoroacético	377,44	378,25
12 (*)			TFA	5-fluoro-N-((1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1-(piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxamida, sal del ácido 2,2,2-trifluoroacético	395,43	396,30

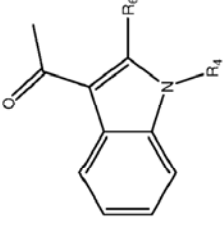
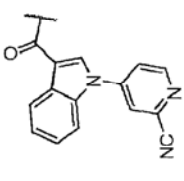
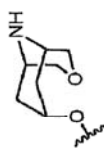
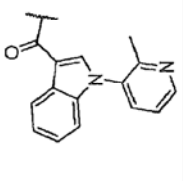
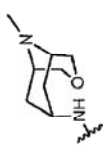
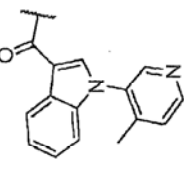
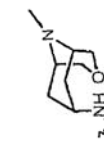
(continuación)

Comp. n.º		-Z-R ¹	Sal	Nombre	PM calc.	PM obs. (M+1) ⁺
13 (*)			TFA	5-fluoro-N-((1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1-(piridin-3-il)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-3-carboxamida, sal del ácido 2,2,2-trifluoroacético	395,43	396,25
14 (*)			TFA	N-((1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1-(piridin-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida, sal del ácido 2,2,2-trifluoroacético	377,44	378,30
15			TFA	1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1H-indolo-3-carboxamida, sal del ácido 2,2,2-trifluoroacético	379,456	380,30

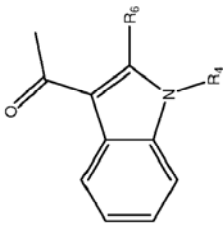
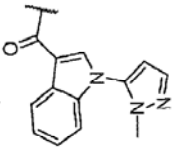
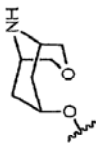
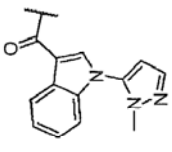
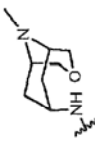
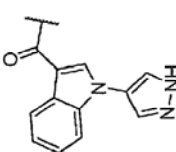
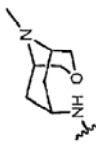
(continuación)

Comp. n.º		-Z-R ¹	Sal	Nombre	PM calc.	PM obs. (M+1) ⁺
16			TFA	1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1H-indolo-3-carboxilato de azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ilo, sal del ácido 2,2,2-trifluoroacético	366,414	367,20
17			TFA	1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-N-((1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1H-indolo-3-carboxamida, sal del ácido 2,2,2-trifluoroacético	379,456	380,25
18			TFA	1-(1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-3-carboxilato de (1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ilo, sal del ácido 2,2,2-trifluoroacético	412,457	413,30

(continuación)

Comp. n.º		-Z-R ¹	Sal	Nombre	PM calc.	PM obs. (M+1) ⁺
19			TFA	1-(2-cianopiridin-4-il)-1H-indolo-3-carboxilato de azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ilo, sal del ácido 2,2,2-trifluoroacético	388,419	389,20
20			TFA	N-((1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1-(2-metilpiridin-3-il)-1H-indolo-3-carboxamida, sal del ácido 2,2,2-trifluoroacético	390,478	391,30
21			TFA	N-((1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1-(4-metilpiridin-3-il)-1H-indolo-3-carboxamida, sal del ácido 2,2,2-trifluoroacético	390,478	391,25

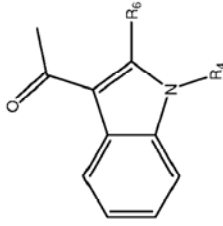
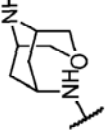
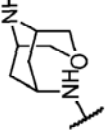
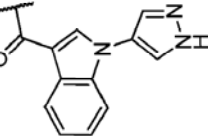
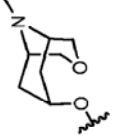
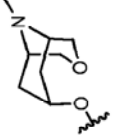
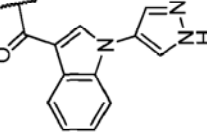
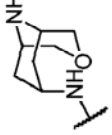
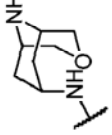
(continuación)

Comp. n.º		-Z-R ¹	Sal	Nombre	PM calc.	PM obs. (M+1) ⁺
22			TFA	1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-indolo-3-carboxilato de azabíciclo[3.3.1]nonan-7-ilo, sal del ácido 2,2,2-trifluoroacético (1R,5S,7S)-3-oxa-9-	366,414	367,25
23			TFA	1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabíciclo[3.3.1]nonan-7-il)-1H-indolo-3-carboxamida, sal del ácido 2,2,2-trifluoroacético	379,456	380,30
24			TFA	N-((1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabíciclo[3.3.1]nonan-7-il)-1-(1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-3-carboxamida, sal del ácido 2,2,2-trifluoroacético	365,429	366,20

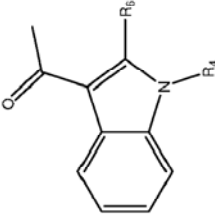
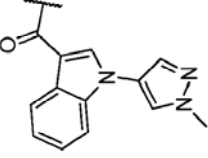
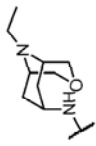
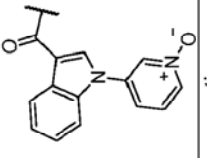
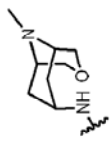
(continuación)

Comp. n.º		-Z-R ¹	Sal	Nombre	PM calc.	PM obs. (M+1) ⁺
25			TFA	1-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-((1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicio[3.3.1]nonan-7-il)-1H-indolo-3-carboxamida	415,436	416,30
26			TFA	1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-3-carboxilato de (1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicio[3.3.1]nonan-7-ilo	380,440	381,25
27			TFA	N-((1R,5S,7S)-3-oxa-9-azabicio[3.3.1]nonan-7-il)-1-(piridin-3-il)-1H-indolo-3-carboxamida	362,425	363,25

(continuación)

Comp. n.º			Sal	Nombre	PM calc.	PM obs. (M+1) ⁺
		TFA		<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-yl)-1-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-yl)-1 <i>H</i> -indolo-3-carboxamida	365,429	366,25
		TFA		1-(1 <i>H</i> -pirazol-4-yl)-1 <i>H</i> -indolo-3-carboxilato de ((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ilo	366,414	367,25
		TFA		<i>N</i> -((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-yl)-1-(1 <i>H</i> -pirazol-4-yl)-1 <i>H</i> -indolo-3-carboxamida	351,402	352,20

(continuación)

Comp. n.º		-Z-R ¹	Sal	Nombre	PM calc.	PM obs. (M+1) ⁺
31 (*)			TFA	N-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-9-etil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -indolo-3-carboxamida	393,482	394,35
32			TFA	1-óxido de 3-(3-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)carbamoil)-1 <i>H</i> -indol-1-il)piridina	392,451	393,30
(*) Ejemplo comparativo						

Realizaciones:

Realización (A)

- 5 En una realización, el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente del mismo como se define en el Sumario es en donde Z es O.

Realización (B)

- 10 En una realización, el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente del mismo como se define en el Sumario es en donde Z es NR_a. Dentro de esta realización, en otro grupo de compuestos, R_a es hidrógeno. Dentro de esta realización, en otro grupo de compuestos, R_a es metilo.

Realización (C)

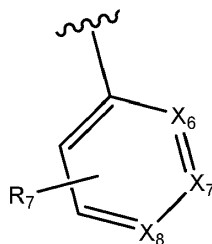
- 15 En otra realización, el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéutica del mismo como se define en el Sumario y las realizaciones (A) y (B) anteriores y los grupos contenidos en el mismo, en un grupo de compuestos R₂ es hidrógeno.

- 20 En otra realización, el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéutica del mismo como se define en el Sumario y las realizaciones (A) y (B) anteriores y los grupos contenidos en el mismo, en un grupo de compuestos R₂ es metilo.

Realización (E)

- 25 En una realización, el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéutica del mismo como se define en el Sumario y las realizaciones (A), (B) y (C) anteriores y las realizaciones contenidas en el mismo, es en donde R₄ es piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano o halo.

- 30 Dentro de los grupos de la realización (E), se entiende que el piridinilo está representado por la siguiente fórmula:

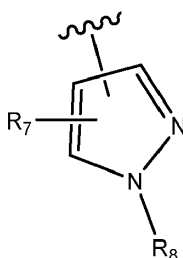


- 35 en donde uno de X₆ a X₈ es N y el uno o dos sustituyentes opcionales, R₇, se seleccionan independientemente entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano o halo y pueden estar en cualquier átomo de carbono. Dentro de los grupos de la realización (E), en otro grupo de compuestos X₆ está N. Dentro de los grupos de la realización (E), en otro grupo de compuestos X₇ está N. Dentro de los grupos de la realización (E), en otro grupo de compuestos X₈ es N.

Realización (F)

- 40 En una realización, el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéutica del mismo como se define en el Sumario y las realizaciones (A), (B) y (C) anteriores y las realizaciones contenidas en el mismo, es en donde R₄ es pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano o halo.

- 45 Dentro de los grupos de la realización (F), se entiende que el pirazolilo está representado por la siguiente fórmula:



- 50 en donde el pirazolilo R₄ puede estar unido por cualquier carbono del anillo y el uno o dos sustituyentes opcionales

son R_7 y R_8 en donde R_7 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , ciano o halo y puede estar en cualquier átomo de carbono y R_8 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

Realización (G)

En otra realización, el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéutica del mismo como se define en el Sumario y las realizaciones (A), (B), (C), (E) y (F) anteriores y los grupos contenidos en el mismo, en un grupo de compuestos, R_6 es hidrógeno.

Esquema sintético general

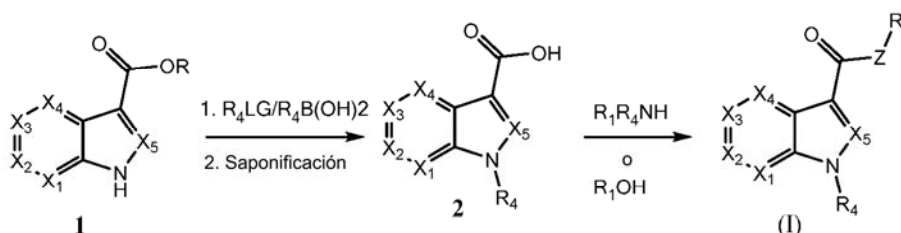
Los compuestos de esta invención pueden producirse mediante los métodos ilustrados en los esquemas de reacción mostrados más adelante y por otros métodos conocidos en la técnica.

Los materiales de partida y los reactivos utilizados en la preparación de estos compuestos están disponibles gracias a proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wisconsin), Bachem (Torrance, California), o Sigma (San Luis, Misuri) o se preparan mediante métodos que conocen los expertos en la materia, siguiendo los procedimientos explicados en referencias como *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, volúmenes 1-5 y suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); *Organic Reactions*, volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), *March's Advanced Organic Chemistry*, (John Wiley and Sons, 4ª edición) y *Larock's Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989). Estos esquemas son meramente ilustrativos de algunos métodos mediante los cuales pueden sintetizarse los compuestos de la presente invención, y pueden hacerse diversas modificaciones a estos esquemas que serán propuestas por los expertos en la materia, habiéndose referido a la presente divulgación. Los materiales de partida e intermedios y los productos finales de la reacción pueden aislarse y purificarse, si se desea, usando técnicas convencionales, incluyendo, pero no limitándose a la filtración, destilación, cristalización y cromatografía. Dichos materiales pueden caracterizarse usando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en el presente documento se realizan a presión atmosférica por encima de un intervalo de temperatura de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, más preferentemente de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $12\text{ }^{\circ}\text{C}$, y más preferentemente de aproximadamente la temperatura de la sala (o ambiente), por ejemplo, aproximadamente $20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse tal y como se ilustra a continuación en el esquema A.

Esquema A



en donde X_1 , X_2 , X_3 y X_4 son CH y $-X_5$ es CR_6 .

La etapa 1 implica la formación del enlace C-N entre R_4 y nitrógeno N-1 del compuesto de la fórmula 1, donde R es un grupo protector de ácido, tal como C_{1-6} alquilo. Los compuestos de la fórmula 1, R_4LG , donde LG es un grupo saliente, tal como un sulfonato o un halo, y $R_4B(OH)_2$, o un éster del mismo, están disponibles en el comercio o pueden prepararse mediante métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, el ácido 1H-indolo-3-carboxílico y su éster metílico están disponibles comercialmente.

La hidrólisis del grupo éster en condiciones acuosas básicas, proporciona el compuesto correspondiente de la fórmula 2. El compuesto 2 se convierte después en un compuesto de la fórmula (I), donde Z es NR_a u O o un derivado protegido con nitrógeno del mismo, formando un derivado de ácido activado del compuesto 2, seguido de la reacción con R_1R_aNH o R_1OH , donde R_1 es como se ha definido en el Sumario o un derivado protegido con nitrógeno del mismo. Por ejemplo, el derivado de ácido activado puede ser anhídrido mixto, tal como con una mezcla de TFAA y TFA en tolueno, o CDI o Boc_2O ; o haluro de ácido, tal como con cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo; o como habitualmente, utilizando reactivos de acoplamiento peptídico habituales, tales como HATU, en presencia de una base, tal como *N,N*-diisopropiletilamina, y un disolvente, tal como DMF. Cuando se usan derivados protegidos con nitrógeno de R_1R_aNH o R_1OH , la retirada del grupo protector proporciona el compuesto de Fórmula (I). Las aminas y alcoholes de la fórmula R_1R_aNH o R_1OH o derivado de nitrógeno protegido de la misma, están disponibles en el comercio o pueden prepararse mediante los métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, (1S,5R,6S)-4-oxa-1-azabicyclo[3.3.1]nonan-6-ol puede

prepararse según se describe en *Journal of Medicinal Chemistry*, 1993, 36, 683-689.

Como alternativa, el compuesto de la fórmula I puede sintetizarse acoplando en primer lugar el derivado ácido del compuesto 1 (R es H) con R_1R_aNH o R_1OH , tal y como se ha descrito anteriormente, seguido de la formación del enlace N-C, tal y como se describe en la etapa 1 del esquema A anterior.

Las descripciones detalladas de síntesis de compuestos de Fórmula (I) a través de los procedimientos anteriores, se proporcionan más adelante en los "Ejemplos de trabajo".

Utilidad

Se sabe que los receptores de 5-HT₃ se expresan en el sistema nervioso central, en regiones involucradas en el reflejo del vómito, en el procesamiento del dolor, en las capacidades intelectuales y en el control de la ansiedad, y juegan un papel en la patogénesis de enfermedades tales como emesis, migraña, drogadicción y trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos, tales como ansiedad y depresión (véase Hewlett *et al.*, 2003, *J. Clin. Psychiatry* 64, 1025-1030; Kelley *et al.*, 2003a, *Eur. J. Pharmacol.*, 461, 19-25; Haus *et al.*, 2000, *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* 113, 55-58; y Faris *et al.*, 2006, *J. of Affective Disorders* 92, 79-90), trastornos de la conducta alimentaria (Hammer *et al.*, 1990, *Am. J. Physiol.* 259, R627-R636, y Jiang & Gietzen, 1994, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 47, 59-63), esquizofrenia (véase Hermann *et al.*, 1996, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 225, 957-960; Sirota *et al.*, 2000, *Am. J. Pathol.* 157, 287-289; Adler *et al.*, 2005, *Am. J. Pathol.* 162, 386-388; Koike *et al.*, Levkovitz *et al.*, 2005, *Schizophr. Res.* 76, 67-72), disfunción cognitiva de la esquizofrenia (véase Zhang *et al.*, 2006, *Schizophr. Res.* 88, 102-110; Akhondzadeh *et al.*, 2009, *Schizophr. Res.* 107, 206-212), disfunción cognitiva asociada a la enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, demencia precoz y enfermedad de Alzheimer (véase Costall y Naylor, 2004, *CNS Neurol. Disord.* 3, 27-37), drogadicción (véase Johnson *et al.*, 2002, *Psycho-pharmacology (Berl)* 160, 408-413; Johnson, 2004, *CNS Drugs* 18, 1105-1118; Dawes *et al.*, 2005, *Addict. Behav.* 30, 1630-1637, Johnson, 2006, *Drug Alcohol Dependence* 84, 256-263), y dolor (véase Kayser *et al.*, 2007, *Pain* 130, 235; Glaum *et al.*, 1998, *Neurosci. Lett.* 95, 313-317; Schworer & Ramadori, 1993, *Clin. Investig.* 71, 659; Thompson y Lummis, 2007, *Exp. Opin. Ther. Targets*, 11, 527-540). Además, los receptores de 5-HT₃ se expresan en el tubo digestivo y, de esta manera, pueden jugar un papel importante en los trastornos digestivos, tales como la dispepsia, la enfermedad por reflujo gastroesofágico y el síndrome del colon irritable (véase Graeff, 1997, *Psychiatr. Clin. North. Am.* 20, 723; Thompson y Lummis, 2007, *Exp. Opin. Ther. Targets*, 11, 527-540; Barnes *et al.*, 2009, *Neuropharmacology* 56, 273). La expresión de la subunidad 5-HT_{3A} también se ha descubierto fuera de las neuronas en células inmunitarias, tales como los monocitos, condrocitos, linfocitos T, tejido sinovial y plaquetas (Fiebich *et al.*, 2004, *Scan. J. Rheumatol. Suppl.*, 9-11, Stratz *et al.*, 2008, *Thromb. Haemost.* 99, 784) y la de las subunidades 5-HT_{3A}, C-E, en la lámina propia, en el epitelio de la mucosa intestinal (Kapeller *et al.*, *J. Comp. Neuro.*, 2008; 509: 356-371), sugiriendo de esta manera que pueden estar relacionadas con enfermedades inmunitarias e inflamatorias como la aterosclerosis, tendomiopatías y fibromialgia.

Análisis

La actividad inhibidora de 5-HT₃ de los compuestos de la presente invención puede analizarse utilizando el ensayo *in vitro* y el ensayo *in vivo* descritos más adelante en el "Ejemplo Biológico" 1, 2 y 3.

Administración y composición farmacéutica

En general, los compuestos de la presente invención se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz mediante cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que tienen utilidades similares. Las cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de Fórmula (I) pueden oscilar de 0,01 a 75 mg al día por kg de peso corporal del paciente, que pueden administrarse en dosis únicas o múltiples. Preferentemente, el nivel de dosificación será de 0,01 a 10 mg/kg al día; más preferentemente de 0,5 a 5 mg/kg al día, o de 0,1-2 mg/kg/día. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen de 0,5 a 200 miligramos del principio activo, de 0,5, 1,0, 5,0, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150 o 200 miligramos del principio activo. La cantidad real del compuesto de esta invención, es decir, el principio activo, dependerá de numerosos factores, tales como la gravedad de la enfermedad que va a tratarse, la edad y estado de salud relativo del sujeto, la fuerza del compuesto utilizado, la vía y forma de administración, y otros factores. Aunque estas dosis se basan en un sujeto humano promedio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg, el facultativo podrá determinar la dosis apropiada para un paciente (por ejemplo, un lactante) cuyo peso no se encuentra en este intervalo de peso.

En general, los compuestos de esta invención se administrarán como composiciones farmacéuticas mediante una cualquiera de las siguientes vías: administración oral, sistémica (por ejemplo, transdérmica, intranasal o por supositorio), o parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa o subcutánea). La forma de administración preferida es oral, utilizando una pauta posológica diaria conveniente, que puede ajustarse de acuerdo con la intensidad del dolor. Las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles, o cualquier otra composición conveniente.

La elección de la formulación depende de varios factores, tales como el modo de administración del fármaco (por ejemplo, para la administración oral, se prefieren las formulaciones en forma de comprimidos, píldoras o cápsulas) y la biodisponibilidad de la sustancia farmacológica. Recientemente, las formulaciones farmacéuticas se han desarrollado especialmente para fármacos que muestran una mala biodisponibilidad, en función del principio de que la biodisponibilidad puede aumentar al aumentar el área de superficie, es decir, reduciendo el tamaño de las partículas. Por ejemplo, la patente estadounidense n.º 4.107.288 describe una formulación farmacéutica que tiene partículas de un tamaño que está en el intervalo de 10 a 1.000 nm, en la que el material activo está soportado sobre una matriz reticulada de macromoléculas. La patente estadounidense n.º 5.145.684 describe la producción de una formulación farmacéutica, en la que la sustancia farmacológica se pulveriza en nanopartículas (tamaño de partícula promedio de 400 nm) en presencia de un modificador de superficie y, después, se dispersa en un medio líquido para proporcionar una formulación farmacéutica que presente una biodisponibilidad notablemente alta.

En general, las composiciones comprenden un compuesto de fórmula (I), en combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes aceptables son no tóxicos, ayudan a la administración y no afectan negativamente al beneficio terapéutico del compuesto de la fórmula (I). Tal excipiente puede ser cualquier sólido, líquido, semisólido o, en caso de una composición en aerosol, un excipiente gaseoso que, en general, está disponible para los expertos en la materia.

Los excipientes farmacéuticos sólidos incluyen almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, creta, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, cloruro de sodio y leche desnatada en polvo. Los excipientes líquidos y semisólidos pueden seleccionarse de glicerol, propilenglicol, agua, etanol y varios aceites, incluidos aquellos de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, etc. Los transportadores líquidos preferidos, particularmente para soluciones inyectables, incluyen agua, solución salina, dextrosa acuosa y glicoles.

Para dispersar un compuesto de esta invención en forma de aerosol pueden utilizarse gases comprimidos. Los gases inertes adecuados para este fin son nitrógeno, dióxido de carbono, etc.

Otros excipientes farmacéuticamente adecuados y sus formulaciones se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, editado por E. W. Martin (Mack Publishing Company, 18ª edición, 1990).

El nivel del compuesto en una formulación puede variar dentro del intervalo total empleado por los expertos en la materia. Normalmente, la formulación contendrá, en una base de porcentaje en peso (% en peso), de 0,01-99,99 % en peso de un compuesto de fórmula (I) en función de la formulación total, siendo el resto uno o más excipientes farmacéuticos adecuados. Preferentemente, el compuesto está presente a un nivel de 1-80 % en peso.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con uno o más de otros fármacos en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la presente invención u otros fármacos pueden ser útiles, donde la combinación de los fármacos juntos es más segura o más eficaz que cualquiera de los fármacos por sí solo. Por lo tanto, dicho(s) otro(s) fármaco(s) puede(n) administrarse a través de una vía y en una cantidad habitualmente utilizadas, de manera simultánea o secuencial con el compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se utiliza al mismo tiempo con uno o más de otros fármacos, puede utilizarse una composición farmacéutica en forma de dosis unitaria que contenga dichos otros fármacos y el compuesto de la presente invención. Sin embargo, la terapia combinada también puede incluir terapias en las que el compuesto de la presente invención y uno o más de otros fármacos se administren con pautas superpuestas diferentes. También se contempla, que cuando se usan en combinación con uno o más de otros principios activos, los compuestos de la presente invención y los otros principios activos pueden utilizarse en dosis más bajas que cuando cada uno se usa de manera individual.

Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención también incluyen aquellas que contienen uno o más de otros principios activos, además del compuesto de la presente invención.

Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto de la presente invención no solo con otro principio activo, sino también con dos o más de otros principios activos. De forma análoga, compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con otros fármacos que se usan para la prevención, el tratamiento, el control, el alivio o la reducción del riesgo de las enfermedades o afecciones para las que son útiles compuestos de la presente invención. Por lo tanto, dichos otros fármacos pueden administrarse a través de una vía y en una cantidad habitualmente utilizadas, de manera simultánea o secuencial con un compuesto de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención también incluyen aquellas que también contienen uno o más de otros principios activos, además del compuesto de la presente invención. La relación de peso del compuesto de la presente invención con respecto al segundo principio activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada principio. Generalmente, se usará una dosis eficaz de cada uno de ellos.

En una realización, el compuesto de la presente invención puede administrarse en combinación con agentes anti-Alzheimer, inhibidores de la beta-secretasa, inhibidores de la gamma-secretasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa, AINE, incluyendo el ibuprofeno, la vitamina E y anticuerpos antiamiloides. En otra realización, el compuesto de la

presente invención puede administrarse en combinación con sedantes, somníferos, ansiolíticos, antipsicóticos, agentes antiansiedad, ciclopironas, imidazopiridinas, pirazolopirimidinas, tranquilizantes leves, agonistas y antagonistas de melatonina, agentes melatónicos, benzodiazepinas, barbitúricos, agonistas de mGlu2/3, antagonistas de 5HT-2, antagonistas de PDE10, inhibidores de GlyT1, tales como: adinazolam, alobarbitol, alonimida, alprazolam, amisulprida, amitriptilina, amobarbital, amoxapina, aripiprazol, bentazepam, benzoctamina, brotizolam, bupropión, buspirona, butabarbital, butalbital, capurida, carbocloral, cloralbetaina, hidrato de cloral, clomipramina, clonazepam, cloperidona, clorazepato, clordiazepóxido, clorato, clorpromazina, clozapina, ciprazepam, desipramina, dexclamol, diazepam, dicloralfenazona, divalproex, difenhidramina, doxepina, estazolam, etclorvinol, etomidato, fenobam, flunitrazepam, flupentixol, flufenazina, flurazepam, fluvoxamina, fluoxetina, fosazepam, glutetimida, halazepam, haloperidol, hidroxizina, imipramina, litio, lorazepam, lormetazepam, maprotilina, meclocualona, melatonina, mefobarbital, meprobamato, metacualona, midaflur, midazolam, nefazodona, nisobamato, nitrazepam, nortriptilina, olanzapina, oxazepam, paraldehído, paroxetina, pentobarbital, perlapina, perfenazina, fenelzina, fenobarbital, prazepam, prometazina, propofol, protriptilina, quazepam, quetiapina, reclazepam, risperidona, roletamida, secobarbital, sertralina, suproclona, temazepam, tioridazina, tiotixeno, tracazolam, tanilcipromina, trazodona, triazolam, trepíam, tricetamida, triclofós, trifluoperazina, trimetozina, trimipramina, uldazepam, venlafaxina, zaleplón, ziprasidona, zolazepam, zolpidem, [4-(3-fluoro-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-il][5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]metanona (RG1678), los inhibidores de GlyT1 divulgados en la patente estadounidense 7538114, Tabla 1 en la columna 14, y sales de los mismos, y combinaciones de los mismos.

En otra realización, el compuesto de la presente invención puede administrarse en combinación con levodopa (con o sin un inhibidor selectivo de la descarboxilasa extracerebral, tal como carbidopa o benserazida), anticolinérgicos, tales como biperideno (opcionalmente como su clorhidrato o lactato de sodio) y clorhidrato de trihexifenidilo (benzexol), inhibidores de la COMT, tales como entacapona, inhibidores de la MAO-B, antioxidantes, antagonistas de receptores de adenosina A2a, agonistas colinérgicos, antagonistas de receptores de NMDA, antagonistas de receptores de serotonina y agonistas de receptores de dopamina, tales como alantemol, bromocriptina, fenoldopam, lisurida, naxagolida, pergolida y pramipexol. Se apreciará que el agonista de la dopamina puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, bromhidrato de alantemol, mesilato de bromocriptina, mesilato de fenoldopam, clorhidrato de naxagolida y mesilato de pergolida. La lisurida y el pramipexol se utilizan habitualmente en forma no salina.

En otra realización, el compuesto de la presente invención puede administrarse en combinación con un compuesto de las clases de fenotiazina, tioxanteno, dibenzazepina heterocíclica, butirofenona, difenilbutilpiperidina e indolona del agente neuroléptico. Entre los ejemplos adecuados de fenotiazinas se incluyen la clorpromazina, mesoridazina, tioridazina, acetofenazina, flufenazina, perfenazina y trifluoperazina. Entre los ejemplos adecuados de tioxantenos se incluyen el clorprotixeno y el tiotixeno. Un ejemplo de una dibenzazepina es la clozapina. Un ejemplo de una butirofenona es el haloperidol. Un ejemplo de una difenilbutilpiperidina es la pimozida. Un ejemplo de una indolona es la molindolona. Otros agentes neurolépticos incluyen la loxapina, sulpirida y risperidona. Se apreciará que cuando los agentes neurolépticos se utilizan en combinación con el compuesto en cuestión, pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, clorhidrato de clorpromazina, besilato de mesoridazina, clorhidrato de tioridazina, maleato de acetofenazina, clorhidrato de flufenazina, enantato de flufenazina, decanoato de flufenazina, clorhidrato de trifluoperazina, clorhidrato de tiotixeno, decanoato de haloperidol, succinato de loxapina y clorhidrato de molindona. perfenazina, clorprotixeno, clozapina, haloperidol, pimozida y risperidona, que se utilizan normalmente en forma no salina. Por tanto, el compuesto de la presente invención puede administrarse en combinación con acetofenazina, alantemol, aripiprazol, amisulprida, benzexol, bromocriptina, biperideno, clorpromazina, clorprotixeno, clozapina, diazepam, fenoldopam, flufenazina, haloperidol, levodopa, levodopa con benserazida, levodopa con carbidopa, lisurida, loxapina, mesoridazina, molindolona, naxagolida, olanzapina, pergolida, perfenazina, pimozida, pramipexol, quetiapina, risperidona, sulpirida, tetrabenazina, trihexifenidilo, tioridazina, tiotixeno, trifluoperazina o ziprasidona.

En otra realización, el compuesto de la presente invención puede administrarse en combinación con un agente antidepresivo o ansiolítico, incluyendo los inhibidores de la recaptación de norepinefrina (que incluyen los tricíclicos de amina terciaria y los tricíclicos de amina secundaria), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa (IRMA), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF, *corticotropin releasing factor*), antagonistas de adrenoreceptores, antagonistas del receptor de neuroquinina-1, antidepresivos atípicos, benzodiazepinas, agonistas o antagonistas de 5-HTA, especialmente agonistas parciales de 5-HTA y antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF). Entre los agentes específicos se incluyen: amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina y trimipramina; amoxapina, desipramina, maprotilina, nortriptilina y protriptilina; fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina; isocarboxazida, fenelzina, tranilcipromina y selegilina; moclobemida, venlafaxina; duloxetine; aprepitant; bupropión, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina; alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam y prazepam; buspirona, flexinosán, gepirona e ipsapirona, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Ejemplos

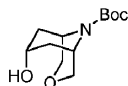
Las siguientes preparaciones de compuestos de Fórmula (I) se proporcionan para permitir a los expertos en la materia

comprender y practicar la presente invención con mayor claridad.

Procedimientos sintéticos

Referencia 1

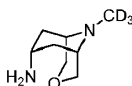
Síntesis de 7-hidroxi-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de (1R,5S,7S)-*tert*-butilo



Se añadió en porciones borohidruro de sodio (259 mg, 6,84 mmol) a una solución de 7-oxo-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de (1R,5S)-*tert*-butilo (550 mg, 2,279 mmol) en MeOH (4559 μ l) a 0 °C. Después de 5 min, la mezcla de reacción se dejó calentar a TA, después se agitó durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida, se disolvió en EtOAc y se lavó con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, que se usó sin purificación adicional.

Referencia 2

Síntesis de (1R,5S,7S)-9-metil-d₃-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-amina



Etapas 1: (1R,5S)-9-Metil-d₃-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona

A una solución de hidrato de dihidrogenofosfato de sodio (22,30 g, 162 mmol) y ácido 2-hidroxipropano-1,2,3-tricarboxílico (4,90 g, 25,5 mmol) en agua (Volumen: 506 ml) se le añadió a su vez cloruro de hidrógeno de metil-d₃-amina (5 g, 70,9 mmol) y ácido 3-oxopentanoico (11,91 g, 82 mmol). El pH se ajustó a 4,6 con una solución acuosa al 10 % de NaOH. Una solución de 2,2'-oxodiacetaldehído (3,62 g, 35,4 mmol) en 8 ml de MeOH se añadió a TA y la mezcla resultante se agitó a TA durante 3 días. Se usó NaOH acuoso al 10 % para basificar la solución de reacción y se extrajo con DCM (100 ml). La purificación con cromatografía en columna (SiO₂; DCM/MeOH) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Etapas 2: (1R,5S)-9-metil-d₃-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona oxima

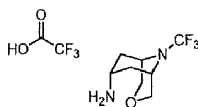
Una solución de (1R,5S)-9-metil-d₃-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona (1,65 g, 10,43 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (0,761 g, 10,95 mmol) y piridina (0,843 ml, 10,43 mmol) en EtOH (Volumen: 52,1 ml) se calentó a 75 °C durante 3 h. Después de añadirse 0,2 ml de trietilamina a la solución de reacción, el disolvente se retiró. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂; DCM/MeOH) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Etapas 3: (1R,5S,7S)-9-metil-d₃-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-amina

Se añadió gota a gota ácido sulfúrico (1,108 ml, 20,78 mmol) durante 15 min a una solución bien agitada de hidruro de litio y aluminio (III) (1,0 M en THF, 41,6 ml, 41,6 mmol) en THF (Volumen: 41,6 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante otra hora a 0 °C y después se añadió en porciones (1R,5S)-9-metil-d₃-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona oxima (1,8 g, 10,39 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo (80 °C) durante 1,5 h. A una mezcla de reacción bien agitada, posteriormente se le añadieron 1,58 ml de agua, 2,37 ml de NaOH 10 M y 3,95 ml de agua a 0 °C. La suspensión resultante se filtró a través de una capa de Celite y se lavó con THF. La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido que se usó sin purificación adicional.

Referencia 3

Síntesis de 2,2,2-trifluoroacetato de (1R,5S,7S)-9-(trifluorometil)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-amina



Etapa 1: (1R,5S,7S)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ilcarbamato de bencilo

Se añadió cloroformiato de bencilo (330 µl, 2,319 mmol) a una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de 7-amino-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de (1R,5S,7S)-*tert*-butilo (751,3 mg, 2,108 mmol) y trietilamina (619 µl, 4,43 mmol) en DCM (10 ml) a TA. Después de 14 h, se añadió ácido trifluoroacético (2,4 ml, 31,6 mmol) a la mezcla de reacción. Después de 15 min, la mezcla se concentró, se disolvió con DMF, se filtró y se purificó por HPLC seguido de neutralización (K₂CO₃) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

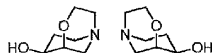
Etapa 2: ((1R,5S,7S)-9-(trifluorometil)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)carbamato de bencilo

Una solución de (1R,5S,7S)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ilcarbamato de bencilo (27 mg, 0,098 mmol) y dibromodifluorometano (18,06 µl, 0,195 mmol) en DMSO (489 µl) se trató con tetraquis(dimetilamino)etileno (50,1 µl, 0,215 mmol), gota a gota a 0 °C. La mezcla se calentó lentamente a TA durante una noche, después se vertió en una mezcla 1:1 de NaHCO₃/Na₂S₂O₃ y se extrajo dos veces con Et₂O. Los extractos combinados se concentraron y se purificaron por TLC prep. para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 3: 2,2,2-Trifluoroacetato de ((1R,5S,7S)-9-(trifluorometil)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-amina

En un vial que contenía ((1R,5S,7S)-9-(trifluorometil)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)carbamato de bencilo (10 mg, 0,029 mmol), paladio sobre carbono (10 % en peso, 1,020 mg, 9,58 µmol) y TFA (4,47 µl, 0,058 mmol) en MeOH (Volumen: 145 µl) se purgó con gas hidrógeno y se dejó a una atmósfera de H₂ de 1 atm durante 2 h. La filtración a través de una capa de Celite/MgSO₄ (1:1) seguido de concentración, dio el compuesto del título en forma de una película incolora, que se usó sin purificación adicional.

Referencia 4

Síntesis de (1S,5R,6S)-4-oxa-1-azabicyclo[3.3.1]nonan-6-ol; (1R,5S,6R)-4-oxa-1-azabicyclo[3.3.1]nonan-6-olEtapa 1: 4-(3-Etoxi-3-oxopropil)morfolin-2-carboxilato de etilo

Una mezcla de morfolin-2-carboxilato de etilo (3 g, 18,85 mmol) y acrilato de etilo (5 ml, 18,85 mmol) se calentó a 100 °C durante 14 h. La reacción se enfrió a TA después se diluyó con Et₂O y se extrajo con HCl 3 M acuoso. Las capas acuosas combinadas se basificaron mediante K₂CO₃ sólido y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido, que se usó sin purificación adicional.

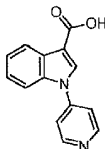
Etapa 2: (1S,5R)-4-Oxa-1-azabicyclo[3.3.1]nonan-6-ona (1R,5S)-4-Oxa-1-azabicyclo[3.3.1]nonan-6-ona

Una solución de 4-(3-etoxi-3-oxopropil)morfolin-2-carboxilato de etilo (3,07 g, 11,84 mmol) en tolueno (8 ml) se añadió a una suspensión de 2-metilpropan-2-olato de potasio (3,65 g, 32,6 mmol) en tolueno (39,5 ml) a 120 °C. Después de agitarse a 120 °C durante 3 h, la mezcla de reacción se enfrió a TA y se extrajo con agua (20 ml). La capa acuosa se trató con HCl conc. (20 ml, 240 mmol), después se calentó a 110 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, después se concentró a presión reducida. El sólido resultante se recogió en K₂CO₃ ac. saturado y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar los compuestos del título en forma de un aceite de color pardo, que se usó sin purificación adicional.

Etapa 3: (1S,5R,6S)-4-Oxa-1-azabicyclo[3.3.1]nonan-6-ol; (1R,5S,6R)-4-Oxa-1-azabicyclo[3.3.1]nonan-6-ol

Se añadió borohidruro de sodio (53,6 mg, 1,417 mmol) a una solución de (1S,5R)-4-oxa-1-azabicyclo[3.3.1]nonan-6-ona y (1R,5S)-4-oxa-1-azabicyclo[3.3.1]nonan-6-ona (100 mg, 0,708 mmol) en MeOH (3542 µl) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min, después se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar los compuestos del título en forma de un aceite de color amarillo, que se usó sin purificación adicional.

Referencia 5

Síntesis de ácido 1-(piridin-4-il)-1H-indolo-3-carboxílico

Etapla 1: 1-(Piridin-4-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo

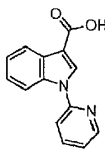
A un vial que contenía 1H-indolo-3-carboxilato de metilo (402 mg, 2,297 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (847 mg, 6,89 mmol), acetato de cobre (II) (542 mg, 2,99 mmol), tamices moleculares de 4 Å (4 g) y 1,10-fenantrolino (828 mg, 4,59 mmol) se le añadieron DCM (9 ml) y trietilamina (0,320 ml, 2,297 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 4 días, después se filtraron a través de una capa de Celite (lavado con MeOH). La evaporación y la purificación por HPLC (después de la dilución con DMF y la filtración) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

Etapla 2: Ácido 1-(piridin-4-il)-1H-indolo-3-carboxílico

A una solución de 1-(piridin-4-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo (92 mg, 0,365 mmol) en agua (365 µl) y MeOH (365 µl) se le añadió KOH (102 mg, 1,823 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 1 h, después el MeOH se retiró a presión reducida. La capa acuosa residual se neutralizó con HCl 1 M (pH = 6-7), después se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo, que se usó sin purificación adicional.

Procediendo como se ha descrito anteriormente, se preparó ácido 1-(piridin-3-il)-1H-indolo-3-carboxílico.

Referencia 6

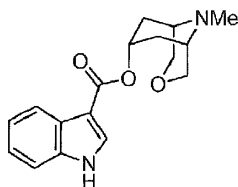
Síntesis de ácido 1-(piridin-2-il)-1H-indolo-3-carboxílicoEtapla 1: 1-(Piridin-2-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo

Se añadió hidruro de sodio (45,7 mg, 1,142 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) a una solución de 1H-indolo-3-carboxilato de metilo (200 mg, 1,142 mmol) en DMF (2283 µl) a TA. Después de 30 min, se añadió 2-fluoropiridina (99 µl, 1,142 mmol) a la mezcla y la suspensión resultante se calentó a 120 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Etapla 2: Ácido 1-(piridin-2-il)-1H-indolo-3-carboxílico

El compuesto del título se sintetizó utilizando condiciones similares como las descritas en la Referencia 5, Etapa 2.

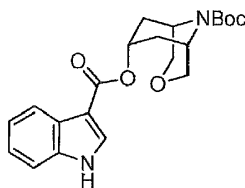
Referencia 7

Síntesis de 1H-indolo-3-carboxilato de (1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ilo

Se añadió TFAA (219 µl, 1,551 mmol), y después TFA (1293 µl), a una solución de ácido 1H-indol-3-carboxílico (250 mg, 1,551 mmol) en PhMe (5171 µl). La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se añadió (1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ol (203 mg, 1,293 mmol) disponible en el comercio. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora, y después se vertió en NaHCO₃ (ac.) y se agitó hasta un pH=7 y se detuvo el burbujeo. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se secó sobre MgSO₄. La purificación mediante ISCO (0-20 % MeOH/DCM) produjo el compuesto del título con forma de sólido rosa.

Referencia 8

Síntesis de 7-((1H-indolo-3-carbonil)oxi)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de (1R,5S,7S)-terc-butilo



Etapas 1: (1R,5S,7S)-9-bencil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ol

Se añadió borohidruro de sodio (24,54 g, 649 mmol) en porciones durante 30 min a una suspensión de (1R,5S)-9-bencil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona (50 g, 216 mmol) en MeOH (540 ml) y THF (540 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar gradualmente a TA durante 1 h. Después de una hora adicional a TA, la mezcla se concentró y el residuo de color blanco se repartió entre acetato de etilo y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, que se usó sin purificación adicional.

Etapas 2: (1R,5S,7S)-9-bencil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ol

Posteriormente, se añadieron 2,2,2-anhidrido trifluoroacético (34,5 ml, 244 mmol) y TFA (123 ml) a una solución de ácido 1H-indolo-3-carboxílico (39,4 g, 244 mmol) en tolueno (987 ml) a TA. Después de 30 min, se añadió (1R,5S,7S)-9-bencil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ol (51,8 g, 222 mmol) a la mezcla en una porción a TA. Después de 2 h, la mezcla se concentró a presión reducida hasta la mitad del volumen original. Después, se añadieron 800 ml de Na₂CO₃ (ac.) al 10 %. La mezcla se concentró a presión reducida hasta que se retiró la mayoría del disolvente orgánico. El producto se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido residual de color púrpura oscuro se trituró con Et₂O/EtOAc (4:1) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco rosa.

Etapas 3: 1H-indolo-3-carboxilato de (1R,5S,7S)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ilo, sal de cloruro de hidrógeno

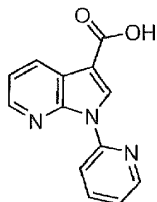
Una suspensión de 1H-indolo-3-carboxilato de (1R,5S,7S)-9-bencil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ilo (2 g, 5,31 mmol) y paladio sobre carbono (200 mg, 1,879 mmol, 10 % en peso) en EtOH (4,43 ml), THF (4,43 ml) y HCl 3 N (4,43 ml) se agitó a TA en una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 14 h. Después, la mezcla se filtró a través de una capa de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa, que se usó sin purificación adicional.

Etapas 4: 7-((1H-indolo-3-carbonil)oxi)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de (1R,5S,7S)-terc-butilo

Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,275 g, 5,84 mmol) en una porción a una suspensión de clorhidrato de 1H-indolo-3-carboxilato de (1R,5S,7S)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ilo (1,714 g, 5,31 mmol) y trietilamina (1,628 ml, 11,68 mmol) en THF (26,6 ml) a TA. Después de 1 h, la mezcla se repartió entre NH₄Cl sat. (ac.) y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo pálido, que se usó sin purificación adicional.

Referencia 9

Síntesis de ácido 1-(piridin-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carboxílico



Etapas 1: 1-(piridin-2-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carboxilato de metilo

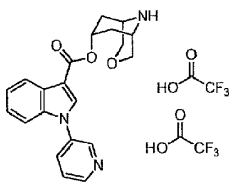
Se añadió hidruro de sodio (22,70 mg, 0,568 mmol, suspensión al 60 % en aceite mineral) a una solución de 1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,568 mmol) en DMF (1419 µl) a TA. Después de 10 min, se añadió 2-fluoropiridina (48,8 µl, 0,568 mmol) a la mezcla y la mezcla se calentó a 100 °C durante 14 h. Después de enfriarse a TA, la mezcla de reacción se purificó directamente por HPLC seguido de neutralización (NaHCO₃ ac.) para proporcionar el compuesto del título en forma de una película incolora.

Etapla 2: ácido 1-(piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxílico

Se añadió hidróxido de potasio (11,30 mg, 0,201 mmol) a una solución de 1-(piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxilato de metilo (10,2 mg, 0,040 mmol) en MeOH (67,1 µl) y agua (67,1 µl) a TA. La mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h. La capa orgánica se extrajo en acetato de etilo después de acidificarse la mezcla con ácido cítrico 0,5 N. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, que se usó sin purificación adicional.

Los siguientes ácidos carboxílicos se prepararon mediante un procedimiento similar: ácido 5-fluoro-1-(piridin-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxílico y ácido 1-(piridin-2-il)-1H-indazol-3-carboxílico.

Ejemplo 1

Síntesis de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 1-(piridin-3-il)-1H-indolo-3-carboxilato de (1R,5S,7S)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-iloEtapla 1: 7-((1-(piridin-3-il)-1H-indolo-3-carbonil)oxi)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de (1R,5S,7S)-terc-butilo

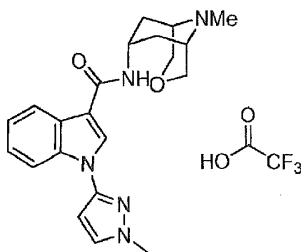
Se añadió yoduro de cobre (I) (21,99 mg, 0,115 mmol) a una suspensión de 7-((1H-indolo-3-carbonil)oxi)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de (1R,5S,7S)-terc-butilo (163,6 mg, 0,423 mmol), 3-bromopiridina (37,1 µl, 0,385 mmol), *trans*-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (36,9 µl, 0,231 mmol) y fosfato potásico (172 mg, 0,808 mmol) en tolueno (Volumen: 770 µl) a TA. La mezcla se calentó a 110 °C durante 14 h. Después, la mezcla se concentró y directamente se purificó por cromatografía en columna (SiO₂: EA/hex) para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo.

Etapla 2 bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 1-(piridin-3-il)-1H-indolo-3-carboxilato de (1R,5S,7S)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ilo

Se añadió TFA (Volumen: 356 µl, Relación: 1,000) a una solución de 7-((1-(piridin-3-il)-1H-indolo-3-carbonil)oxi)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de (1R,5S,7S)-terc-butilo (164,8 mg, 0,356 mmol) en DCM (Volumen: 356 µl, Relación: 1,000) a ta. Después de 15 min, la mezcla se diluyó con DMF, se filtró y se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. EM (IEN, ion pos.) m/z: 364,2 (M+1).

Los siguientes compuestos se prepararon mediante un procedimiento similar, en donde el grupo Boc se retiró, ya sea con TFA o HCl: 1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-3-carboxilato de (1R,5S,7S)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ilo, sal del ácido 2,2,2-trifluoroacético; 1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1H-indolo-3-carboxilato de (1R,5S,7S)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ilo, sal del ácido 2,2,2-trifluoroacético; y 1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-indolo-3-carboxilato de (1R,5S,7S)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ilo, sal del ácido 2,2,2-trifluoroacético.

Ejemplo 2

Síntesis de 1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-N-((1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1H-indolo-3-carboxamida, sal del ácido 2,2,2-trifluoroacético

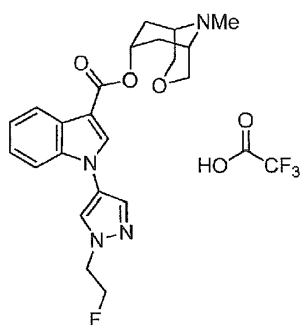
A una mezcla de clorhidrato del ácido 1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1H-indolo-3-carboxílico (25 mg, 0,090 mmol) en DMF (Volumen: 900 µl) se le añadieron HATU (37,7 mg, 0,099 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (79 µl,

0,450 mmol). Después de que la mezcla de reacción se agitara a ta durante 15 min, se añadió 2,2,2-trifluoroacetato de (1*R*,5*S*,7*S*)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-amina (29,2 mg, 0,108 mmol) y la agitación se continuó durante 2 h. La purificación por HPLC dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN, ion pos.) *m/z*: 380,25 (M+1)

Los siguientes compuestos se prepararon mediante un procedimiento similar, ya sea con ácidos carboxílicos disponibles comercialmente o los sintetizados de acuerdo con los procedimientos del compuesto de referencia: 1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((1*R*,5*S*,7*S*)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1*H*-indolo-3-carboxamida, 1-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-((1*R*,5*S*,7*S*)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1*H*-indolo-3-carboxamida, sal del ácido 2,2,2-trifluoroacético; y 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(1-bencil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((1*R*,5*S*,7*S*)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1*H*-indolo-3-carboxamida.

Ejemplo 3

Síntesis de 1-(1-(2-fluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indolo-3-carboxilato de (1*R*,5*S*,7*S*)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ilo, sal del ácido 2,2,2-trifluoroacético



Etapas 1: 4-bromo-1-(2-fluoroetil)-1*H*-pirazol

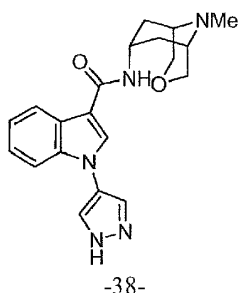
Se añadió hidruro de sodio (24,22 mg, 0,606 mmol, suspensión al 60 % en aceite mineral) a una solución de 4-bromo-1*H*-pirazol (89 mg, 0,606 mmol) en DMF (3028 μ l) a TA. Después de 15 min, se añadió 1-bromo-2-fluoroetano (100 mg, 0,787 mmol) a la mezcla. Después de 30 min, la mezcla se diluyó con DMF y se purificó por HPLC, seguido de neutralización (K_2CO_3), para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapas 2: 1-(1-(2-fluoroetil)-1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indolo-3-carboxilato de (1*R*,5*S*,7*S*)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ilo, sal del ácido 2,2,2-trifluoroacético

Una mezcla de 1*H*-indolo-3-carboxilato de (1*R*,5*S*,7*S*)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ilo (50 mg, 0,166 mmol), 4-bromo-1-(2-fluoroetil)-1*H*-pirazol (35,3 mg, 0,183 mmol), yoduro de cobre (I) (9,51 mg, 0,050 mmol), *N*1,*N*1-dimetiletano-1,2-diamina (8,80 mg, 0,100 mmol) y fosfato potásico (74,2 mg, 0,350 mmol) en tolueno (333 μ l) se calentó a 120 °C durante 5 h. La purificación por HPLC dio el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo claro. EM (IEN, ion pos.) *m/z*: 413,30 (M+1).

Ejemplo 4

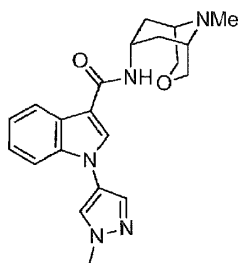
Síntesis de *N*-((1*R*,5*S*,7*S*)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-indolo-3-carboxamida, sal del ácido 2,2,2-trifluoroacético



Una mezcla de 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(1-bencil-1*H*-pirazol-4-il)-*N*-((1*R*,5*S*,7*S*)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1*H*-indolo-3-carboxamida (85 mg, 0,149 mmol) y Pd al 10 %-C (120 mg) en MeOH (1,0 ml) se agitó a TA en H_2 durante 2 días. La filtración y la concentración proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN, ion pos.) *m/z*: 366,20 (M+1).

Ejemplo 5

Síntesis de 1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1H-indolo-3-carboxamida, sal del ácido 2,2,2-trifluoroacético



Etapa 1: 1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-3-carboxilato de metilo, TFA

En un tubo sellado se añadieron yoduro de cobre (I) (65,2 mg, 0,342 mmol), 1H-indol-3-carboxilato de metilo (200 mg, 1,142 mmol) y fosfato de potasio (509 mg, 2,397 mmol), y después, el recipiente de reacción se evacuó y purgó con nitrógeno (3 x). A continuación, se añadieron 4-bromo-1-metil-1H-pirazol (184 mg, 1,142 mmol) y (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (109 µl, 0,685 mmol), y después tolueno (1142 µl). El tubo de reacción se evacuó y purgó con nitrógeno, y después se selló y calentó a 110 °C durante 24 horas. La purificación mediante HPLC produjo el compuesto del título con forma de aceite incoloro.

Etapa 2: clorhidrato de ácido 1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-carboxílico

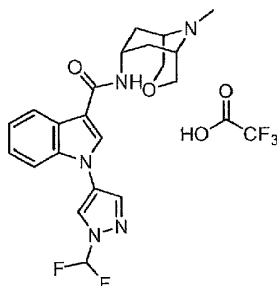
A una solución de 1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1 H-indol-3-carboxilato de metilo, TFA (3,5 mg, 9,48 µmol) en MeOH (95 µl), se añadió una solución de KOH (ac.) (33,2 µl, 0,066 mmol, 2 M). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche, después se acidificó con HCl 1 N. El disolvente se evaporó a presión reducida y el resto se secó al vacío durante la noche. El compuesto del título se utilizó sin purificación adicional.

Etapa 3: sal de ácido 1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1H-indol-3-carboxamida, 2,2,2-trifluoroacético

A una mezcla de clorhidrato de ácido 1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-carboxílico (2,6 mg, 9,36 µmol) en DMF (187 µl) se añadieron HATU (4,27 mg, 0,011 mmol) y DIPEA (8,18 µl, 0,047 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 minutos, se añadió (1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-amina, TFA (3,04 mg, 0,011 mmol) y se continuó agitando durante 2 horas. La purificación mediante HPLC proporcionó el compuesto del título en forma de sólido blanco. EM (IEN, ion pos.) m/z: 380,30 (M+1).

Ejemplo 6

1-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-((1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1H-indolo-3-carboxamida, sal del ácido 2,2,2-trifluoroacético



Etapa 1: 1-(1-(bromodifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-((1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1H-indolo-3-carboxamida, sal del ácido 2,2,2-trifluoroacético

A una solución de N-((1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1-(1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-3-carboxamida, sal del ácido 2,2,2-trifluoroacético (30 mg, 0,063 mmol) en DMF (Volumen: 626 µl) a 0 °C, se le añadieron hidruro de sodio (7,51 mg, 0,188 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (0,202 mg, 0,626 µmol). Después de que la solución resultante se agitase durante 1 h, se añadió una solución de dibromodifluorometano (5,78 µl, 0,063 mmol) en 0,1 ml de DMF. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta una TA durante 2 h y se agitó

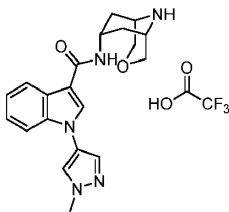
a TA durante 2 h. La purificación por HPLC proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Etapla 2: 1-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-((1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1H-indolo-3-carboxamida, sal del ácido 2,2,2-trifluoroacético

Una solución de 1-(1-(bromodifluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-((1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1H-indolo-3-carboxamida, sal del ácido 2,2,2-trifluoroacético (4 mg, 6,58 μ mol) y TBAF (3,44 mg, 0,013 mmol) en sulfolano (Volumen: 32,9 μ l) se calentó lentamente a 170-180 °C. La purificación por HPLC proporcionó el compuesto del título en forma de una película sólida de color blanco. EM (IEN, ion pos.) m/z: 416,30 (M+1).

Ejemplo 7

N-((1R,5S,7S)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-3-carboxamida, sal del ácido 2,2,2-trifluoroacético



Etapla 1: (1R,5S,7S)-7-(1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-3-carboxamido)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de terc-butilo

A una solución de clorhidrato del ácido 1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-3-carboxílico (25 mg, 0,090 mmol) y HATU (37,7 mg, 0,099 mmol) en DMF (Volumen: 450 μ l) se le añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (62,9 μ l, 0,360 mmol). Después de que la solución de reacción se agitase a TA durante 15 min, se añadió 7-amino-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de (1R,5S,7S)-terc-butilo (24,00 mg, 0,099 mmol). La agitación se continuó durante 1 h. La purificación por HPLC seguido de purificación por ISCO (MeOH al 0-20 % en DCM) dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Etapla 2: N-((1R,5S,7S)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-3-carboxamida, sal del ácido 2,2,2-trifluoroacético

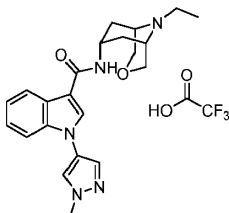
Una solución de (1R,5S,7S)-7-(1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-3-carboxamido)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de terc-butilo (18,1 mg, 0,039 mmol) en TFA (Volumen: 194 μ l, Relación: 1) y DCM (Volumen: 194 μ l, Relación: 1) se agitó a TA durante 1 h. La retirada del disolvente dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN, ion pos.) m/z: 366,25 (M+1).

El siguiente compuesto se preparó mediante un procedimiento similar:

N-((1R,5S,7S)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1-(piridin-3-il)-1H-indolo-3-carboxamida.

Ejemplo 8 (ejemplo comparativo)

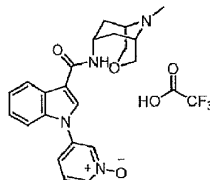
N-((1R,5S,7S)-9-etil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-3-carboxamida, sal del ácido 2,2,2-trifluoroacético



Una mezcla de N-((1R,5S,7S)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1-(1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-3-carboxamida, sal del ácido 2,2,2-trifluoroacético (12 mg, 0,025 mmol), trietilamina (5,13 μ l, 0,038 mmol) y acetaldehído (2,120 μ l, 0,038 mmol) en DCE (Volumen: 250 μ l) se agitó durante 10 min a TA. Después, se añadió triacetoxihidrobórato de sodio (10,61 mg, 0,050 mmol) a TA. La mezcla se agitó durante 16 h y se inactivó con unas gotas de agua. La purificación por HPLC proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN, ion pos.) m/z: 394,35 (M+1).

Ejemplo 9

1-óxido de 3-(3-(((1*R*,5*S*,7*S*)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)carbamoil)-1*H*-indol-1-il)piridina, sal del ácido 2,2,2-trifluoroacético



Una mezcla de N-((1*R*,5*S*,7*S*)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1-(piridin-3-il)-1*H*-indolo-3-carboxamida (20 mg, 0,053 mmol) y ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (10,08 mg, 0,058 mmol) en DCM (Volumen: 0,8 ml) se agitó a TA durante 2 h. La purificación por HPLC dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN, ion pos.) *m/z*: 393,30 (M+1).

Ejemplos biológicos

Ejemplo biológico 1

Ensayo *in vitro* de inhibición de la actividad del flujo de Ca de 5-HT3

La actividad del antagonista de 5-HT3 de los compuestos de la invención se determinó midiendo la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad del flujo de calcio del receptor 3HT3a expresado en células HEK-293T. Las células HEK-293T se transfectaron con la construcción de la expresión de 5-HT3a utilizando Xtreme Gene 9 (Roche) en placas tratadas con cultivo tisular 150 mm e incubadas durante 24 horas a 37 °C. Después, las células se dividieron y sembraron en placas a una densidad de 60 K/células/pocillo en placas negras de 96 pocillos, recubiertas con polilisina y con fondo transparente (BD BioSciences) y se incubaron durante la noche a 37 °C. El medio de crecimiento se retiró y las células se cargaron con 200 µl de colorante indicador de calcio en HBSS, que contenía HEPES 20 mM (kit de ensayo Calcium 5, Molecular Devices) y se incubó durante 1 hora a 37 °C. Mientras las células se estaban incubando, se crearon placas de adición de antagonistas 10X y de agonista/antagonista. Para la placa de antagonistas 10X: se crearon diluciones en serie semilogarítmicas (intervalo de concentración final de 10⁻⁷ a 10⁻¹⁰, siendo el pocillo inferior un control negativo, sin ligando) a partir de los compuestos del análisis en DMSO a una concentración 1000X, y después se diluyeron a 10 X en HBSS/HEPES 20 mM. Para la placa de adición: se diluyó 5HT en HBSS/HEPES 20 mM a 100X (concentración final del ensayo: 216 nM) y se añadieron 15 µl en cada pocillo de la placa de adición, también se añadieron 15 µl del compuesto a 10X en la placa de adición y, finalmente, 120 µl de HBSS/HEPES 20 mM (para un total de 150 µl). Después, se retiraron las células de la incubadora y se equilibraron a temperatura ambiente durante 10 minutos, después, a las placas, se añadieron 22,5 µl de compuestos del análisis por triplicado a 10X, y se incubaron a temperatura ambiente durante 10 minutos (como control positivo en cada ensayo se utilizó Tropisetron). La placa de análisis y la placa de adición se cargaron en la FlexStation III (Molecular Devices), y utilizando mecánica de fluidos, se crearon 22,5 µl de adiciones de compuesto (a t≈17 segundos), y se midió la fluorescencia durante 90 segundos, leyéndola cada 2,2 segundos. Los conjuntos de datos se analizaron como máximo menos mínimo utilizando Software Max Pro (Molecular Devices). Se generaron curvas de CI₅₀ utilizando regresión no lineal en GraphPad Prism.

El valor aproximado de CI₅₀ de un número representativo de compuestos de Fórmula (I) en este ensayo se proporciona más adelante en la Tabla 2.

Tabla 2

Comp. n.º de la Tabla I anterior	CI ₅₀ [nM]	Comp. n.º de la Tabla I anterior	CI ₅₀ [nM]	Comp. n.º de la Tabla I anterior	CI ₅₀ [nM]
1	0,95	2	0,51	3	0,96
4	0,69	5	0,62	6	1,1
7	2,86	8	0,81	9	0,68
10	0,65	11	0,60	12	0,8825
13	0,72	14	1,34	15	0,662
16	2,5	17	0,75	18	2,013
19	3,68	20	1,5	21	1,10
22	0,65	23	1,01	25	1,39
26	1,20	27	1,44	28	2,04
29	0,462	30	0,745	31	>1000
32	1,36				

Además, en un estudio comparativo directo, el compuesto 15 de la Tabla 1, ejemplo 5, presentó una CI₅₀ de 3,48 nM

en este ensayo, mientras que el compuesto del ejemplo de la Referencia 7 anterior presentó una CI_{50} en este ensayo de 89,1 nM.

Ejemplo biológico 2

Ensayo de reconocimiento de objeto novedoso (NOR, *Novel Object Recognition*) en roedores en déficits cognitivos, inducidos por fenciclidina, que modelan la esquizofrenia

El objetivo de este estudio es investigar la capacidad de los compuestos de la invención para mejorar el deterioro subcrónico de la memoria cognitiva inducido por PCP utilizando la tarea NOR en la rata, un paradigma de relevancia en cuanto a las capacidades intelectuales en la esquizofrenia. Para los experimentos se utilizaron ratas Sprague-Dawley macho (250-350 g; Harlan, EE. UU.). Los animales se aclimataron a la instalación durante 7 días antes de la experimentación. Para el experimento se utilizaron siete grupos de 14 animales por grupo. Un grupo de animales recibió vehículo (solución salina al 0,9 % dos veces al día) y los seis grupos restantes recibieron PCP (2,5 mg/kg, por vía subcutánea dos veces al día) durante 7 días y, después, estuvieron 5 días sin medicación. El día del análisis, los animales pudieron aclimatarse a la sala de análisis durante 30 minutos antes de comenzar con los experimentos.

Los experimentos se llevaron a cabo en una cámara de plexiglás blanca, denominada pista experimental. La pista se colocó en una habitación experimental oscura que estaba iluminada con una lámpara halógena, que proporcionaba una luz tenue en la pista.

Los animales se colocaron en la pista durante un período de 5 minutos para que explorasen libremente la cámara de análisis en ausencia de objetos (habitación). Después, los animales se devolvieron a su jaula de residencia inmediatamente después de finalizar la habitación durante un período de 120 minutos. El compuesto de análisis (0,1, 1, 10 mg/kg subcutáneo) o el vehículo (veh, solución salina) se administraron 120 minutos antes del T1, y la galantamina (5 mg/kg, intraperitoneal) se administró 30 minutos antes de que los animales del T1 volvieran a la pista que contenía dos objetos idénticos (pelotas de plástico) colocados en un extremo de la pista (adquisición, T1), y se permitió que explorasen durante un período de 5 minutos. El tiempo transcurrido explorando los dos objetos se grabó. De nuevo, los animales se devolvieron a su jaula de residencia durante un periodo de 120 minutos (ITI).

Después del ITI, se llevó a cabo la fase de retención (T2), donde uno de los objetos presentados en la primera prueba se sustituyó por un objeto nuevo, y se permitió que los animales explorasen durante un período adicional de 5 minutos. De nuevo, el tiempo transcurrido explorando los dos objetos se grabó.

Para la fase de retención, se examinan las diferencias entre el tiempo transcurrido explorando el objeto familiar y el objeto nuevo. Todas las sesiones se grabaron y se registraron con ocultación durante el tiempo de exploración de los objetos. La exploración se definió como tocar el objeto o dirigir el hocico hacia el objeto a una distancia menor de 2 cm. Se utilizó un criterio de exploración mínimo, de modo que solo se incluyeron los animales que llevaron a cabo un tiempo de exploración de más de 5 segundos por objeto.

La comparación de todos los grupos de tratamiento se llevó a cabo utilizando un análisis ANOVA unidireccional, y después, un análisis de Bonferroni *a posteriori* para establecer comparaciones múltiples.

Ejemplo biológico 3

Ensayo de unión al receptor nicotínico α -7

La evaluación de la unión al receptor nicotínico α -7 se llevó a cabo en Eurofins Pharma Services. El compuesto 15 de la Tabla 1, ejemplo 5, presentó un valor CI_{50} en este ensayo de $>10 \mu M$, mientras que el compuesto de la Referencia 7 anterior presentó un valor CI_{50} en este ensayo de $1,66 \mu M$.

Ejemplos de formulación

Lo siguiente son formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la fórmula (I).

Formulación de los comprimidos

Los siguientes principios se mezclan minuciosamente y se prensan en comprimidos ranurados individuales.

Principio	Cantidad por comprimido
compuesto de la presente invención	0,5-150 mg
almidón de maíz	50 mg
croscarmelosa sódica	25 mg
lactosa	120 mg
estearato de magnesio	5 mg

Formulación de las cápsulas

Los siguientes principios se mezclan minuciosamente y se cargan en una cápsula de gelatina de carcasa dura.

Principio	Cantidad por cápsula
compuesto de la presente invención	0,5-150 mg
lactosa secada por pulverización	148 mg
estearato de magnesio	2 mg

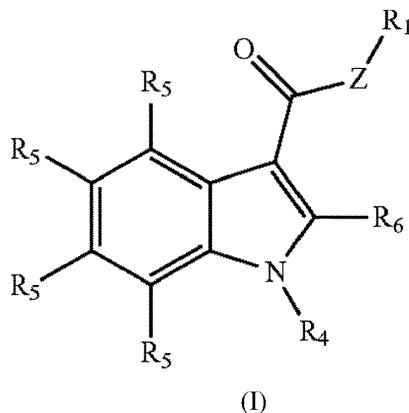
5

Formulación inyectable

Compuesto de la invención (por ejemplo, compuesto 1) en HPMC al 2 %, Tween 80 al 1 % en agua DI, pH 2,2 con MSA, c.s. hasta al menos 20 mg/ml.

REIVINDICACIONES

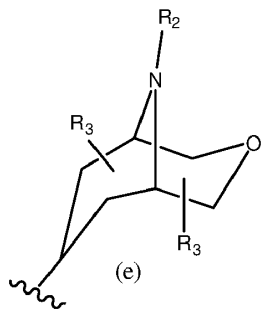
1. Un compuesto de Fórmula (I):



en donde:

Z es O o NR_a en donde R_a es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R₁ es un anillo de fórmula (e) a continuación:



R₂ es hidrógeno o metilo;

cada R₃ es hidrógeno;

R₄ es piridinilo o pirazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano o halo;

cada R₅ es hidrógeno;

R₆ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o halo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o N-óxido del mismo.

2. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en donde R₂ es hidrógeno.

3. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, en donde R₂ es metilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-indolo-3-carboxilato de (1R,5S,7S)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ilo;

1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-1H-indolo-3-carboxilato de (1R,5S,7S)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ilo;

1-(piridin-4-il)-1H-indolo-3-carboxilato de (1R,5S,7S)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ilo;

1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-3-carboxilato de (1R,5S,7S)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ilo;

1-(2-cianopiridin-4-il)-1H-indolo-3-carboxilato de (1R,5S,7S)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ilo;

1-(piridin-3-il)-1H-indolo-3-carboxilato de (1R,5S,7S)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ilo;

5 1-(1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-3-carboxilato de (1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ilo;

1-(1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-3-carboxilato de (1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ilo;

10 1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-3-carboxilato de (1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ilo;

1-(piridin-2-il)-1H-indolo-3-carboxilato de (1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ilo;

15 1-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-((1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1H-indolo-3-carboxamida;

1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-N-((1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1H-indolo-3-carboxamida;

1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1H-indolo-3-carboxamida;

20 1-óxido de 3-(3-(((1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)carbamoil)-1H-indol-1-il)piridina;

N-((1R,5S,7S)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1-(1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-3-carboxamida;

25 N-((1R,5S,7S)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-3-carboxamida;

N-((1R,5S,7S)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1-(piridin-3-il)-1H-indolo-3-carboxamida;

N-((1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1-(1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-3-carboxamida;

30 N-((1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1-(2-metilpiridin-3-il)-1H-indolo-3-carboxamida;

N-((1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1-(4-metilpiridin-3-il)-1H-indolo-3-carboxamida;

35 N-((1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1-(piridin-2-il)-1H-indolo-3-carboxamida;

N-((1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1-(piridin-3-il)-1H-indolo-3-carboxamida;

N-((1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1-(piridin-4-il)-1H-indolo-3-carboxamida;

40 N-((1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1-(piridin-2-il)-1H-indolo-3-carboxamida;

N-((1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1-(piridin-3-il)-1H-indolo-3-carboxamida; y

45 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

50 6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, que comprende además al menos un compuesto adicional seleccionado entre el grupo que consiste en: sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, ansiolíticos, ciclopironas, imidazopiridinas, pirazolopirimidinas, tranquilizantes menores, agonistas y antagonistas de melatonina, agentes melatonérgicos, benzodiazepinas y barbitúricos.

55 7. La composición farmacéutica de la reivindicación 5 o 6, en donde la composición farmacéutica comprende un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-N-((1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1H-indolo-3-carboxamida;

60 1-(piridin-3-il)-1H-indolo-3-carboxilato de (1R,5S,7S)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ilo;

1-(1-(2-fluoroetil)-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-3-carboxilato de (1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ilo;

N-((1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1-(1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-3-carboxamida;

65 1-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-N-((1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1H-indolo-3-carboxamida;

N-((1R,5S,7S)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indolo-3-carboxamida; y

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5

8. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para su uso como un medicamento.

10

9. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para uso en el tratamiento de al menos una enfermedad, afección o trastorno seleccionado del grupo que consiste en: emesis, migraña, abuso de sustancias y adicción, ansiedad, depresión, trastornos alimentarios, esquizofrenia, disfunción cognitiva asociada con esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, demencia presenil, enfermedad de Alzheimer, dolor, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome del intestino irritable, aterosclerosis, tendomiopatías y fibromialgia.

15

10. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para su uso como un medicamento junto con al menos un compuesto adicional seleccionado del grupo que consiste en: sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, ansiolíticos, ciclopirrolonas, imidazopiridinas, pirazolopirimidinas, tranquilizantes menores, agonistas y antagonistas de melatonina, agentes melatonérgicos, benzodiazepinas y barbitúricos.

20