



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 326 638**

(51) Int. Cl.:

**C07D 491/22** (2006.01)

**A61K 31/438** (2006.01)

**A61K 31/439** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

(12)

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **03721209 .9**

(96) Fecha de presentación : **15.04.2003**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1499616**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **26.01.2005**

(54) Título: **Compuestos heterocíclicos.**

(30) Prioridad: **18.04.2002 SE 2002101185**  
**04.12.2002 SE 2002103606**

(73) Titular/es: **AstraZeneca AB.**  
**151 85 Södertälje, SE**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.10.2009**

(72) Inventor/es: **Chang, Hui-Fang y**  
**Phillips, Eifion**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.10.2009**

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

**DESCRIPCIÓN**

Compuestos heterocíclicos.

**5 Campo técnico**

Esta invención se refiere a aminas heterocíclicas espiroazabicíclicas novedosas o a sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, a procedimientos para prepararlas, a composiciones farmacéuticas que las contienen y a su uso en terapia.

**10 Antecedentes de la invención**

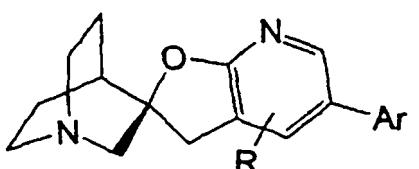
El uso de compuestos que se unen a receptores nicotínicos de acetilcolina para el tratamiento de una variedad de trastornos que implican una función colinérgica reducida tal como la enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos o de atención, ansiedad, depresión, abandono del tabaquismo, neuroprotección, esquizofrenia, analgesia, síndrome de Tourette y enfermedad de Parkinson se ha discutido en McDonald *et al.*, (1995) "Nicotinic Acetylcholine Receptors: Molecular Biology, Chemistry and Pharmacology", capítulo 5 de "Annual Reports in Medicinal Chemistry", vol. 30, pág. 41-50, Academic Press Inc., San Diego, CA; y en Williams *et al.*, (1994) "Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors", "Drug News & Perspectives", vol. 7, pág. 205-223.

**20** Los documentos WO 99/03859, WO 00/42044, WO 02/096912, US 2003/018042 y WO 00/45846 dan a conocer agonistas de alfa-7 útiles en el tratamiento de trastornos psicóticos y trastornos de deterioro intelectual. Los compuestos dados a conocer en estas solicitudes son compuestos espiro diferentes de los compuestos de la presente invención.

**25 Descripción de la invención**

Esta invención comprende compuestos que son potentes ligandos de receptores nicotínicos de acetilcolina (nA-ChR).

**30** Son compuestos de la invención aquellos de acuerdo con la fórmula I:



**45** y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

Ar es un anillo heterocíclico monocíclico de 5 miembros o un anillo heterocíclico bicíclico benzocondensado de 5 miembros conectado a través del anillo de 5 miembros que tiene, como parte del anillo de 5 miembros, un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno de anillo o un átomo de azufre de anillo, estando sustituido dicho anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico condensado con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado, alquilo C<sub>1-4</sub> oxigenado, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, halógeno, -CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, -C(O)R<sup>1</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>;

**55** n es 0, 1 ó 2;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R es un sustituyente seleccionado de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado, alquilo C<sub>1-4</sub> oxigenado o halógeno.

**60** Son compuestos particulares de la invención aquellos en que R es hidrógeno y Ar es un anillo heterocíclico de 5 miembros que tiene un átomo de nitrógeno de anillo y un átomo de oxígeno de anillo o un átomo de azufre de anillo y que tiene 0 ó 1 sustituyentes seleccionados de metilo, etilo o halógeno.

**65** Son otros compuestos particulares de la invención aquellos en que R es hidrógeno y Ar es un anillo heterocíclico bicíclico condensado de 9 miembros que tiene un átomo de nitrógeno de anillo y un átomo de oxígeno de anillo o un átomo de azufre de anillo, y que tiene 0 ó 1 sustituyentes seleccionados de metilo, etilo o halógeno.

# ES 2 326 638 T3

Los compuestos particulares de la invención incluyen:

(2'R)-5'-(tiazol-5-il)espiro-[1-azabiciclo[2.2.2]octano-3,2'(3'H)-furo[2,3-*b*]piridina];  
5 (2'R)-5'-(tiazol-4-il)espiro-[1-azabiciclo[2.2.2]octano-3,2'(3'H)-furo[2,3-*b*]piridina];  
(2'R)-5'-(tiazol-2-il)espiro-[1-azabiciclo[2.2.2]octano-3,2'(3'H)-furo[2,3-*b*]piridina];  
10 (2'R)-5'-(2-metiltiazol-4-il)espiro-[1-azabiciclo[2.2.2]octano-3,2'(3'H)-furo[2,3-*b*]piridina];  
(2'R)-5'-(benzotiazol-2-il)espiro-[1-azabiciclo[2.2.2]octano-3,2'(3'H)-furo[2,3-*b*]piridina];  
15 (2'R)-5'-(oxazol-2-il)espiro-[1-azabiciclo[2.2.2]octano-3,2'(3'H)-furo[2,3-*b*]piridina];  
(2'R)-5'-(benzoxazol-2-il)espiro-[1-azabiciclo[2.2.2]octano-3,2'(3'H)-furo[2,3-*b*]piridina];  
(2'R)-5'-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)espiro-[1-azabiciclo[2.2.2]octano-3,2'(3'H)-furo[2,3-*b*]piridina].

20 Otros compuestos particulares de la invención incluyen:

(2'R)-5'-(2-trifluorometiltiazol-4-il)espiro-[1-azabiciclo[2.2.2]octano-3,2'(3'H)-furo[2,3-*b*]piridina];  
25 (2'R)-5'-(2-metiltiazol-5-il)espiro-[1-azabiciclo[2.2.2]octano-3,2'(3'H)-furo[2,3-*b*]piridina];  
(2'R)-5'-(2-trifluorometiltiazol-5-il)espiro-[1-azabiciclo[2.2.2]octano-3,2'(3'H)-furo[2,3-*b*]piridina].

30 En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos según la fórmula I y a su uso en terapia y a composiciones que los contienen.

35 En un aspecto adicional, la invención se refiere a compuestos según la fórmula I en la que uno o más átomos están marcados con un radioisótopo del mismo elemento. En una forma particular de este aspecto de la invención, el compuesto de fórmula I está marcado con tritio.

40 En un aspecto particular, la invención se refiere al uso de compuestos según la fórmula I para la terapia de enfermedades mediadas por la acción de receptores nicotínicos de acetilcolina. Un aspecto particular de la invención se refiere al uso de compuestos de fórmula I para la terapia de enfermedades mediadas por la acción de los receptores nicotínicos de acetilcolina  $\alpha 7$ .

45 Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe anteriormente y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 Otro aspecto de la invención se refiere a la composición farmacéutica anterior para uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades o afecciones humanas en las que la activación del receptor nicotínico  $\alpha 7$  sea beneficiosa.

55 Otro aspecto de la invención se refiere a la composición farmacéutica anterior para uso en el tratamiento o la profilaxis de trastornos psicóticos o trastornos de deterioro intelectual.

60 Otro aspecto de la invención se refiere a la composición farmacéutica anterior para uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedad de Alzheimer, déficit de aprendizaje, déficit de cognición, déficit de atención, pérdida de memoria, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, ansiedad, esquizofrenia o manía o depresión maníaca, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, trastornos neurodegenerativos en los que hay una pérdida de sinapsis colinérgica, desfase horario, abandono del tabaquismo, adicción a nicotina, incluyendo la resultante de exposición a productos que contienen nicotina, deseo compulsivo, dolor y colitis ulcerosa.

65 Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto como se describe anteriormente en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades o afecciones humanas en las que la activación del receptor nicotínico  $\alpha 7$  sea beneficiosa.

70 Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto como se describe anteriormente en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de trastornos psicóticos o trastornos de deterioro intelectual.

75 Otro aspecto de la invención se refiere al uso anterior, en el que la afección o trastorno es enfermedad de Alzheimer, déficit de aprendizaje, déficit de cognición, déficit de atención, pérdida de memoria o trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

# ES 2 326 638 T3

Otro aspecto de la invención se refiere al uso anterior, en el que el trastorno es ansiedad, esquizofrenia o manía o depresión maníaca.

5 Otro aspecto de la invención se refiere al uso anterior, en el que el trastorno es enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette o trastornos neurodegenerativos en los que hay una pérdida de sinapsis colinérgicas.

10 Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto como se describe anteriormente en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de desfase horario, abandono del tabaquismo, adicción a nicotina, incluyendo la resultante de exposición a productos que contienen nicotina, deseo compulsivo, dolor y colitis ulcerosa.

15 Otro aspecto de la invención se refiere a un método de tratamiento o profilaxis de enfermedades o afecciones humanas en las que la activación del receptor nicotínico  $\alpha 7$  sea beneficiosa, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe anteriormente.

15 Otro aspecto de la invención se refiere a un método de tratamiento o profilaxis de trastornos psicóticos o trastornos de deterioro intelectual que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe anteriormente.

20 Otro aspecto de la invención se refiere al método anterior, en el que la afección o trastorno es enfermedad de Alzheimer, déficit de aprendizaje, déficit de cognición, deficiencia atención, pérdida de memoria o trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

25 Otro aspecto de la invención se refiere al método anterior, en el que el trastorno es enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette o trastornos neurodegenerativos en los que hay una pérdida de sinapsis colinérgicas.

Otro aspecto de la invención se refiere al método anterior, en el que el trastorno es ansiedad, esquizofrenia o manía o depresión maníaca.

30 30 Otro aspecto de la invención se refiere a un método de tratamiento o profilaxis de desfase horario, abandono del tabaquismo, adicción a nicotina, deseo compulsivo, dolor y colitis ulcerosa, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe anteriormente.

35 Un aspecto adicional de la invención se refiere a una composición farmacéutica para tratar o prevenir una afección o trastorno ilustrados a continuación, que surge de una disfunción de la neurotransmisión del receptor nicotínico de acetilcolina en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula I, un enantiómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, eficaz en el tratamiento o la prevención de dicho trastorno o afección y un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable.

40 40 Para los usos mencionados anteriormente, la dosificación administrada variará, por supuesto, con el compuesto usado, el modo de administración y el tratamiento deseado. Sin embargo, en general se obtienen resultados satisfactorios cuando se administran los compuestos de la invención a una dosificación diaria de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal animal. Dichas dosis pueden administrarse en dosis divididas de 1 a 45 4 veces al día o en forma de liberación sostenida. Para el hombre, la dosis diaria total está en el intervalo de 5 mg a 1.400 mg, más preferiblemente de 10 mg a 100 mg, y las formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración oral comprenden de 2 mg a 1.400 mg del compuesto mezclado con un vehículo o diluyente farmacéutico sólido o líquido.

50 50 Los compuestos de fórmula I, o un enantiómero de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden usar solos o en forma de preparaciones medicinales apropiadas para administración enteral o parenteral. Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que incluye preferiblemente menos de 80% y más preferiblemente menos de 50% en peso de un compuesto de la invención mezclado con un diluyente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable. Son ejemplos de diluyentes y vehículos:

- 55 - para comprimidos y grageas: lactosa, almidón, talco, ácido esteárico;
- para cápsulas: ácido tartárico o lactosa;
- 60 - para disoluciones inyectables: agua, alcoholes, glicerina, aceites vegetales;
- para supositorios: ceras o aceites naturales o endurecidos.

65 Se proporciona también un procedimiento para la preparación de dicha composición farmacéutica que comprende mezclar los ingredientes.

Es un aspecto adicional de la invención el uso de un compuesto según la invención, un enantiómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis

de una de las enfermedades o afecciones mencionadas a continuación; y un método de tratamiento o profilaxis de una de las enfermedades o afecciones mencionadas anteriormente, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención, o un enantiómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Los compuestos según la invención son agonistas de los receptores nicotínicos de acetilcolina. Sin estar limitado por la teoría, se cree que los agonistas del subtipo  $\alpha 7$  del nAChR (receptor nicotínico de la acetilcolina) deberían ser útiles en el tratamiento o la profilaxis de trastornos psicóticos y trastornos de deterioro intelectual, y tener ventajas frente a compuestos que son o que también son agonistas del subtipo  $\alpha 4$  del nAChR. Por lo tanto, se prefieren los compuestos que son selectivos del subtipo  $\alpha 7$  del nAChR. Los compuestos de la invención están indicados como productos farmacéuticos, en particular en el tratamiento o la profilaxis de trastornos psicóticos y trastornos de deterioro intelectual. Los ejemplos de trastornos psicóticos incluyen esquizofrenia, manía y depresión maníaca, y ansiedad. Los ejemplos de trastornos de deterioro intelectual incluyen enfermedad de Alzheimer, déficit de aprendizaje, déficit cognitivo, déficit de atención, pérdida de memoria, y trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Los compuestos de la invención pueden ser también útiles como analgésicos en el tratamiento del dolor (incluyendo dolor crónico) y en el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette y trastornos neurodegenerativos en los que hay una pérdida de sinapsis colinérgica. Los compuestos pueden estar además indicados para el tratamiento o la profilaxis del desfase horario, para usar en la inducción del abandono del tabaquismo, deseo compulsivo y para el tratamiento o la profilaxis de la adicción a la nicotina (incluyendo la que resulta de la exposición a productos que contienen nicotina).

Se cree también que los compuestos según la invención son útiles en el tratamiento y la profilaxis de colitis ulcerosa.

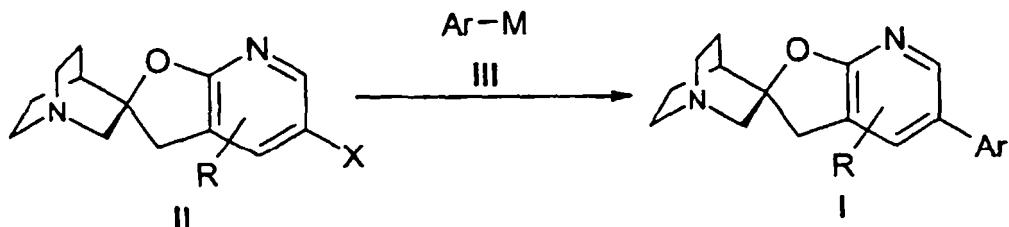
Como se usa en la presente memoria, el término “alquilo C<sub>1-4</sub>” designa un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> de cadena lineal, ramificada o cíclica.

Como se usa en la presente memoria, el término "alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado" designa un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 1, 2 ó 3 átomos de halógeno.

30 Como se usa en la presente memoria, el término “alquilo C<sub>1-4</sub> oxigenado” designa un grupo hidroxialquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxialquilo C<sub>1-4</sub>.

## Métodos de preparación

35 Los métodos que pueden usarse para la síntesis de compuestos de fórmula I incluyen el método expuesto en el esquema 1. A menos que se indique otra cosa, Ar y R en el esquema 1 son como se definen anteriormente para la fórmula I.



## **Esquema 1**

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula II en la que X representa un sustituyente halógeno u OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> mediante reacción con un compuesto organometálico apropiado de fórmula III en presencia de un catalizador organometálico y disolvente adecuados. Los compuestos adecuados de fórmula III incluyen ácidos borónicos en los que M representa B(OH)<sub>2</sub>, ésteres de ácido borónico en los que M representa B(OY)<sub>2</sub>, en la que Y representa un grupo alquilo acíclico o cíclico o arilo adecuado, y compuestos de organoestaño en los que M representa un grupo trialquilestannilo adecuado, por ejemplo trimetilestannilo o tri-n-butilestannilo. Los catalizadores organometálicos adecuados incluyen complejos de paladio (0), por ejemplo tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0) o una combinación de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y un ligando de triarilfosfina o triarilarsina adecuado, por ejemplo trifenilfosfina, tri(o-tolil)fosfina o trifenilarsina. Los disolventes adecuados incluyen disolventes inertes de tipo éter, por ejemplo 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, o alcoholes tales como etanol, o mezclas de los mismos. Si el compuesto de fórmula III es un ácido borónico, se prefiere la presencia de una base adecuada además de los otros reactivos. Las bases adecuadas incluyen carbonato sódico, carbonato de cesio e hidróxido de bario. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de 0-120°C, y preferiblemente a una temperatura de 60-120°C.

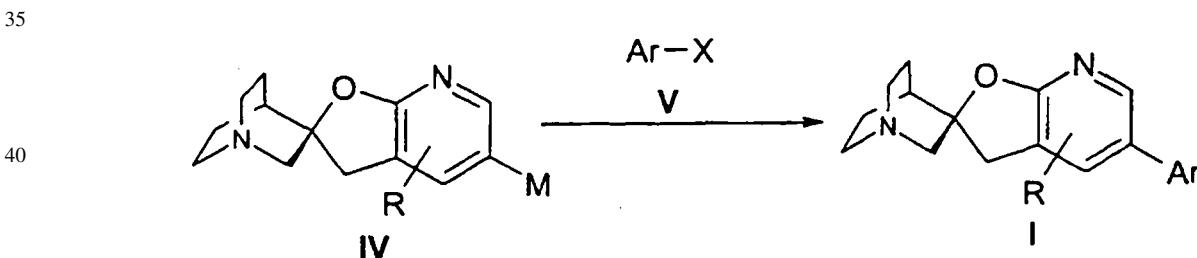
65 Algunos compuestos de fórmula II en la que X representa halógeno se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula II en la que X representa hidrógeno mediante reacción con un agente de halogenación adecuado en un disolvente adecuado. Los agentes de halogenación adecuados incluyen bromo. Los disolventes adecuados incluyen

ácido acético. La reacción se efectúa preferiblemente a una temperatura de 0-50°C, y lo más preferiblemente a una temperatura de 0-25°C. Los compuestos de fórmula II pueden prepararse mediante los métodos descritos en la solicitud WO99/03859.

5 Los compuestos de fórmula II en los que X representa  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$  se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula II en la que X representa OH mediante reacción con anhídrido trifluorometanosulfónico u otro agente de trifluorometanolsulfonilación, en presencia de una base y un disolvente adecuados. Las bases adecuadas incluyen piridina y 2,6-di-*terc*-butilpiridina. La reacción se efectúa preferiblemente a una temperatura de -78 a 120°C, y lo preferiblemente a una temperatura de -78 a 0°C.

10 Los compuestos de fórmula III están comercialmente disponibles, se describen en la bibliografía de la química orgánica sintética o pueden prepararse mediante métodos conocidos por el experto en la técnica de la química orgánica sintética. Por ejemplo, los compuestos de fórmula III en la que M representa  $\text{B}(\text{OH})_2$  pueden prepararse a partir de compuestos aromáticos adecuados que tienen grupos hidrógeno o halógeno, mediante la conversión en los correspondientes compuestos de aril-litio o arilmagnesio seguida de reacción con borato de trimetilo y posterior hidrólisis del éster borato resultante. De forma similar, pueden convertirse compuestos aromáticos adecuados que tienen grupos hidrógeno o halógeno en compuestos de fórmula III en la que M representa un grupo trialquilestannilo mediante conversión en los correspondientes compuestos de aril-litio o arilmagnesio seguida de reacción con un haluro de trialquilestannilo apropiado. La formación del compuesto de aril-litio o arilmagnesio se efectúa en un disolvente inerte adecuado, por ejemplo, tetrahidrofurano. Como alternativa, pueden convertirse compuestos aromáticos adecuados que tienen halógeno u  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$  en compuestos de fórmula III en la que M representa  $\text{B}(\text{OH})_2$  mediante reacción con bis(pinacolato)diboro y un catalizador organometálico, seguida de hidrólisis del éster borato resultante, o en compuestos de fórmula III en la que M representa un grupo trialquilestannilo mediante reacción con un bis(trialquilestaño) apropiado en presencia de un catalizador organometálico adecuado. La reacción se efectúa en un disolvente inerte adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano, y el catalizador organometálico adecuado incluye, por ejemplo tetraquis(trifenilfosfina). La reacción se efectúa a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 150°C, preferiblemente de aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C. Para procedimientos típicos para realizar dichas conversiones, véase, por ejemplo *Organic Syntheses*, 1963, Coll. Vol. 4, 68, *J. Org. Chem.* 1995, 60, 7508.

30 Se exhibe una síntesis alternativa de compuestos de fórmula I en el esquema 2. A menos que se indique otra cosa, Ar, R, M y X en el esquema 2 son como se definen anteriormente para el esquema 1, y Ar y R son como se definen en la fórmula I. Las condiciones para efectuar la preparación descrita en el esquema 2 serían similares a aquellas en que se efectuarían las preparaciones descritas en el esquema 1 con los grupos M y X correspondientes.



50 Los compuestos de fórmula IV en la que M representa  $\text{B}(\text{OH})_2$  pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula II en la que X es halógeno, mediante conversión en los correspondientes compuestos de aril-litio o arilmagnesio seguida de reacción con borato de trialquilo y posterior hidrólisis del éster borato resultante. De forma similar, los compuestos de fórmula IV en la que M representa  $\text{SnR}^3_3$ , y  $\text{R}^3$  representa un grupo alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula II en la que X es halógeno, mediante conversión en los correspondientes compuestos de aril-litio o arilmagnesio seguida de reacción con un haluro de trialquilestannilo apropiado. Se efectúa la formación del compuesto de aril-litio o arilmagnesio en un disolvente inerte adecuado, por ejemplo, tetrahidrofurano y, como alternativa, los compuestos de fórmula IV en la que M representa  $\text{B}(\text{OH})_2$  pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula II en la que X representa halógeno u  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$  mediante reacción con bis(pinacolato)diboro y un catalizador organometálico, seguida de hidrólisis del éster borato resultante, y los compuestos de fórmula IV en la que M representa  $\text{SnR}^3_3$  y  $\text{R}^3$  representa un grupo alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula II en la que X representa halógeno u  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$  mediante reacción con un bis(trialquilestaño) apropiado  $\text{R}^3_3\text{SnSnR}^3_3$  en presencia de un catalizador organometálico adecuado. La reacción se efectúa en un disolvente inerte adecuado, por ejemplo tetrahidrofurano, y el catalizador organometálico adecuado incluye, por ejemplo tetraquis(trifenilfosfina). La reacción se efectúa a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 150°C, preferiblemente de aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C. Para procedimientos típicos para efectuar dichas conversiones, véanse, por ejemplo *Organic Syntheses*, 1963, Coll. Vol. 4, 68, *J. Org. Chem.* 1995, 60, 7508.

55

60

65

El experto en la técnica observará que algunos sustituyentes aromáticos opcionales en los compuestos de la invención se pueden introducir empleando reacciones de sustitución aromática o transformaciones de grupo funcional

# ES 2 326 638 T3

para modificar un sustituyente existente, o una combinación de ambos. Dichas reacciones se pueden efectuar antes o inmediatamente después de los procedimientos mencionados anteriormente, y están incluidas como parte del aspecto del procedimiento de la invención. Los reactivos y condiciones de reacción para dichos procedimientos son conocidos en la técnica. Los ejemplos específicos de procedimientos que se pueden emplear incluyen, pero no sin limitación, 5 la funcionalización electrófila de un anillo aromático, por ejemplo mediante nitración, halogenación o acilación; la transformación de un grupo nitrógeno en un grupo amino, por ejemplo mediante reducción, tal como por hidrogenación catalítica; la acilación, alquilación, sulfonilación de un grupo amino o hidroxilo; la sustitución de un grupo amino por otro grupo funcional mediante conversión en una sal de diazonio intermedia, seguido de sustitución nucleófila o por radicales libres de la sal de diazonio; o la sustitución de un halógeno por otro grupo funcional, por ejemplo mediante 10 reacciones de sustitución nucleófila o catalizadas por organometálico.

Cuando sea necesario, los grupos hidroxilo, amino u otros grupos reactivos se pueden proteger usando un grupo protector como se describe en el texto estándar "Protecting groups in Organic Synthesis", 3<sup>a</sup> edición (1999) de Greene y Wuts.

15 Las reacciones anteriormente descritas, a menos que se indique lo contrario, se realizan habitualmente a una presión de aproximadamente 101,3 a aproximadamente 303,9 kPa, preferiblemente a presión ambiente (aproximadamente 101,3 kPa).

20 A menos que se indique otra cosa, las reacciones anteriormente descritas se realizan en una atmósfera inerte, preferiblemente en una atmósfera de nitrógeno.

Los compuestos de la invención y los productos intermedios se pueden aislar de sus mezclas de reacción mediante técnicas habituales.

25 Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula I que se pueden mencionar incluyen sales de ácidos minerales, por ejemplo, las sales hidrocloruro e hidrobromuro; y sales formadas con ácidos orgánicos tales como sales formiato, acetato, maleato, benzoato, tartrato y fumarato. Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula I se pueden formar haciendo reaccionar la base libre o una sal, enantiómero o derivado protegido del mismo, con uno o más equivalentes del ácido apropiado. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente o medio en el que la sal sea insoluble, o en un disolvente en el que la sal sea soluble, p. ej., agua, dioxano, etanol, tetrahidrofurano o éter dietílico, o una mezcla de disolventes, que se puede retirar a vacío o por liofilización. La reacción puede ser un procedimiento metatético o se puede llevar a cabo en una resina de intercambio iónico.

35 Los compuestos de fórmula I existen en formas tautoméricas o enantioméricas, todas las cuales están incluidas dentro del alcance de la invención. Los diversos isómeros ópticos pueden aislarse por separación de una mezcla racémica de los compuestos usando técnicas convencionales, por ejemplo, cristalización fraccionada o HPLC quiral. Como alternativa, los enantiómeros individuales se pueden preparar mediante reacción de los materiales de partida ópticamente activos apropiados en condiciones de reacción que no causarán racemización.

## 40 Farmacología

La actividad farmacológica de los compuestos de la invención se puede medir usando los ensayos expuestos a continuación:

### 45 Ensayo A

#### Ensayo de afinidad en el subtipo $\alpha 7$ del nAChR

50 *Unión de [ $^{125}$ I]- $\alpha$ -bungarotoxina (BTX) a membranas de hipocampo de rata.* Se homogeneizaron hipocampos de rata en 20 volúmenes de tampón de homogeneización frío (HB: concentraciones de los constituyentes (mM): tris(hidroximetil)aminometano 50; MgCl<sub>2</sub> 1; NaCl 120; KCl 5; pH 7,4). Se centrifugó el homogeneizado durante 5 minutos a 1000 g, se guardó el líquido sobrenadante y se volvió a extraer el sedimento. Se centrifugó el conjunto de los sobrenadantes durante 20 minutos a 12000 g, se lavó y se volvió a suspender en HB. Se incubaron las membranas (30-80  $\mu$ g) con [ $^{125}$ I] $\alpha$ -BTX 5 nM, BSA 1 mg/ml (albúmina de suero bovino), medicamento de ensayo y CaCl<sub>2</sub> 2 mM o EGTA 0,5 mM [etilenglicol-bis( $\beta$ -aminoetiléter)] durante 2 horas a 21°C, y después se filtraron y se lavaron 4 veces sobre filtros de fibra de vidrio Whatman (grosor C) usando un cosechador de células Brandel. El tratamiento previo de los filtros durante 3 horas con (BSA/0,01% de PEI (polietilenimina)) al 1% en agua, era crítico para los blancos de filtro bajos (0,07% de los recuentos por minuto totales). La unión no específica se describió mediante (-)-nicotina 100  $\mu$ M, y la unión específica era normalmente del 75%.

### Ensayo B

#### Ensayo de afinidad en el subtipo $\alpha 4$ de nAChR

65 *Unión de [ $^3$ H]-(-)-nicotina.* Usando un procedimiento modificado de Martino-Barrows y Kellar (*Mol. Pharm.* (1987) 31:169-174), se homogenizó cerebro de rata (corteza cerebral e hipocampo) como en el ensayo de unión de [ $^{125}$ I] $\alpha$ -BTX, se centrifugó durante 20 minutos a 12.000 x g, se lavó dos veces y después se volvió a suspender en

# ES 2 326 638 T3

HB que contenía fluorofosfato de diisopropilo 100  $\mu$ M. Después de 20 minutos a 4°C, se incubaron las membranas (aproximadamente 0,5 mg) con [ $^3$ H]-(-)-nicotina 3 nM, medicamento de ensayo, atropina 1  $\mu$ M, y CaCl<sub>2</sub> 2 mM o EGTA 0,5 mM durante 1 hora a 4°C, y después se filtraron sobre filtros de fibra de vidrio Whatman (grosor C) (previamente tratados durante 1 hora con PEI al 0,5%) usando un cosechador de células Brandel. La unión no específica se describió mediante carbacol 100  $\mu$ M, y la unión específica era típicamente del 84%.

## Análisis de los datos de unión para los ensayos A y B

Se calcularon los valores de CI<sub>50</sub> y pseudocoeficientes de Hill (nH) usando el programa de ajuste de curva no lineal ALLFIT (DeLean A, Munson P. J. y Rodbard D (1977) Am. J. Physiol., 235:E97-E102). Se ajustaron las curvas de saturación a un modelo de un sitio, usando el programa de regresión no lineal ENZFITTER (Leatherbarrow, R.J. (1987)), dando los valores K<sub>D</sub> de 1,67 y 1,70 nM para los ligandos [ $^{125}$ I] $\alpha$ -BTX y [3H]-(-)-nicotina respectivamente. Los valores de K<sub>i</sub> se calcularon usando la ecuación general de Cheng-Prusoff:

$$K_i = [CI_{50}] / ((2 + ([ligando]/[K_D])n)1/n - 1)$$

en la que se usó un valor de n=1 siempre que nH< 1,5 y se usó un valor de n=2 cuando nH≥ 1,5. Se ensayaron las muestras por triplicado y típicamente eran ±5%. Los valores de K<sub>i</sub> se determinaron usando 6 o más concentraciones de medicamento. Los compuestos de la invención son compuestos con afinidades de unión (K<sub>i</sub>) menores de 1000 nM tanto en el ensayo A como el ensayo B, lo que indica que se espera que tengan actividad terapéutica útil.

Los compuestos de la invención tienen la ventaja de que pueden ser menos tóxicos, ser más eficaces, ser de actuación más prolongada, tener un intervalo de actividad más amplio, ser más potentes, producir menos efectos secundarios, ser absorbidos más fácilmente o tener otras propiedades farmacológicas útiles.

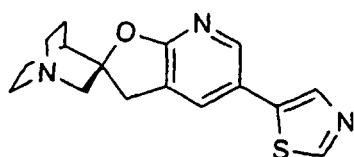
## Ejemplos

Se usaron reactivos comerciales sin purificación adicional. Se usó n-butil-litio en forma de una disolución en hexano. Se registraron los espectros de masas usando un sistema de HPLC-EM que emplea una HPLC HP-1100 y un espectrómetro de masas Micromass LCZ usando IQPA como técnica de ionización, y se reseñan como m/z para el ión molecular original. Temperatura ambiente designa 20-25°C. Se prepararon 5'-bromoestriptófano-[1-azaciclo[2.2.2]octano-3,2'-(3'H)-furo[2,3-b]piridina] y otros precursores como se describe en la solicitud de patente internacional WO 99/03859. Las formas radiomarcadas de los ejemplos son útiles en un examen para el descubrimiento de compuestos medicinales novedosos que se unen a y modulan la actividad, mediante agonismo, agonismo parcial o antagonismo, del receptor nicotínico de acetilcolina  $\alpha 7$ . Se sintetizan dichos compuestos radiomarcados incorporando materiales de partida radiomarcados o, en el caso del tritio, mediante intercambio del hidrógeno por tritio mediante métodos conocidos. Los métodos conocidos incluyen (1) halogenación electrófila, seguida de reducción del halógeno en presencia de una fuente de tritio, por ejemplo mediante hidrogenación con gas de tritio en presencia de un catalizador de paladio, o (2) intercambio de hidrógeno por tritio efectuado en presencia de gas de tritio y un catalizador organometálico adecuado (por ejemplo de paladio).

### Ejemplo 1

(2'R)-5'-(Tiazol-5-il)estriptófano-[1-azaciclo[2.2.2]octano-3,2'-(3'H)-furo[2,3-b]piridina]

45



50

(a) 5-Tri-n-butilestanniltiazol

55

Se añadió n-butil-litio (1,6 M, 4,95 ml, 7,88 mmol) a una disolución de 2-trimetilsililtiazol (826 mg, 5,25 mmol) en éter anhidro (45 ml) agitado a -78°C en atmósfera de nitrógeno. Después de 20 min, se añadió cloruro de tri-n-butilestannilo (2,57 g, 7,88 mmol), se dejó calentar después la disolución a temperatura ambiente y se agitó durante otra hora. Se inactivó la muestra y se lavó con hidróxido de sodio 1 N, se secó mediante MgSO<sub>4</sub> y se evaporó después el disolvente, dando un residuo oleoso marrón. Se pasó el residuo de 2-trimetilsilil-5-tributilestanniltiazol a través de una columna de alúmina neutra eluyendo con un gradiente de metanol amoniacial en cloroformo, dando el compuesto del subtítulo en forma de un aceite amarillo (1,5 g).

(b) (2'R)-5'-(Tiazol-5-il)estriptófano-[1-azaciclo[2.2.2]octano-3,2'-(3'H)-furo[2,3-b]piridina]

65

Se disolvieron (2'R)-5'-bromoestriptófano-[1-azaciclo[2.2.2]octano-3,2'-(3'H)-furo[2,3-b]piridina] (89 mg, 0,3 mmol), 5-tri-n-butilestanniltiazol (390 mg, 1,05 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (36 mg, 0,03 mmol) en tolueno (6 ml) y se sellaron en atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla y se calentó con microondas a 135°C en atmósfera

# ES 2 326 638 T3

de nitrógeno durante 8 min. Se filtró la mezcla a través de tierra de diatomeas. Se diluyó el filtrado con cloroformo y se lavó la disolución de la fase de cloroformo con bicarbonato de sodio saturado, se secó mediante  $MgSO_4$ , se filtró después y se evaporó. Se purificó el compuesto mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de metanol amoniacal en cloroformo, seguido por HPLC en fase inversa en una columna Waters Novapak-HR C<sub>18</sub> usando un

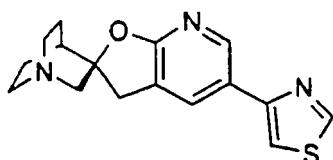
5 gradiente de 0-65% de acetonitrilo/agua (conteniendo cada disolvente 0,1% de ácido trifluoroacético como tampón) como eluyente. Se evaporaron las recogidas que contenían producto. Se disolvió el residuo en metanol, se añadió después ácido clorhídrico 1 N en exceso y se evaporó el disolvente, dando la sal dihidrocloruro del compuesto del título (79 mg) en forma de un sólido incoloro; m/z 300 ( $MH^+$ ).

## 10 Ejemplo 2

(2'*R*)-5'-(Tiazol-4-il)espiro-[1-azabiciclo[2.2.2]octano-3,2'(3'H)-furo[2,3-*b*]piridina]

15

20



### (a) 4-Tri-n-butilestanniltiazol

25

Se añadió n-butil-litio (1,6 M, 3,1 ml, 4,94 mmol) a una disolución de 2,4-dibromotiazol (1 g, 4,12 mmol) en éter anhídro (25 ml) agitado a -78°C en atmósfera de nitrógeno. Después de 15 min, se añadió clorotrimetilsilano (493 mg, 4,53 mmol), se dejó calentar después la disolución a temperatura ambiente y se agitó durante otra hora. Se inactivó la muestra y se lavó con hidróxido de sodio 1 N, se secó mediante  $MgSO_4$  y se evaporó después el disolvente, dando un residuo oleoso marrón (905 mg). Se purificó el residuo mediante destilación, dando 4-bromo-2-trimetilsililtiazol (650 mg) en forma de un aceite marrón claro. Se disolvió después en atmósfera de nitrógeno el 4-bromo-2-trimetilsililtiazol (340 mg, 1,44 mmol) en éter anhídro (15 ml) y se agitó la disolución resultante a -78°C. Se añadió n-butil-litio (1,5 M, 1,4 ml, 2,16 mmol) y se agitó la disolución resultante a -78°C durante 30 minutos. Se añadió cloruro de tri-n-butilestannilo (703 mg, 2,16 mmol), se dejó calentar después la disolución a temperatura ambiente y se agitó durante otra hora. Se inactivó la muestra y se lavó con hidróxido de sodio 1 N, se secó mediante  $MgSO_4$  y se evaporó después el disolvente, dando un residuo oleoso marrón. Se pasó el residuo de 2-trimetilsilil-4-tri-n-butilestanniltiazol a través de una columna de alúmina neutra eluyendo con un gradiente de metanol amoniacal en cloroformo, dando el compuesto del subtítulo, 4-tri-n-butilestanniltiazol, en forma de un aceite amarillo (330 mg).

40

(b) (2'*R*)-5'-(Tiazol-4-il)espiro-[1-azabiciclo[2.2.2]octano-3,2'(3'H)-furo[2,3-*b*]piridina]

Preparada mediante un método análogo al descrito para la preparación del ejemplo 1 a partir de (2'*R*)-5'-bromo-*espiro*-[1-azabiciclo[2.2.2]octano-3,2'(3'H)-furo[2,3-*b*]piridina] y 4-tri-n-butilestanniltiazol. Se aisló el compuesto en forma de la sal dihidrocloruro que era un sólido incoloro; m/z 300 ( $MH^+$ ).

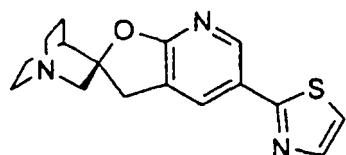
45

## Ejemplo 3

(2'*R*)-5'-(Tiazol-2-il)espiro-[1-azabiciclo[2.2]octano-3,2'(3'H)-furo[2,3-*b*]piridina]

50

55



### (a) 2-Tri-n-butilestanniltiazol

60

Se añadió n-butil-litio (1,6 M, 5,3 ml, 8,37 mmol) a una disolución de tiazol (450 mg, 5,23 mmol) en éter anhídro (30 ml) agitado a -78°C en atmósfera de nitrógeno. Después de 30 min, se añadió cloruro de tri-n-butilestannilo (2,73 g, 8,37 mmol), se dejó calentar después la disolución a temperatura ambiente y se agitó durante otra hora. Se inactivó la mezcla y se lavó con hidróxido de sodio 1 N, se secó mediante  $MgSO_4$  y se evaporó después el disolvente, dando el compuesto del subtítulo en forma de un residuo oleoso marrón (2,0 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

(b) (*2'R*)-5'-(Tiazol-2-il)espiro-[1-azabiciclo[2.2.2]octano-3,2'(*3'H*)-furo[2,3-*b*]piridina]

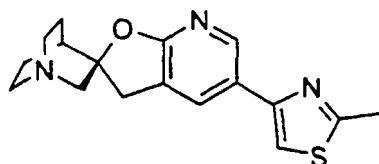
Preparada mediante un método análogo al descrito para la preparación del ejemplo 1 a partir de (*2'R*)-5'-bromoestero-piro-[1-azabiciclo[2.2.2]octano-3,2'(*3'H*)-furo[2,3-*b*]piridina] y 2-tri-n-butilestanniltiazol. Se aisló el compuesto del título en forma de la sal dihidrocloruro que era un sólido incoloro; m/z 300 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 4

(2'*R*)-5'-(2-Metiltiazol-4-il)espiro-[1-azabiciclo[2.2.2]octano-3,2'(*3'H*)-furo[2,3-*b*]piridina]

10

15



## 20 (a) 2-Metil-4-trietilestanniltiazol

Se añadió n-butil-litio (1,6 M, 3,3 ml, 5,35 mmol) a una disolución de 2,4-dibromotiazol (1.0 g, 4,12 mmol) en éter anhidro (10 ml) agitado a -78°C en atmósfera de nitrógeno. Después de 20 minutos, se añadió trifluorometanosulfonato de metilo (878 mg, 5,35 mmol), se dejó calentar después la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante otra hora. Se inactivó la mezcla y se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó mediante MgSO<sub>4</sub> y se evaporó después el disolvente, dando un residuo oleoso marrón de 2-metil-4-bromotiazol (900 mg). En atmósfera de nitrógeno, se disolvió el 2-metil-4-bromotiazol (430 mg, 2,42 mmol) en éter anhidro (5 ml) y se enfrió después a -78°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió n-butil-litio (1,6 M, 1,7 ml, 2,66 mmol), seguido después de 10 min de bromuro de trietilestannilo (760 mg, 2,66 mmol). Se calentó después la disolución a temperatura ambiente y se agitó durante otra hora. Se inactivó la mezcla y se lavó con hidróxido de sodio 1 N, se secó mediante MgSO<sub>4</sub> y se evaporó después el disolvente, dando el compuesto del subtítulo en forma de un residuo oleoso marrón (655 mg) que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

(b) (*2'R*)-5'-(2-Metiltiazol-4-il)espiro-[1-azabiciclo[2.2.2]octano-3,2'(*3'H*)-furo[2,3-*b*]piridina]

35

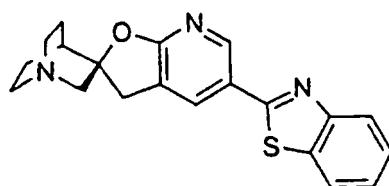
Preparada mediante un método análogo al descrito para la preparación del ejemplo 1 a partir de (*2'R*)-5'-bromoestero-piro-[1-azabiciclo[2.2.2]octano-3,2'(*3'H*)-furo[2,3-*b*]piridina] y 2-metil-4-trietilestanniltiazol. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro; m/z 314 (MH<sup>+</sup>).

## 40 Ejemplo 5

(2'*R*)-5'-(Benzotiazol-2-il)espiro-[1-azabiciclo[2.2.2]octano-3,2'(*3'H*)-furo[2,3-*b*]piridina]

45

50



## 55 (a) 2-Tri-n-butilestannilbenzotiazol

55

Se añadió n-butil-litio (1,6 M, 10 ml, 15,98 mmol) a una disolución de benzotiazol (1.80 g, 13,3 mmol) en éter anhidro (30 ml) agitado a -78°C en atmósfera de nitrógeno. Después de 10 min, se añadió cloruro de tri-n-butilestannilo (4,33 g, 13,31 mmol), se dejó calentar después la disolución a temperatura ambiente y se agitó durante otra hora. Se inactivó la mezcla y se lavó con hidróxido de sodio 1 N, se secó mediante MgSO<sub>4</sub> y se evaporó después el disolvente, dando el compuesto del subtítulo en forma de un residuo oleoso marrón (5,0 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

(b) (*2'R*)-5'-(Benzotiazol-2-il)espiro-[1-azabiciclo[2.2.2]octano-3,2'(*3'H*)-furo[2,3-*b*]piridina]

65

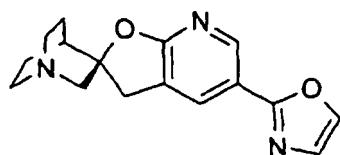
Preparada mediante un método análogo al descrito para la preparación del ejemplo 1 a partir de (*2'R*)-5'-bromoestero-piro-[1-azabiciclo[2.2.2]octano-3,2'(*3'H*)-furo[2,3-*b*]piridina] y 2-tri-n-butilestannilbenzotiazol. Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro; m/z 350 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 6

(2'R)-5'-(Oxazol-2-il)espiro-[1-azabiciclo[2.2.2]octano-3,2'(3'H)-furo[2,3-b]piridina]

5

10



(a) 2-Trietilestanniloxazol

Se añadió n-butil-litio (1,6 M, 11 ml, 17,38 mmol) a una disolución de oxazol (1,0 g, 14,48 mmol) en éter anhidro (20 ml) agitado a -78°C en atmósfera de nitrógeno. Después de 5 min, se añadió bromuro de trietilestannilo (2,07 g, 7,24 mmol), se dejó calentar después la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante otra hora. Se inactivó la mezcla y se lavó con hidróxido de sodio 1 N, se secó mediante MgSO<sub>4</sub> y se evaporó después el disolvente, dando el compuesto del subtítulo en forma de un residuo oleoso marrón (1,0 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

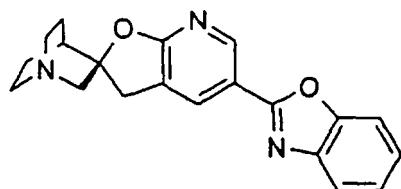
(b) (2'R)-5'-(Oxazol-2-il)espiro-[1-azabiciclo[2.2.2]octano-3,2'(3'H)-furo[2,3-b]piridina]

Preparada mediante un método análogo al descrito para la preparación del ejemplo 1 a partir de (2'R)-5'-bromo-  
55 espiro-[1-azabiciclo[2.2.2]octano-3,2'(3'H)-furo[2,3-b]piridina] y 2-trietilestanniloxazol. Se obtuvo la sal dihidrocloruro del compuesto del título en forma de un sólido incoloro; m/z 284 (MH<sup>+</sup>).

## Ejemplo 7

(30) (2'R)-5'-(Benzoxazol-2-il)espiro-[1-azabiciclo[2.2.2]octano-3,2'(3'H)-furo[2,3-b]piridina]

35



40

(a) 2-Trietilestannilbenzoxazol

Se añadió n-butil-litio (1,6 M, 6,0 ml, 9,57 mmol) a una disolución de benzoxazol (950 mg, 7,98 mmol) en éter anhidro (20 ml) agitado a -78°C en atmósfera de nitrógeno. Después de 10 min, se añadió bromuro de trietilestannilo (2,28 g, 7,98 mmol), se dejó calentar después la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante otra hora. Se inactivó la mezcla y se lavó con hidróxido de sodio 1 N, se secó mediante MgSO<sub>4</sub> y se evaporó después el disolvente, dando el compuesto del subtítulo en forma de un residuo oleoso marrón que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

50

(b) (2'R)-5'-(Benzoxazol-2-il)espiro-[1-azabiciclo[2.2.2]octano-3,2'(3'H)-furo[2,3-b]piridina]

Preparada mediante un método análogo al descrito para la preparación del ejemplo 1 a partir de (2'R)-5'-bromo-  
55 espiro-[1-azabiciclo[2.2.2]octano-3,2'(3'H)-furo[2,3-b]piridina] y 2-trietilestannilbenzoxazol. Se obtuvo la sal dihidro-  
cloruro del compuesto del título en forma de un sólido incoloro; m/z 343 (MH<sup>+</sup>).

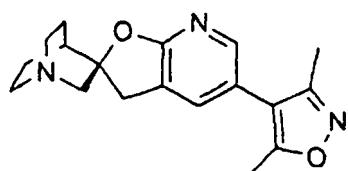
55

## Ejemplo 8

(2'R)-5'-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)espiro-[1-azabiciclo[2.2.2]octano-3,2'(3'H)-furo[2,3-b]piridina]

60

65



## ES 2 326 638 T3

Se dispusieron en un tubo sellado en atmósfera de nitrógeno (*2'R*)-5'-bromoespri[1-azabiciclo[2.2.2]octano-3,2'(<sup>3</sup>H)-furo[2,3-*b*]piridina] (200 mg, 0,68 mmol), y ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (106 mg, 0,75 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (20 mg, 0,017 mmol) y carbonato de sodio (305 mg, 2,21 mmol). Se añadieron agua (1,2 ml), etanol (1,5 ml) y etilenglicoldimieléter (5,5 ml). Se agitó la mezcla y se calentó a 100°C en atmósfera de nitrógeno durante una noche. Se filtró la mezcla a través de tierra de diatomeas. Se diluyó el filtrado con cloroformo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó mediante MgSO<sub>4</sub> y se evaporó después el disolvente. Se purificó el compuesto mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de metanol amoniácal en cloroformo, seguido por HPLC en fase inversa en una columna Waters Novapak-HR C<sub>18</sub> usando un gradiente de 0-65% de acetonitrilo/agua (conteniendo cada disolvente 0,1% de ácido trifluoroacético como tampón) como eluyente. Se evaporaron las recogidas que contenían producto. Se disolvió el residuo en metanol, se añadió después ácido clorhídrico 1 N en exceso y se evaporó el disolvente, dando la sal dihidrocloruro del compuesto del título (75 mg) en forma de un sólido blanco; m/z 313 (MH<sup>+</sup>).

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

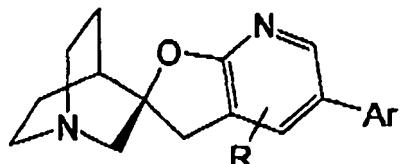
65

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula

5

10



I

15

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

20 Ar es un anillo heterocíclico monocíclico de 5 miembros o un anillo heterocíclico bicíclico benzocondensado de 5 miembros conectado a través del anillo de 5 miembros que tiene, como parte del anillo de 5 miembros, un átomo de nitrógeno de anillo y un átomo de oxígeno de anillo o un átomo de azufre de anillo, estando sustituido dicho anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico condensado con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado, alquilo C<sub>1-4</sub> oxigenado, alquenilo C<sub>2-4</sub>, alquinilo C<sub>2-4</sub>, halógeno, -CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, -C(O)R<sup>1</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>;

25

n es 0,1 o 2;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente en cada aparición de hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;

30

R es un sustituyente seleccionado de hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado, alquilo C<sub>1-4</sub> oxigenado o halógeno.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

35

en el que:

Ar es un anillo heterocíclico de 5 miembros que tiene un átomo de anillo de nitrógeno y un átomo de anillo de oxígeno o un átomo de anillo de azufre y que tiene 0 ó 1 sustituyentes seleccionados de metilo, etilo o halógeno, y

40

R es hidrógeno.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de:

(2'R)-5'-(tiazol-5-il)espiro[1-azabicielo[2.2.2]octano-3,2'(3'H)-furo[2,3-b]piridina];

45

(2'R)-5'-(tiazol-4-il)espiro[1-azabicielo[2.2.2]octano-3,2'(3'H)-furo[2,3-b]piridina];

(2'R)-5'-(tiazol-2-il)espiro[1-azabicielo[2.2.2]octano-3,2'(3'H)-furo[2,3-b]piridina];

50

(2'R)-5'-(2-metiltiazol-4-il)espiro-[1-azabicielo[2.2.2]octano-3,2'(3'H)-furo[2,3-b]piridina],

(2'R)-5'-(benzotiazol-2-il)espiro-[1-azabicielo[2.2.2]octano-3,2'(3'H)-furo[2,3-b]piridina],

(2'R)-5'-(oxazol-2-il)espiro-[1-azabicielo[2.2.2]octano-3,2'(3'H)-furo[2,3-b]piridina];

55

(2'R)-5'-(benzoxazol-2-il)espiro-[1-azabicielo[2.2.2]octano-3,2'(3'H)-furo[2,3-b]piridina];

(2'R)-5'-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)espiro-[1-azabicielo[2.2.2]octano-3,2'(3'H)-furo[2,3-b]piridina];

60

(2'R)-5'-(2-trifluorometiltiazol-4-il)espiro-[1-azabicielo[2.2.2]octano-3,2'(3'H)-furo[2,3-b]piridina];

(2'R)-5'-(2-metiltiazol-5-il)espiro-[1-azabicielo[2.2.2]octano-3,2'(3'H)-furo[2,3-b]piridina]; o

(2'R)-5'-(2-trifluorometiltiazol-5-il)espiro-[1-azabicielo[2.2.2]octano-3,2'(3'H)-furo[2,3-b]piridina].

65

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

## ES 2 326 638 T3

5. La composición farmacéutica según la reivindicación 4, para uso en el tratamiento o la profilaxis de trastornos psicóticos o trastornos de deterioro intelectual.
6. La composición farmacéutica según la reivindicación 4, para uso en el tratamiento o la profilaxis de enfermedad de Alzheimer, déficit de aprendizaje, déficit de cognición, déficit de atención, pérdida de memoria, trastornos por déficit de atención con hiperactividad, ansiedad, esquizofrenia o manía o depresión maníaca, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, trastornos neurodegenerativos en los que hay una pérdida de sinapsis colinérgica, desfase horario, abandono del tabaquismo, adicción a nicotina, incluyendo la resultante de exposición a productos que contienen nicotina, deseo compulsivo, dolor y colitis ulcerosa.
- 10 7. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de trastornos psicóticos o trastornos de deterioro intelectual.
- 15 8. El uso según la reivindicación 7, en el que la afección o trastorno es enfermedad de Alzheimer, déficit de aprendizaje, déficit de cognición, déficit de atención, pérdida de memoria, trastorno por déficit de atención con hiperactividad.
9. El uso según la reivindicación 7, en el que el trastorno es ansiedad, esquizofrenia o manía o depresión maníaca.
- 20 10. El uso según la reivindicación 7, en el que el trastorno es enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette o trastornos neurodegenerativos en los que hay una pérdida de sinapsis colinérgicas.
- 25 11. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de desfase horario, abandono del tabaquismo, adicción a nicotina, incluyendo la resultante de exposición a productos que contienen nicotina, deseo compulsivo, dolor y colitis ulcerosa.
12. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que uno o más de los átomos son un radioisótopo del elemento.
- 30 13. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que el radioisótopo es tritio.
14. El uso de un compuesto según la reivindicación 13 en un examen para el descubrimiento de compuestos medicinales novedosos que se unen a y modulan la actividad mediante agonismo, agonismo parcial o antagonismo del receptor nicotínico de acetilcolina  $\alpha_7$ .
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65