



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 354 905**

51 Int. Cl.:

C07D 221/22 (2006.01)

C07D 413/10 (2006.01)

C07D 401/10 (2006.01)

C07D 417/10 (2006.01)

C07D 405/10 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06721069 .0**

96 Fecha de presentación : **27.02.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1858857**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.11.2007**

54

Título: **Derivados de azabicicloalcano útiles como agonistas del receptor nicotínico de acetilcolina.**

30

Prioridad: **04.03.2005 US 658444 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.03.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.03.2011

73

Titular/es: **ELI LILLY & COMPANY**
Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285, US

72

Inventor/es: **Martin, Fiona Mitchell;**
Flynn, Claire June y
Richards, Simon James

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 354 905 T3

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

DESCRIPCIÓN

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que modulan la neurotransmisión promoviendo la liberación de neurotransmisores tales como acetilcolina, dopamina y norepinefrina. Más particularmente, la invención se refiere a compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, procedimientos para su preparación, composiciones farmacéuticas que contienen los mismos y su uso en terapia, en la que dichos compuestos son capaces de unirse a y modular receptores nicotínicos de acetilcolina en un mamífero.

10 Antecedentes de la invención

Los receptores de acetilcolina modulan la liberación de neurotransmisores, tales como, por ejemplo, dopamina, norepinefrina, acetilcolina y serotonina de diferentes regiones del cerebro. Mediante dicha acción, los receptores de acetilcolina participan en la modulación de la función neuroendocrina, respiración, humor, control y función motora, enfoque y atención, concentración, memoria y cognición y los mecanismos de abuso de sustancias.

15

Se ha demostrado que los ligandos para receptores de acetilcolina tienen efectos en la atención, cognición, apetito, abuso de sustancias, memoria, función extrapiramidal, función cardiovascular, dolor, motilidad y función gastrointestinal. La distribución de receptores de acetilcolina que unen nicotina, es decir, receptores nicotínicos de acetilcolina, están esparcidos en el cerebro, incluyendo los ganglios basales, sistema límbico, corteza cerebral y núcleos del cerebro medio y cerebelo. En la periferia, la distribución incluye músculo, ganglios autónomos, el tracto gastrointestinal y el sistema cardiovascular.

20

Los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) pertenecen a la familia de canales iónicos regulados por ligando de los receptores neurotransmisores. En el tejido neuronal y periférico, los nAChR poseen una estructura pentamérica que consiste en 5 subunidades de proteínas que rodean un canal iónico central. Se han identificado cinco subunidades neuromusculares (α , β , γ , δ , ϵ), diez subunidades α periféricas o neuronales ($\alpha 1$ a $\alpha 10$) y tres subunidades β periféricas o neuronales ($\beta 2$ a $\beta 4$). Estas subunidades se combinan para formar receptores pentaméricos de tres formas: en primer lugar, con estequiometría homomérica $5[\alpha]$, por ejemplo, $\alpha 7$ a $\alpha 9$; en segundo lugar, con estequiometría heteromérica $2[\alpha]3[\alpha]$, por ejemplo, combinaciones de subunidades $\alpha 1$ a $\alpha 6$ y $\beta 2$ a $\beta 4$; y en tercer lugar, la estequiometría $2[\alpha]1[\beta]1[\delta]1[\gamma/\epsilon]$ observada en receptores neuromusculares.

25

30

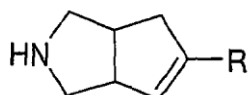
La nicotina modula múltiples subtipos neuronales, periféricos y neuromusculares de nAChR. A la vez que demuestra efectos beneficiosos en varias enfermedades neuronales mediadas por nAChR, la nicotina también demuestra varios efectos secundarios indeseables

35

en sistemas cardiovascular, gastrointestinal y neuromuscular. Se apreciará que existe la necesidad de compuestos que puedan modular de forma selectiva un grupo individual o específico de nAChR.

5 El documento WO 2005/007655 describe compuestos azapolicíclicos heteroarilo condensados que se unen a sitios de receptores nicotínicos de acetilcolina neuronales específicos. Se dice que estos compuestos son útiles para modular la función colinérgica y por lo tanto son adecuados para reducir la adicción a nicotina y tratar una serie de trastornos asociados con la función colinérgica.

10 En el documento WO 2004/016604 se desvelan compuestos azabicíclicos como agentes activos del sistema nervioso central útiles para el tratamiento del dolor. Éstos incluyen compuestos de fórmula:



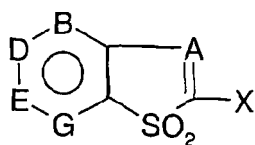
en la que R es un arilo o heterociclo.

15 El documento WO 01/44243 describe diazabicicloalcanos y en particular derivados de heteroaril-diazabiciclo[3.3.1]nonano de fórmula general:

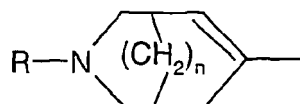


20 en la que R' representa hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo aralquilo o un grupo fluorescente; y R¹ representa un grupo mono- o poli-heterocíclico opcionalmente sustituido. En el documento WO 02/096911 se desvelan compuestos de heteroaril-diazabiciclo[3.3.1]nonano similares como ligandos colinérgicos.

El documento WO03/004493 desvela una fórmula genérica relacionada con compuestos con un sistema de anillos aromáticos unidos covalentemente a un grupo azabicíclico de fórmula:



en la que X =



25 en la que R representa hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo y aralquilo.

Existe la necesidad de proporcionar nuevos compuestos que puedan actuar como agonistas de nAChR, mostrando una alta afinidad de unión a los mismos. Además, existe la

sustituyentes metilo, seleccionándose dicho heteroarilo entre furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y tetrazolilo, $-C(NH)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-alquil\ C_{1-4}(NR^3R^4)$, $-CO(NR^3R^4)$, $-alquil\ C_{1-4}CO(NR^3R^4)$, $-S(O)_2NR^3R^4$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-C(NR^5)NR^6R^7$, $-CH_2C(NR^5)NR^6R^7$, $-C(NOR^5)R^6$, $-C(NCN)R^5$, $-C(NNR^5R^6)R^7$, $-S(O)_2OR^5$, $-S(O)_2R^5$, fenilo y fenil $(CH_2)_nO$, en la que dicho fenilo o fenil $(CH_2)_nO$ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, flúor, ciano, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} , en la que dicho alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor; o en el que dos sustituyentes en los átomos adyacentes de dicho arilo juntos representan opcionalmente $-OCH_2CH_2-$, $-OCH_2CH(OH)-$, $-OCH_2CH_2O-$ o $-OCH_2O-$;

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} y alquilcarbonilo C_{1-4} ; R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , fenilo y fenilalquilo C_{1-4} ;

n es 0, 1 ó 2.

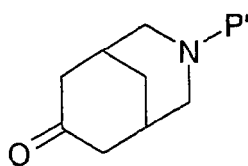
La invención también se refiere a composiciones farmacéuticamente aceptables que contienen un compuesto de acuerdo con la invención y, por lo tanto, en un segundo aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula I.

En un tercer aspecto, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención para su uso en terapia.

En un cuarto aspecto, la invención se refiere al uso de una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una o más afecciones en un mamífero seleccionadas entre enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, pioderma gangrenoso, enfermedad de Crohn, síndrome de colon irritable, distonia espástica, dolor crónico, dolor agudo, esprúe celíaco, bolsitis, vasoconstricción, ansiedad, trastorno de pánico, depresión, trastorno bipolar, autismo, trastornos del sueño, desfase horario, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), disfunción cognitiva, hipertensión, bulimia, anorexia, obesidad, arritmias cardiacas, hipersecreción de ácido gástrico, úlceras, feocromocitoma, parálisis supranuclear progresiva, dependencias y adicciones químicas, dependencias de, o adicciones a, la nicotina (o productos de tabaco), alcohol, benzodiazopinas, barbitúricos, opioides o cocaína, cefalea, migraña, ictus, lesión cerebral traumática (TBI), trastorno obsesivo-compulsivo (OCD), psicosis, corea de Huntington, discinesia tardía, hipercinesia, dislexia, esquizofrenia, demencia multiinfarto, alteración cognitiva relacionada con la edad, epilepsia, epilepsia de ausencia petit mal, demencia senil de tipo Alzheimer (AD), enfermedad de Parkinson (PD), trastorno de déficit de atención con

hiperactividad (ADHD), trastorno de déficit de atención (ADD), síndrome de las piernas inquietas (RLS), alteración cognitiva leve, mejora cognitiva en esquizofrenia, síntomas extrapiramidales inducidos por drogas, trastorno conductual, trastorno de oposición, ansiedad en fumadores compulsivos, riesgo cardiovascular en el embarazo, eyaculación retardada, emesis, diarrea, adicción a los chicles de nicotina, impedimento del sueño, isquemia y síndrome de Tourette.

En un quinto aspecto, la invención proporciona un intermedio para la formación de compuestos de acuerdo con la fórmula I, teniendo dicho intermedio una estructura de acuerdo con la fórmula II:

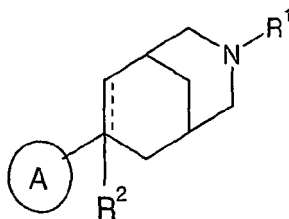


Fórmula II

en la que P' es un grupo protector de nitrógeno seleccionado entre bencilo, tritilo, acilo o carbamatos de t-butilo, bencilo, 2,4-diclorobencilo, 2-(bifenilil)isopropilo, 9-fluorenilmetilo, isonicotinilo o alilo.

Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



Fórmula I

en la que,

R¹ es hidrógeno, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, benciloxycarbonilo, cianoalquilo C₁₋₆, dihidro-3-piridinilcarbonilo, hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₆, fenoxycarbonilo, -NR³R⁴, (NR³R⁴)alquilo C₁₋₄ y (NR³R⁴)carbonilalquilo C₁₋₄;

R² está presente como H u OH;

----- es un doble enlace opcional, en el que cuando ----- es un doble enlace, R² está ausente;

A es un arilo seleccionado entre fenilo, naftilo, indenilo, indanilo, azuleno y tetrahidronaftilo,

en la que dicho arilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueno C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-4} , alcoxycarbonilo C_{1-6} , alcoxycarbonil C_{1-6} -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , alquilcarboniloxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , alquino C_{2-6} , carboxi, carboxialquilo C_{1-6} , ciano, cianoalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , halocicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , cicloalquil C_{3-6} -alcoxi C_{1-4} , halocicloalquil C_{3-6} -alcoxi C_{1-4} , formilo, formialquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxil, hidroxialquilo C_{1-6} , mercapto, mercaptoalquilo C_{1-6} , nitro, trifenilmetilo (tritulo), un heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes metilo, seleccionándose dicho heteroarilo entre furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y tetrazolilo, $-C(NH)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-alquil C_{1-4}(NR^3R^4)$, $-CO(NR^3R^4)$, $-alquil C_{1-4}CO(NR^3R^4)$, $-S(O)_2NR^3R^4$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-C(NR^5)NR^6R^7$, $-CH_2C(NR^5)NR^6R^7$, $-C(NOR^5)R^6$, $-C(NCN)R^5$, $-C(NNR^5R^6)R^7$, $-S(O)_2OR^5$, $-S(O)_2 R^5$, fenilo y fenil $(CH_2)_nO$, en la que dicho fenilo o fenil $(CH_2)_nO$ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, flúor, ciano, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} , en la que dicho alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor; o en el que dos sustituyentes en los átomos de carbono adyacentes de dicho arilo juntos representan opcionalmente $-OCH_2CH_2-$, $-OCH_2CH(OH)-$, $-OCH_2CH_2O$ o $-OCH_2O-$;

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} y alquilcarbonilo C_{1-4} ;

R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , fenilo y fenilalquilo C_{1-4} ;

n es 0, 1 ó 2.

Definición de términos:

A menos que se indique otra cosa, el término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillos monocíclico, o un sistema de anillos bicíclico condensado, en el que uno o más de los anillos condensados son aromáticos. Los ejemplos representativos de arilo incluyen, pero sin limitación, azuleno, indano, indeno, naftilo, fenilo y tetrahidronaftilo.

El término "alqueno C_{2-6} ", como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 6 carbonos, preferentemente en una cadena lineal, y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono formado por la retirada de dos hidrógenos. Los ejemplos representativos de alqueno C_{2-6} incluyen, pero sin limitación, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo y 5-hexenilo.

El término "alcoxi C_{1-6} ", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C_{1-6} , como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a

través de un resto oxi, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxi C₁₋₆ incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

5 El término "alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₄", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi C₁₋₆, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de otro grupo alcoxi C₁₋₄, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₄ incluyen, pero sin limitación, terc-butoximetoxi, 2-etoxietoxi, 2-metoxietoxi y metoximetoxi.

10 El término "alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₄", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi C₁₋₆, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo C₁₋₄, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₄ incluyen, pero sin limitación, terc-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo y metoximetilo.

15 El término "alcoxicarbonilo C₁₋₆", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi C₁₋₆, como se define en este documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxicarbonilo C₁₋₆ incluyen, pero sin limitación, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo.

20 El término "alcoxicarbonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₄", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₆, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo C₁₋₄, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alcoxicarbonilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₄ incluyen, pero sin limitación, 3-metoxicarbonilpropilo, 4-etoxicarbonilbutilo, 2-(sec-butilcarbonil)etilo, 2-(isopropoxicarbonil)etilo y 2-(terc-butoxicarbonil)etilo.

25 El término "alquilo C₁₋₆", como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero sin limitación metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y n-hexilo.

30 El término "alquilcarbonilo C₁₋₆", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilo C₁₋₆ incluyen, pero sin limitación, propionilo, 2,2-dimetilpropionilo, butanoílo y pentanoílo.

35 El término "alquilcarboniloxi C₁₋₆", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilcarbonilo C₁₋₆, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un resto oxi, como se considera en el presente documento. Los

ejemplos representativos de alquilcarboniloxi C_{1-6} incluyen, pero sin limitación, acetoxi, propanoiloxi y 2,2-dimetilpropanoiloxi.

5 El término "alquiltio C_{1-6} ", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C_{1-6} unido al resto molecular precursor a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de alquiltio C_{1-6} incluyen, pero sin limitación, metiltio, etiltio, terc-butiltio y hexiltio.

10 El término "alquinilo C_{2-6} ", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 4 átomos de carbono, preferentemente en una cadena lineal, y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de un grupo alquinilo C_{2-6} incluyen, pero sin limitación, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, 3-metil-1-pentinilo y 1-butinilo.

15 El término "cicloalquilo C_{3-6} ", como se usa en el presente documento, se refiere a un alquilo C_{3-6} cíclico, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de un cicloalquilo C_{3-6} incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} ", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C_{3-6} cíclico unido al resto molecular precursor a través de un alquilo C_{1-4} . Los ejemplos representativos de cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} incluyen ciclopropilmetilo y ciclopentilmetilo.

20 El término cicloalquil C_{3-6} -alcoxi C_{1-4} como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C_{3-6} cíclico unido al resto molecular precursor a través de un alcoxi C_{1-4} . Los ejemplos representativos de cicloalquil C_{3-6} -alcoxi C_{1-4} incluyen ciclopropil-metoxi, ciclobutil-metoxi, ciclopentil-metoxi, ciclopropil-etoxi y ciclobutil-etoxi.

25 El término "carbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -C(O)-.

El término "carboxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -CO₂.

30 El término "carboxialquilo C_{1-6} ", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo carboxilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo C_{1-6} , como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de carboxialquilo C_{1-6} incluyen, pero sin limitación, carboximetilo, 2-carboxietilo y 3-carboxipropilo.

El término "ciano", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -CN.

35 El término "cianoalquilo C_{1-6} ", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo ciano, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo C_{1-6} , como se define en el presente documento. Los ejemplos

representativos de cianoalquilo C_{1-6} incluyen, pero sin limitación, cianometilo, 2-cianoetilo y 3-cianopropilo.

El término "formilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -C(O)H.

5 El término "formilalquilo C_{1-6} ", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo formilo, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo C_{1-6} , como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de formilalquilo C_{1-6} incluyen, pero sin limitación, 2-oxoetilo y 3-oxopropilo.

10 Los términos "halo" o "halógeno", como se usan en el presente documento, se refieren a -F, -Cl, -Br o -I.

El término "haloalcoxi C_{1-6} ", como se usa en el presente documento, se refiere a al menos un halógeno, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alcoxi C_{1-6} , como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de haloalcoxi C_{1-6} incluyen, pero sin limitación, clorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoro-etoxi, trifluorometoxi, 1,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluoroetoxi.

El término "haloalquilo C_{1-6} ", como se usa en el presente documento, se refiere a al menos un halógeno, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo C_{1-6} , como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de haloalquilo C_{1-6} incluyen, pero sin limitación, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo y 2-cloro-3-fluoropentilo.

El término halocicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} como se usa en el presente documento, se refiere a un cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} como se ha definido anteriormente en el presente documento, en la que dicho cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} sustituido en cualquier posición en el anillo carbocíclico o cadena alquilo C_{1-4} con uno a cuatro átomos halo, preferentemente con 1, 2 ó 3 átomos de flúor.

El término halocicloalquil C_{3-6} -alcoxi C_{1-4} como se usa en el presente documento, se refiere a un cicloalquil C_{3-6} -alcoxi C_{1-4} como se ha definido anteriormente en el presente documento, en la que dicho cicloalquil C_{3-6} -alcoxi C_{1-4} sustituido en cualquier posición en el anillo carbocíclico o la cadena alquilo del alcoxi C_{1-4} con uno a cuatro átomos halo, preferentemente con 1, 2 ó 3 átomos de flúor.

El término "hidroxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -OH.

El término "hidroxialquilo C_{1-6} ", como se usa en el presente documento, se refiere a al menos un grupo hidroxi, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo C_{1-6} , como se define en el presente documento. Los

ejemplos representativos de hidroxialquilo C_{1-6} incluyen, pero sin limitación, metanol, propanol y propan-1,2-diol.

El término "mercapto", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -SH.

5 El término "mercaptoalquilo C_{1-6} ", como se usa en el presente documento, se refiere a al menos un grupo mercapto, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo C_{1-6} , como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de mercaptoalquilo C_{1-6} incluyen, pero sin limitación, metanotiol, etanotiol y propanotiol.

10 El término " $-NR^3R^4$ ", como se usa en el presente documento, se refiere a dos grupos, R^3 y R^4 , que están unidos al resto molecular precursor a través de un átomo de nitrógeno. R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} y alquilcarbonilo C_{1-4} , como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de $-NR^3R^4$ incluyen, pero sin limitación, acetamido, amino, metilamino, dimetilamino y etilamino.

15 El término " $-alquil C_{1-4}(NR^3R^4)$ ", como se usa en el presente documento, se refiere a $-NR^3R^4$ como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo C_{1-4} , como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de $-alquil C_{1-4}(NR^3R^4)$ incluyen, pero sin limitación, aminometilo, (metilamino)metilo, 2-aminoetilo y (dimetilamino)metilo.

20 El término " $-CONR^3R^4$ ", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo (NR^3R^4) , como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo de carbonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de $-CONR^3R^4$ incluyen, pero sin limitación, carboxamido, N,N-dimetilcarboxamido, N-metilcarboxamido y N-etilcarboxamido.

25 El término " $-alquil C_{1-4}CO(NR^3R^4)$ ", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-CONR^3R^4$, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo C_{1-4} , como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de $-alquil C_{1-4}CO(NR^3R^4)$ incluyen, pero sin limitación, carboxamidoetilo, N-metilcarboxamidoetilo, carboxamidobutilo y N,N-dimetilcarboxamidobutilo.

30 El término " $-SO_2NR^3R^4$ ", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-NR^3R^4$, como se define en el presente documento, unido al resto molecular precursor a través de un grupo sulfonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de $-SO_2NR^3R^4$ incluyen, pero sin limitación, sulfonamido, N-metil N,N-dimetilsulfonamido, N-metilsulfonamida y N-etilsulfonamido.

35 El término "nitro", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-NO_2$.

La expresión "grupo protector de nitrógeno" o "grupo protector de N", como se usa en el presente documento, se refiere a aquellos grupos que pretenden proteger un grupo amino frente a reacciones indeseadas durante los procedimientos sintéticos. Los grupos protectores de nitrógeno comprenden carbamatos, amidas, derivados de N-bencilo y derivados de imina.

5 Los grupos protectores de nitrógeno preferidos incluyen bencilo, tritilo, acilo o carbamatos de t-butilo, bencilo, 2,4-diclorobencilo, 2-(bifenilil)isopropilo, 9-fluorenilmetilo, isonicotinilo o alilo.

El término "oxo", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto C=O.

El término "oxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto -O-.

10 El término "fenoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo fenilo unido a la molécula precursora a través de un resto oxi, como se define en el presente documento.

El término "fenil(CH₂)_nO en el que n = 0, 1 ó 2", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo fenilo unido a la molécula precursora a través de un resto oxi o alcoxi, teniendo dicho resto alcoxi uno o dos átomos de carbono.

15 El término "sulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -SO₂-.

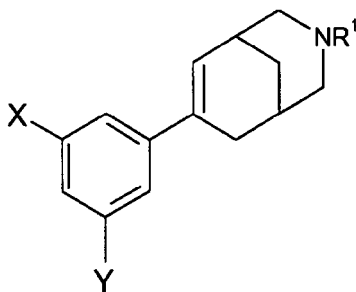
----- representa un enlace que existe como un enlace sencillo o como un doble enlace.

En una realización preferida, los compuestos de la presente invención comprenden compuestos de acuerdo con la fórmula I como se ha descrito anteriormente, en la que A es un
 20 fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueno C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₄, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alcoxycarbonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, carboxi, carboxialquilo C₁₋₆, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, formilo, formilalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆,
 25 haloalquilo C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, mercapto, mercaptoalquilo C₁₋₆, nitro, trifenilmetilo (tritilo), furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, tetrazolilo, -C(NNR³R⁴), -NR³R⁴, -alquil C₁₋₄(NR³R⁴), -CO (NR³R⁴), -alquil C₁₋₄CO(NR³R⁴), -S(O)₂NR³R⁴, -NR⁵S(O)₂R⁶, -C(NR⁵)NR⁶R⁷, -CH₂C(NR⁵)NR⁶R⁷, -C(NOR⁵)R⁶, -C
 30 (N₂CN)R⁵, -C(NNR⁵R⁶)R⁷, -S(O)₂OR⁵, -S(O)₂R⁵, fenilo y fenil(CH₂)_nO, en la que dicho fenilo o fenil(CH₂)_nO opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, flúor y ciano; o en la que dos sustituyentes en los átomos de carbono adyacentes de dicho arilo juntos representan opcionalmente -OCH₂CH₂-, -OCH₂CH(OH)-, -OCH₂CH₂O- o -OCH₂O-.

35 En una realización más, la presente invención comprende compuestos de acuerdo con

opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, benciloxi, isopropiloxi, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, fenoxi, 4-clorofenoxi, 4-cianofenoxi o 4-fluorofenoxi. Los grupos fenilo sustituidos más preferidos representados por A se seleccionan entre 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,4,5-trifluorofenilo, 3-cianofenilo y 3-metoxifenilo.

Los solicitantes han descubierto que la selectividad para el receptor nicotínico de $\alpha 4\beta 2$ en comparación con el receptor nicotínico de $\alpha 4\beta 2$ y/o la potencia pueden mejorar cuando A es un grupo fenilo que tiene dos sustituyentes en las posiciones 3 y 5 del anillo de fenilo. Por lo tanto, la presente invención se refiere adicionalmente a un compuesto de acuerdo con la fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula III

en la que X se selecciona entre un alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-4} , alcoxycarbonilo C_{1-6} , alcoxycarbonil C_{1-6} -alquilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-6} , alquilcarboniloxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , alquinilo C_{2-6} , carboxi, carboxialquilo C_{1-6} , ciano, cianoalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , cicloalquil C_{3-6} -alcoxi C_{1-4} , en la que dicho cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} o cicloalquil C_{3-6} -alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno; formialquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-6} , carboxi, mercapto, mercaptoalquilo C_{1-6} , nitro, trifenilmetilo (trilito), $-C(NH)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-alquil\ C_{1-4}(NR^3R^4)$, $-CO(NR^3R^4)$, $-alquil\ C_{1-4}CO(NR^3R^4)$, $-S(O)_2NR^3R^4$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-C(NR^5)NR^6R^7$, $-CH_2C(NR^5)NR^6R^7$, $-C(NOR^5)R^6$, $-C(NCN)R^5$, $-C(NNR^5R^6)R^7$, $-S(O)_2OR^5$, $-S(O)_2R^5$, un heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes metilo, seleccionándose dicho heteroarilo entre furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y tetrazolilo, fenilo y fenil $(CH_2)_nO$, en la que dicho fenilo o fenil $(CH_2)_nO$ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, flúor, ciano, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} , en la que dicho alquilo C_{1-3} o alcoxi C_{1-3} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor; Y se selecciona entre ciano, hidrógeno, flúor, cloro y bromo; R^1 se selecciona entre hidrógeno y

alquilo C₁₋₄; R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y alquilcarbonilo C₁₋₄; R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄, fenilo y fenilalquilo C₁₋₄, n = 0, 1 ó 2.

5 Preferentemente, en esta realización, X se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₄, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, hidrógeno, hidroxilo, mercapto, -CO (NR³R⁴), -alquil C₁₋₄CO(NR³R⁴), un heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes metilo, seleccionándose dicho heteroarilo entre furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, piridinilo, 10 piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y tetrazolilo; Y se selecciona entre ciano, hidrógeno, fluoro y cloro; R¹ es hidrógeno o un metilo; R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y metilo.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula III en la que X se selecciona entre alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-alcoxi C₁₋₃, alcoxi 15 C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alcoxycarbonilo C₁₋₃, alcoxycarbonilalquil C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquilcarbonilo C₁₋₃, alquilcarboniloxi C₁₋₃, alquiltio C₁₋₃, alquinilo C₂₋₄, carboxi, ciano, cianoalquilo C₁₋₃, ciclopropilo, ciclopropilalquilo C₁₋₃, ciclopropilalcoxi C₁₋₃, en la que dicho alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, ciclopropilalquilo C₁₋₃ o ciclopropilalcoxi C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno seleccionados independientemente entre flúor y cloro que pueden estar en cualquier 20 posición del anillo carbocíclico y/o la cadena de alquilo C₁₋₃; formilalquilo C₁₋₃, halógeno, hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₃, mercapto, mercaptoalquilo C₁₋₃, nitro, -C(NH)NR³R⁴, -NR³R⁴, -alquil C₁₋₃(NR³R⁴), -CO(NR³R⁴), -alquil C₁₋₃CO(NR³R⁴), -S(O)₂NR³R⁴, -NR⁵S(O)₂R⁶, -C(NR⁵)NR⁶R⁷, -CH₂C(NR⁵)NR⁶R⁷, -C(NOR⁵)R⁶, -C(NCN)R⁵, -C(NNR⁵R⁶)R⁷, -S(O)₂OR⁵-S(O)₂R⁵, un heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes metilo, seleccionándose dicho heteroarilo entre furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, 25 pirimidinilo y pirazinilo, fenilo y fenil(CH₂)_nO, en la que dicho fenilo o fenil(CH₂)_nO opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, ciano, metilo, etilo, metoxi y etoxi, en la que dicho metilo, etilo, metoxi o etoxi opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor; Y se selecciona entre ciano, hidrógeno, fluoro y cloro; R¹ se selecciona entre metilo y hidrógeno; R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₃ y alquilcarbonilo C₁₋₃; R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₃; y n es 0 ó 1.

35 Preferentemente, en esta realización, X se selecciona entre alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alcoxycarbonilo C₁₋₃, alquilcarbonilo C₁₋₃, alquilcarboniloxi C₁₋₃, alquiltio

C₁₋₃, carboxi, ciano, cianoalquilo C₁₋₃, ciclopropilo, ciclopropilalquilo C₁₋₃ y ciclopropilalcoxi C₁₋₃, en la que dicho alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, ciclopropilalquilo C₁₋₃ o ciclopropilalcoxi C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno seleccionados independientemente entre flúor y cloro que puede estar en cualquier posición en el anillo carbocíclico y/o la cadena alquilo C₁₋₃, halógeno, hidrógeno, hidroxilo, mercapto, -NR³R⁴, -alquil C₁₋₃(NR³R⁴), -CO(NR³R⁴), -alquil C₁₋₃CO(NR³R⁴), -S(O)₂R⁵, un heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes metilo, seleccionándose dicho heteroarilo entre furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo; seleccionándose Y entre ciano, hidrógeno, flúor y cloro; R¹ es hidrógeno o metilo; R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₃; y R⁵ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₃.

Cuando X es un grupo heteroarilo, éste se selecciona preferentemente entre furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo; más preferentemente se selecciona entre furilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y piridinilo, en la que dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes metilo; siendo Y ciano, hidrógeno o flúor y siendo R¹ hidrógeno. Cuando el grupo heteroarilo X está sustituido con un metilo, ésta es preferentemente una sola sustitución metilo.

En un compuesto de acuerdo con la fórmula III, Y puede seleccionarse entre ciano, hidrógeno, flúor y cloro. Preferentemente, Y se selecciona entre ciano, hidrógeno y flúor. Más preferentemente, Y es ciano o flúor. En una realización más preferida de la invención Y es flúor.

La selectividad para el receptor nicotínico $\alpha 4\beta 2$ en comparación con el receptor nicotínico $\alpha 4\beta 2$ puede mejorarse particularmente y/o la potencia en el $\alpha 4\beta 2$ puede aumentarse particularmente en los compuestos de acuerdo con la fórmula III, en la que X se selecciona entre hidrógeno, flúor, cloro, bromo, -CONH₂, acetilo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, ciclopropilalquilo C₁₋₃, ciclopropilalcoxi C₁₋₃, en la que dicho alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, ciclopropilalquilo C₁₋₃ o ciclopropilalcoxi C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor que pueden estar en cualquier posición en el anillo de ciclopropilo y/o la cadena alquilo C₁₋₃, un heteroarilo opcionalmente sustituido con un metilo, seleccionándose dicho heteroarilo entre furilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y piridinilo.

Por lo tanto, una realización particularmente preferida de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula III, en la que X se selecciona entre hidrógeno, flúor, cloro, bromo, -CONH₂, acetilo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, ciclopropilalquilo C₁₋₃, ciclopropilalcoxi C₁₋₃, en la que dicho alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, ciclopropilalquilo C₁₋₃ o ciclopropilalcoxi C₁₋₃

opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor que pueden estar en cualquier posición en el anillo de ciclopropilo y/o la cadena alquilo C₁₋₃, un heteroarilo opcionalmente sustituido con un metilo, seleccionándose dicho heteroarilo se selecciona entre furilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y piridinilo; Y se selecciona entre ciano, hidrógeno y flúor, y en la que X e Y son distintos de hidrógeno; R¹ es metilo o hidrógeno, preferentemente hidrógeno.

En una realización preferida adicional, los compuestos pueden describirse en relación con la fórmula III, en la que X se selecciona entre flúor, metoxi, etoxi, acetilo, -CONH₂, 2-fluoro-etoxi, 2,2-difluoro-etoxi, 2,2,2-trifluoro-etoxi, ciclopropil-metoxi, un heteroarilo opcionalmente sustituido con un metilo, seleccionándose dicho heteroarilo entre 1-imidazolilo, 5-isoxazolilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo y 5-tiadiazolilo.

En una realización más preferida, la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula III, en la que X se selecciona entre flúor, metoxi, etoxi, acetilo, -CONH₂, 2-fluoro-etoxi, 2,2-difluoro-etoxi, 2,2,2-trifluoro-etoxi, ciclopropil-metoxi, un heteroarilo opcionalmente sustituido con un metilo, seleccionándose dicho heteroarilo entre 1-imidazolilo, 5-isoxazolilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo y 5-tiadiazolilo; Y es preferentemente flúor o ciano, más preferentemente flúor, y R¹ es hidrógeno.

La presente invención contempla estereoisómeros y mezclas de los mismos que se incluyen específicamente dentro del alcance de la presente invención. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereómeros y mezclas de enantiómeros o diastereómeros. Los estereoisómeros individuales de compuestos de la presente invención pueden prepararse sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles en el mercado que contienen centros asimétricos o quirales o por preparación de mezclas racémicas seguido de resolución bien conocida por los expertos en la materia. Estos procedimientos de resolución se ilustran por (1) la unión de una mezcla de enantiómeros con un auxiliar quiral, la separación de la mezcla de diastereómeros resultante por recristalización o cromatografía y la liberación del producto ópticamente puro a partir del auxiliar o (2) la separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas quirales.

Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula I o fórmula III serán sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, pueden ser útiles otras sales en la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención o de sus sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención incluyen sales de adición de ácidos que, por ejemplo, pueden formarse mezclando una solución del compuesto de acuerdo con la invención con una solución de un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico, ácido fumárico, ácido p-

toluenosulfónico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido fosfórico o ácido sulfúrico. Las sales de grupos amina también pueden comprender sales de amonio cuaternario en las que el átomo de nitrógeno del amino porta un grupo orgánico adecuado, tal como un resto alquilo, alquenilo, alquinilo o aralquilo. Además, cuando los compuestos de la invención portan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales, tales como sales de metales alcalinos, por ejemplo sales sódicas y potásicas; y sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales cálcicas y de magnesio.

Las sales pueden formarse por medios convencionales, tal como haciendo reaccionar la base libre del producto con uno o más equivalentes del ácido apropiado en un disolvente o medio en el que la sal es insoluble, o en un disolvente tal como agua que se retira al vacío, por liofilización o intercambiando los aniones de una sal existente por otro anión en una resina de intercambio iónico adecuada.

Preferentemente, las composiciones de acuerdo con la invención están en formas de dosificación unitarias, tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, obleas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones o supositorios, para administración oral, parenteral o rectal, o administración por inhalación o insuflación. Se prefieren particularmente composiciones orales, tales como comprimidos, píldoras, cápsulas u obleas.

La presente invención proporciona adicionalmente un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o fórmula III, cuyo procedimiento comprende poner en contacto un compuesto de fórmula I o fórmula III junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

El excelente perfil farmacológico de los compuestos de la presente invención ofrece la oportunidad de su uso en terapia a bajas dosis por lo que se minimiza el riesgo de efectos secundarios indeseados.

Pueden usarse cantidades eficaces de un compuesto de acuerdo con la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una o más afecciones seleccionadas entre enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, pioderma gangrenoso, enfermedad de Crohn, síndrome de colon irritable, distonia espástica, dolor crónico, dolor agudo, esprúe celíaco, bolsitis, vasoconstricción, ansiedad, trastorno de pánico, depresión, trastorno bipolar, autismo, trastornos del sueño, desfase horario, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), disfunción cognitiva, hipertensión, bulimia, anorexia, obesidad, arritmias cardíacas, hipersecreción de ácido gástrico, úlceras, feocromocitoma, parálisis supranuclear progresiva, dependencias y adiciones a productos químicos, dependencias de, o adiciones a, la nicotina (o productos de tabaco), alcohol, benzodiazopinas, barbitúricos, opioides o cocaína, cefalea,

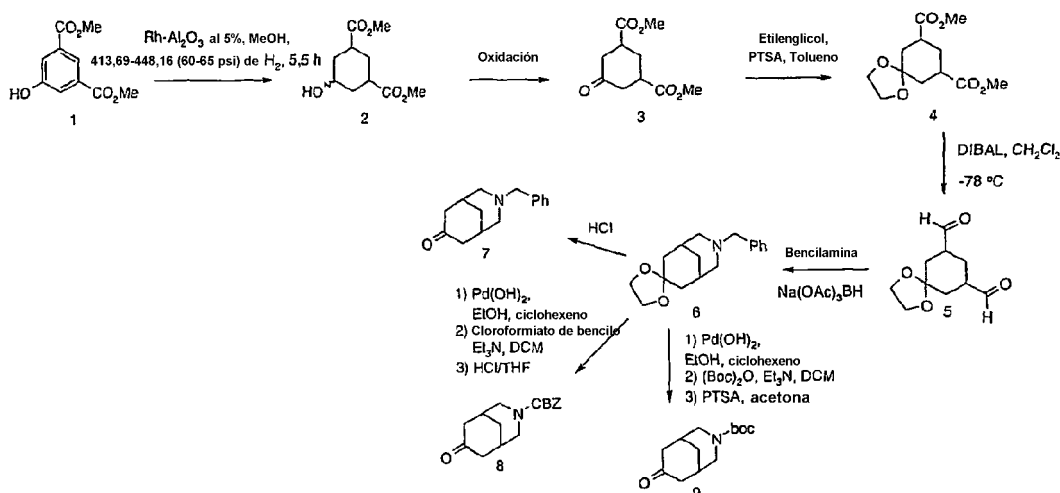
migraña, ictus, lesión cerebral traumática (TBI), trastorno obsesivo-compulsivo (OCD), psicosis, corea de Huntington, discinesia tardía, hipercinesia, dislexia, esquizofrenia, demencia multiinfarto, alteración cognitiva relacionada con la edad, epilepsia, epilepsia de ausencia petit mal, demencia senil de tipo Alzheimer (AD), enfermedad de Parkinson (PD), trastorno de déficit de atención con hiperactividad (ADHD), trastorno de déficit de atención (ADD), síndrome de las piernas inquietas (RLS), alteración cognitiva leve, mejora cognitiva en esquizofrenia, síntomas extrapiramidales inducidos por drogas, trastorno conductual, trastorno de oposición, ansiedad en fumadores compulsivos, riesgo cardiovascular en el embarazo, eyaculación retardada, emesis, diarrea, adicción a los chicles de nicotina, impedimento del sueño, isquemia y síndrome de Tourette en un mamífero, preferentemente un ser humano.

En una realización preferida, la invención se refiere al uso de una cantidad eficaz de un compuesto, como se ha presentado anteriormente en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una o más afecciones humanas seleccionadas entre dolor crónico, dolor agudo, ansiedad, trastorno de pánico, depresión, trastorno bipolar, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), disfunción cognitiva, hipertensión, bulimia, anorexia, obesidad, arritmias cardíacas, cefalea, migraña, ictus, lesión cerebral traumática (TBI), trastorno obsesivo-compulsivo (OCD), psicosis, corea de Huntington, discinesia tardía, hipercinesia, dislexia, esquizofrenia, demencia multiinfarto, alteración cognitiva relacionada con la edad, epilepsia, epilepsia de ausencia petit mal, demencia senil de tipo Alzheimer (AD), enfermedad de Parkinson (PD), trastorno de déficit de atención con hiperactividad (ADHD), trastorno de déficit de atención (ADD), alteración cognitiva leve, mejora cognitiva en esquizofrenia, isquemia y síndrome de Tourette. Se prefiere adicionalmente un uso en el tratamiento o prevención de dolor crónico o dolor agudo.

Las abreviaturas que se han usado en los Esquemas y ejemplos son las que se indican a continuación: NH_4OH : solución al 35% de hidróxido de amonio; Salmuera: cloruro sódico acuoso saturado; CHCl_3 : cloroformo; DCM: diclorometano; DIBAL[®]: hidruro de diisobutilaluminio; DME: 1,2-dimetoxietano; DMF: N,N-dimetilformamida; DMSO: dimetilsulfóxido; Et_3N : trietilamina; Et_2O : éter dietílico; EtOAc: acetato de etilo; EtOH: etanol; HCl: ácido clorhídrico; IPA: alcohol isopropílico; K_2CO_3 : carbonato potásico; LDA: diisopropilamida de litio; LiHMDS: hexametildisilazida de litio; MeOH: metanol; MgSO_4 : sulfato de magnesio; Na_2CO_3 : carbonato sódico; NaHCO_3 : carbonato ácido sódico; NaOH: hidróxido sódico; NH_3 : amoníaco; $\text{Pd}(\text{OH})_2$: hidróxido de paladio (II); PTSA: ácido 4-toluenosulfónico monohidrato; cartucho SCX-2[®]: SiO_2 impregnado con ácido benceno sulfónico en un cartucho de plástico; SiO_2 : gel de sílice; TEMPO[®]: Radical libre de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinooxi; THF: tetrahidrofurano; TLC: cromatografía de capa fina; TFA: ácido trifluoroacético.

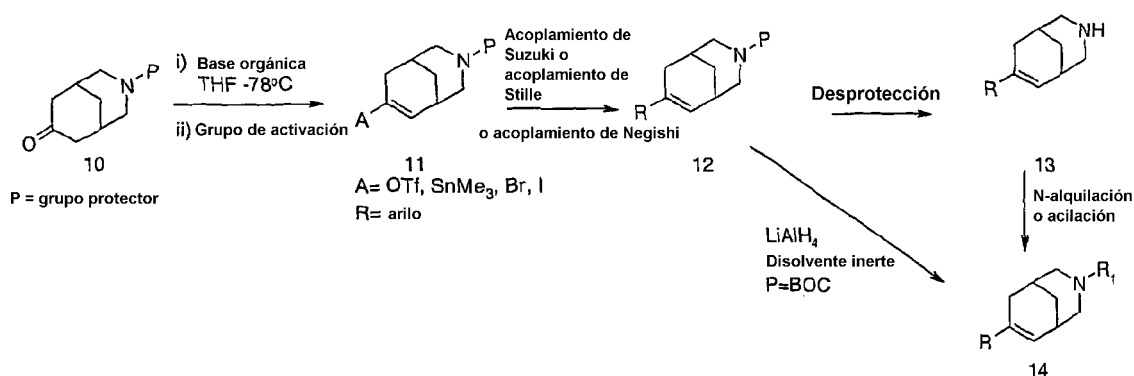
Los compuestos de acuerdo con la invención presente, como se representan generalmente en la fórmula I o la fórmula III, pueden prepararse mediante una diversidad de procedimientos o rutas sintéticas. Los procedimientos representativos y rutas sintéticas se muestran, pero sin limitación, en los siguientes Esquemas de reacción I a IV. El aislamiento y la purificación de los productos se realizan mediante procedimientos convencionales conocidos por un experto en la materia. "Disolvente inerte" se refiere a un sistema de disolventes en el que los componentes de reacción no interactúan con los materiales de partida, los reactivos o los intermedios de productos de manera que afecten de forma adversa al resultado de la reacción. Durante cualquiera de las siguientes secuencias sintéticas puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos de cualquiera de las moléculas de interés. Puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en T W Greene y P G M Wuts, *Protective groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 3ª Edición, 1999.

Esquema I



Con respecto al Esquema I, la hidrogenación de 5-hidroxiisofalato de dimetilo por un procedimiento conocido (W J Gensl y P H Solomon *J. Org. Chem.* 1973, 38(9), 1726-1731) proporciona acceso a éster dimetílico del ácido 5-hidroxi-ciclohexano-1,3-dicarboxílico. La oxidación (condiciones de Swern o TEMPO[®]), la protección de la cetona resultante, la reducción (DIBAL[®]) para dar el dialdehído seguida de aminación reductora con bencilamina, proporcionan un precursor en el que el grupo protector en el nitrógeno puede manipularse o mantenerse en forma de bencilo. Una reacción de Swern típica implica la acción de una solución de cloruro de oxalilo en un disolvente adecuado (tal como DCM seco) en una solución de DMSO seco en DCM seco a baja temperatura (generalmente, aproximadamente a -60°C), en 5-hidroxiciclohexano-1,3-dicarboxilato de dimetilo. La reacción se deja calentar a 0°C antes

de una inactivación con base (preferentemente con Et₃N) y tratamiento acuoso convencional para proporcionar el compuesto 3. Como alternativa, el compuesto 3 puede prepararse mediante la oxidación de 5-hidroxiclohexano-1,3-dicarboxilato de dimetilo con bromuro potásico acuoso y TEMPO[®] a baja temperatura (preferentemente a -5°C), en una atmósfera de nitrógeno en DCM como disolvente preferido, seguido de una adición cuidadosa de una suspensión de carbonato ácido sódico en una solución de hipoclorito sódico (libre de cloro al 5%), de nuevo a baja temperatura (entre -5°C y 5°C). La reacción se deja calentar a temperatura ambiente y después se trata con IPA. Los procedimientos de extracción convencionales dan el compuesto 3. Después, la funcionalidad cetona se enmascara como un cetal cíclico 4, utilizando las condiciones de reacción convencionales de etilenglicol en presencia de un aminoácido catalítico (preferentemente PTSA), en tolueno a la temperatura de reflujo en presencia de un aparato Dean-Stark. La reducción de 4 para dar el dialdehído 5 puede conseguirse mediante el uso de un agente reductor adecuado, tal como DIBAL[®] (preferentemente en forma de una solución en tolueno). La reacción se realiza en un disolvente inerte adecuado (tal como DCM) a baja temperatura (generalmente en el intervalo de -60°C a -78°C). Después, el compuesto 5 puede convertirse en la amina 6 por medio de una aminación reductora que implica el uso de bencilamina en DCM seguido de tratamiento de la imina intermedia con un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro sódico a temperatura ambiente. La conversión en los grupos protectores de carbamato alternativos en la funcionalidad amina 6 puede conseguirse por la retirada inicial del resto bencilo por hidrogenación catalítica del resto bencilo, preferentemente en condiciones de hidrogenación de transferencia, usando una solución al 10% de ciclohexeno en EtOH a reflujo en presencia de un catalizador catalítico (tal como, paladio sobre carbono o hidróxido de paladio). Como alternativa, puede usarse hidrogenación en un aparato Parr usando un catalizador adecuado (tal como paladio sobre carbono o hidróxido de paladio) en un disolvente alcohólico (tal como o EtOH). Después, la amina libre generada puede volver a protegerse por otro grupo protector adecuado, tal como, pero sin limitación, benciloxicarbonilo (CBZ) o *t*-butoxicarbonilo (BOC) en condiciones convencionales. El grupo protector de cetal se retira por tratamiento con ácido en un disolvente inerte. Para el compuesto 7 y 8, el ácido preferido es HCl puro o en THF. Para el compuesto 9, el ácido preferido es una cantidad catalítica de PTSA en acetona.

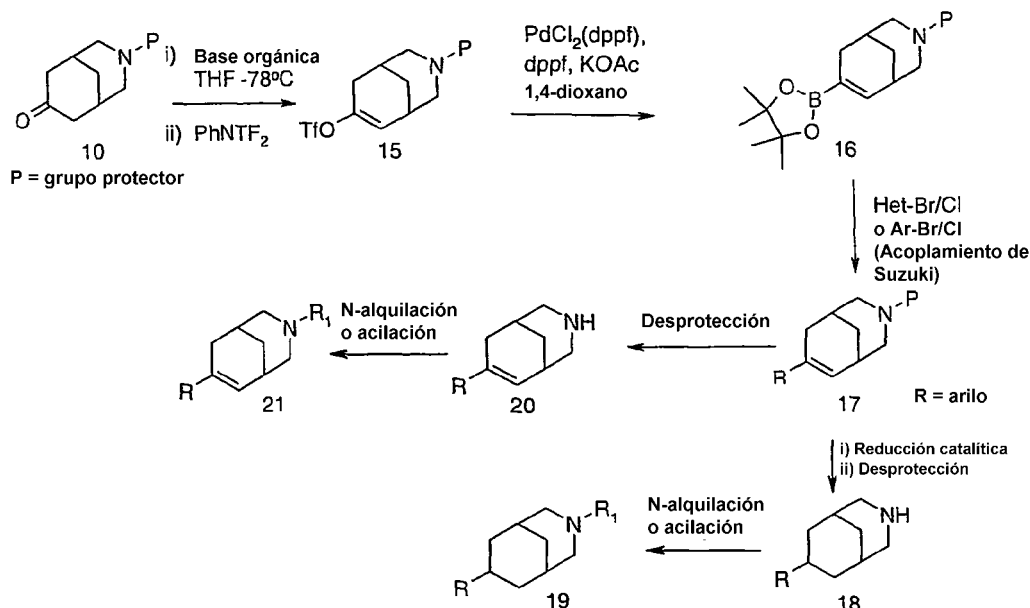
Esquema II

Con respecto al Esquema II, la cetona 10 puede servir como precursor para procedimientos de acoplamiento mediados por metales, tales como los de la reacción de Stille o Suzuki o Negishi, para generar compuestos de estructura general 12. En primer lugar, la cetona 10 se convierte en un intermedio activado, tal como triflato de vinilo, vinil estannano o haluro de vinilo. El triflato de fórmula general 11 con A = OTf puede prepararse mediante el procedimiento bibliográfico (como se describe en D J Wustrow y L D Wise *Synthesis*, 1991, 993) usando una base orgánica (tal como LDA o LiHMDS) en un disolvente inerte adecuado (preferentemente, pero sin limitación, THF anhidro). La reacción de compuestos de fórmula general 11 (A = OTf, Br, I) con una diversidad de ácidos o ésteres aril borónicos o en presencia de una base (tal como carbonato sódico acuoso, carbonato de cesio, carbonato ácido sódico o carbonato de litio) y un catalizador de paladio (tal como, pero sin limitación, *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0); complejo de dicloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferrocenpaladio (II)-diclorometano; o acetato de paladio (II) y trifenilfosfina) y cloruro de litio en un disolvente inerte (tal como DME o THF), genera las aminas 12. Como alternativa, los vinil estannanos de fórmula general 11 (A = SnMe₃) pueden tratarse con un catalizador de paladio y un haluro de arilo, o triflato, para proporcionar compuestos de fórmula general 12. Las aminas de fórmula general 13 se obtienen por la retirada del grupo protector P mediante procedimientos bibliográficos conocidos (como se describe en T W Greene y P G M Wuts, *Protective groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 3ª edición 1999). Si la amina se aísla en forma de una sal, ésta puede convertirse en la base libre correspondiente por cromatografía de intercambio iónico sobre un cartucho SCX-2[®], eluyendo con NH₃ 2 M/MeOH. Como alternativa, la base libre puede obtenerse por tratamiento de la sal con una base adecuada (incluyendo, pero sin limitación, de carbonatos, bicarbonatos e hidróxidos de sodio, litio y potasio), generalmente en agua, para proporcionar compuestos de fórmula general 13 en forma de la base libre. Los compuestos de fórmula general 13 pueden tratarse con reactivos de

alquilación o acilación y una base (tal como, pero sin limitación, Et_3N) para proporcionar compuestos de fórmula general 14. Como alternativa, un compuesto de general formula 12 (en la que $\text{P} = \text{BOC}$) puede convertirse directamente en compuestos de fórmula general 14 (en la que $\text{R}_1 = \text{Me}$) por la acción de LiAlH_4 en un disolvente inerte (tal como THF anhidro o Et_2O anhidro).

5

Esquema III



Con respecto al Esquema III, las cetonas 10 pueden convertirse en los enolatos correspondientes por la acción de una base orgánica (tal como LDA o LiHMDS) en un disolvente inerte (tal como THF) a baja temperatura (generalmente en el intervalo de -60 a -78°C) en una atmósfera de nitrógeno. Después, los enolatos pueden convertirse en los triflatos de enol 15 estables por tratamiento con N-feniltrifluorometanosulfonimida de -60 a -78°C, y después dejando la mezcla de reacción calentarse a temperatura ambiente; seguido de aislamiento utilizando procedimientos convencionales. La conversión de los boronatos cíclicos N-protegidos pueden conseguirse mediante procedimientos bibliográficos (P R Eastwood Tetrahedron Letters, 2000, 41 3705) utilizando un acoplamiento cruzado mediado por paladio con bis(pinacolato)diboro. El catalizador de paladio preferido es un complejo de dicloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)-ferrocen-paladio (II)-diclorometano en presencia de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno y una base inorgánica (tal como acetato potásico) en una atmósfera de nitrógeno en un disolvente inerte (tal como 1,4-dioxano) de 80 a 100°C. Estos ésteres de boronato 16 o los ácidos borónicos correspondientes sirven como sustratos para reacciones de acoplamiento de Suzuki con una gran diversidad de sustratos aromáticos y heteroaromáticos, para generar los compuestos de estructura general 17. Las condiciones de reacción generales

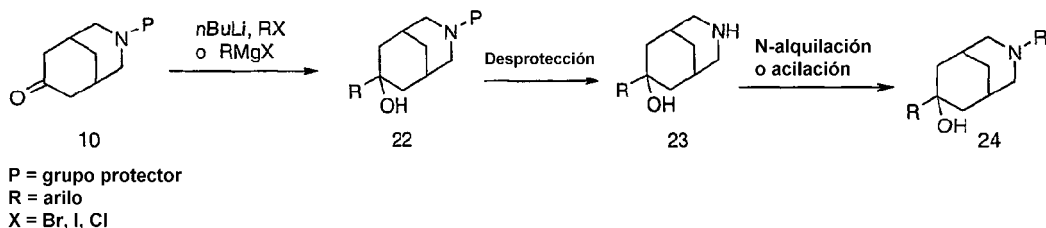
10

15

20

implican el tratamiento de 17, en presencia de un catalizador de paladio (tal como complejo de dicloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferrocen-paladio (II)-diclorometano o cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)), con una base inorgánica (tal como acetato potásico, carbonato potásico o carbonato sódico acuoso) y un haluro aromático o un haluro heteroaromático en un disolvente inerte (tal como DMF o THF). La desprotección para dar las aminas de las fórmulas generales 18 y 20 puede conseguirse mediante las condiciones expuestas en el Esquema II. Si estas aminas de las fórmulas generales 18 y 20 se aíslan en forma de sales, éstas pueden convertirse en las bases libres correspondientes como se ha descrito en el Esquema II. La funcionalidad alqueno presente en los compuestos de estructura general 17 puede, en algunos casos, eliminarse por hidrogenación catalítica en un aparato Parr, utilizando un catalizador de paladio en un disolvente alcohólico (tal como MeOH o EtOH), antes de la retirada del grupo protector en la funcionalidad amina. Los compuestos de las fórmulas generales 19 y 21 pueden prepararse por tratamiento de los compuestos de las fórmulas 18 y 20 correspondientes con reactivos de alquilación o acilación y una base tal como, pero sin limitación, Et₃N. Como alternativa, los compuestos de fórmula general 17 con P = BOC puede convertirse directamente en compuestos de fórmula general 21 (en la que R₁ = Me) mediante la acción de hidruro de litio y aluminio en un disolvente inerte (tal como THF anhidro o Et₂O anhidro).

Esquema IV



Con respecto al Esquema IV, las cetonas 10 pueden convertirse en los compuestos de fórmula general 22 por tratamiento con un reactivo de Grignard aromático o por el uso de reactivos de organolitio aromáticos en un disolvente inerte (tal como THF anhidro o Et₂O). Los alcoholes de fórmula general 22 pueden convertirse en compuestos de fórmula general 23 y 24 mediante los procedimientos de desprotección y N-alquilación por los procedimientos descritos en el Esquema II.

Con respecto a los esquemas II, III y IV, los compuestos preparados por estos procedimientos se obtienen en forma de mezclas racémicas y éstas pueden resolverse en sus isómeros constituyentes por técnicas de cromatografía quiral conocidas por los expertos en la materia.

La presente invención también incluye dentro de su alcance solvatos de los compuestos

de fórmula I y sales de los mismos, por ejemplo hidratos.

La eficacia de los compuestos de la invención en la unión a sitios de receptor específicos se determina por los siguientes procedimientos.

Preparación de membrana para ensayos de unión

5 Las pastas de células de producción a gran escala de células HEK-293 que expresan nAChR $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 4\beta 4$ humanos se homogeneizan en 4 volúmenes del tampón apropiado (Tris-HCl 50 mM que contiene NaCl 150 mM y KCl 5 mM, pH 7,4). El homogeneizado se centrifuga dos veces (40.000 g, 10 minutos, 4°C) y los sedimentos se resuspenden en 4 volúmenes de tampón Tris-HCl después de la primera centrifugación y 8 volúmenes después
10 de la segunda centrifugación. El homogeneizado resuspendido se centrifuga (100 g, 10 minutos, 4°C) y el sobrenadante se conserva y se vuelve a centrifugar (40.000 g, 20 min, 4°C). El sedimento se resuspende en tampón Tris-HCl complementado con sacarosa al 10% p/v. La preparación de membrana se almacena en alícuotas de 1 ml a -80°C hasta que se requiera. La concentración de proteínas de la preparación de membrana se determina usando un kit de
15 reactivos de ensayo de proteínas BCA.

Ensayo de proximidad de centelleo (SPA) de unión de radioligando a receptor nicotínico

Se realizan ensayos de unión de radioligando de SPA de 96 pocillos en un volumen final de 250 μ l de tampón Tris-HCl (Tris-HCl 50 mM, NaCl 150 mM, KCl 5 mM, pH 7,4) con [³H]-epibatidina (53 Ci/mmol; Amersham) 1 nM ($\alpha 4\beta 2$) o 2 nM ($\alpha 4\beta 4$), 1 mg/pocillo ($\alpha 4\beta 2$) o 1,5
20 mg/pocillo ($\alpha 4\beta 4$) de perlas SPA PVT recubiertas por WGA (Amersham) y 30 μ g/pocillo de proteína de membrana para los tres tipos de ensayo. Se determina la unión no específica (<10% para los tres tipos de ensayo) usando epibatidina 10 μ M.

Las reacciones se permitieron equilibrar durante 2-4 horas a temperatura ambiente antes de la lectura en un contador de centelleo Trilux (Perkin Elmer). Los datos se analizaron
25 usando una ecuación logística patrón de cuatro parámetros (Multicalc, Perkin Elmer) para proporcionar los valores de CI_{50} que se convierten en valores de K_i utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng y Prusoff, 1973).

Ensayo de liberación de [³H] dopamina de cortes de estriado de rata

La liberación de dopamina [³H] de los cortes de estriado de rata se realiza de la siguiente manera. Se sacrifican ratas macho Lister-Hooded (250-350 g) por exposición a CO₂
30 seguido de fractura cervical. Los estriados de 2 ratas se diseccionan y trituran 3 veces a 150 μ m usando un triturador de tejido McIlwain, girando cada vez el tejido hasta 60°. Los cortes se dispersan en tampón Krebs bicarbonato (NaCl 118 mM, KCl 2,4 mM, CaCl₂·2H₂O 2,4 mM, KH₂PO₄ 1,2 mM, MgSO₄·7H₂O 1,2 mM, NaHCO₃ 25 mM, glucosa 10 mM, ácido acórbico 1 mM,
35 gaseados con CO₂ al 5%/O₂ al 95% durante 1 hora, pH 7,4) incluyendo pargilina 10 μ M y se

incubaron con [³H] dopamina (50 nM) durante 30 minutos a 37°C. Tras la carga, los cortes se lavan 4 veces con tampón Krebs que contiene nomifensina 1 μM y pargilina 10 μM. Después del lavado final, los cortes se resuspenden en tampón Krebs y una alícuota de 100 ml se introduce en cada pocillo de una placa de filtro de 96 pocillos GF/C (Millipore). Se retira el
 5 tampón a residuos y se añaden 70 μl de tampón ± antagonista a cada pocillo antes de la incubación a 37°C durante 5 minutos después de los cuales se retira el tampón en una placa de recolección de 96 pocillos. Los cortes se estimulan después con agonista (± antagonista; 70 μl/pocillo) durante 5 minutos, después de los cuales el tampón de estimulación se retira en una placa de recolección de 96 pocillos.

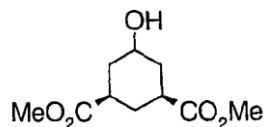
10 El líquido de centelleo líquido Optiphase Supermix (Wallac) (170 μl) se añade a cada pocillo de las placas de recolección antes de que las placas se sellen por calor y se cuantifique la radiactividad usando una placa de recuento de 96 pocillos Wallac 1450 Microbeta (Wallac Oy, Turku, Finlandia, eficacia de recuento 25 %). La radiactividad restante en los cortes se mide por digestión de los tejidos en 0,2 ml de Solvable (Packard Biosciences) durante 1 hora
 15 seguido de la adición de 0,5 ml de alcohol isopropílico y 4,5 ml de líquido de centelleo Hionic Fluor (Packard Biosciences). La radiactividad se cuantificó después usando un contador de centelleo Wallac 1410 (Wallac Oy, Turku, Finlandia, eficacia de recuento 35%). La liberación de [³H] dopamina se expresa como una fracción de la radiactividad total contenida dentro de los cortes en el momento de la estimulación.

20 Cada uno de los compuestos ejemplificados en esta solicitud tiene una afinidad de unión o potencia en el receptor α4β2 (valor Ki) de menos de 50 nM. Además, cada uno de los compuestos ejemplificados también muestra una selectividad para el receptor α4β2 sobre el receptor α4β4 (es decir Ki α4β4/Ki α4β2) de al menos 2 veces. El compuesto de acuerdo con el ejemplo 20 tiene el siguiente perfil biológico:

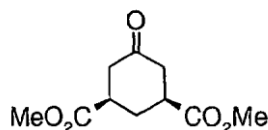
25

	α4β2 K _i	α3β4 K _i	Ki α3β4/K _i α4β2	Liberación de dopamina CE ₅₀	% de eficacia de liberación de dopamina
Ejemplo 20	5,37	479	89,2	135	41,7

La invención se ilustrará ahora con respecto a los siguientes ejemplos no limitantes:

Intermedio 1 5-Hidroxiciclohexano-1,3-dicarboxilato de dimetilo

Este intermedio se sintetizó hidrogenando 5-hidroxiisofalato de dimetilo utilizando el procedimiento de W J Gensler y P H Solomon (J. Org. Chem. 1973, 38(9), 1726-1731).

5 **Intermedio 2** 5-Oxociclohexano-1,3-dicarboxilato de dimetilo

Se describe un procedimiento para sintetizar este material por W J Gensler y P H Solomon (J. Org. Chem. 1973, 38(9), 1726-1731). Como alternativa, puede usarse cualquiera de los siguientes procedimientos:

10 Procedimiento 1:

Se añadió una solución de cloruro de oxalilo (24 ml, 0,276 mol) en DCM seco (140 ml) con agitación, a una solución de DMSO (39,3 ml, 0,553 mol) en DCM seco (140 ml), a -60°C. Después de 30 minutos, se añadió una solución de 5-hidroxiciclohexano-1,3-dicarboxilato de dimetilo (Intermedio 1, 19,8 g, 0,092 mol) en DCM (100 ml) a una velocidad que mantenía la temperatura de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos y después se añadió Et₃N (128 ml, 0,92 mol) a una velocidad que mantenía la temperatura por debajo de 0°C. La mezcla se agita durante 120 minutos antes de que se añadieran hielo y agua, obteniendo dos fases. Estas se separaron; la fase orgánica se lavó con HCl 2 M y después con salmuera; se secó con MgSO₄; se filtró; y se evaporó al vacío. Después, el residuo se trituroó con Et₂O y el sólido se retiró por filtración y se secó. Peso = 16,90 g. Espectro de masas (m/z): 215 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,30-1,60 (2H, m), 2,15-2,5 (6H, m), 3,70 (6H, s) ppm; IR, 1722 cm⁻¹, 1700 cm⁻¹.

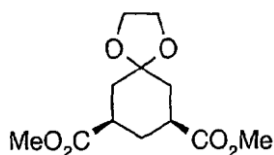
20 Procedimiento 2:

Se disolvió éster dimetílico del ácido 5-hidroxiciclohexano-1,3-dicarboxílico (Intermedio 1, 100 g, 463 mmol) en DCM (800 ml) y se enfrió a -5°C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua (50 ml) seguido de bromuro potásico (5,5 g; al 10% en mol) y TEMPO® (7,2 g; 10% en mol). A esta solución de color naranja resultante se le añadió gota a gota una suspensión de NaHCO₃ (39,4 g; 1 equiv.) en una solución de hipoclorito sódico (libre de cloro al 5%; 700 ml), permitiendo que la temperatura alcanzara 5°C. La reacción se calentó a temperatura ambiente durante 2 h y después se agitó con IPA (45 ml) durante 30 minutos. La

mezcla se transfirió a un embudo de decantación y la fase acuosa se extrajo en DCM (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución 1 N de NaOH (400 ml), agua (400 ml) y salmuera (250 ml). La solución se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó al vacío. El aceite resultante se trituró con Et_2O y el sólido se retiró por filtración, lavando con Et_2O (x 2).

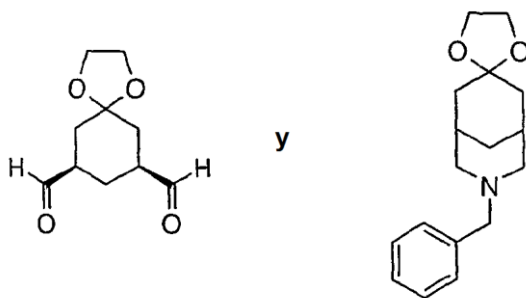
- 5 Peso = 88,6 g. Espectro de masas (m/z): 215 (M+1); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,30-1,60 (2H, m), 2,15-2,5 (6H, m), 3,70 (6H, s) ppm.

Intermedio 3 1,4-Dioxaspiro[4,5]decano-7,9-dicarboxilato de dimetilo



- 10 Se calentaron 5-oxociclohexano-1,3-dicarboxilato de dimetilo (Intermedio 2, 2,14 g, 0,01 mol), etilenglicol (0,56 ml, 0,01 mol) y PTSA (0,4 g) a reflujo en tolueno (75 ml) durante 4 horas, usando un aparato Dean y Stark para retirar el azeótropo agua-tolueno. La solución enfriada se lavó con K_2CO_3 (ac.) y después con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporó al vacío. Los productos se purificaron por trituración con Et_2O . Peso = 2,56 g. Espectro de masas (m/z): 259 (M+1); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,45-1,68 (3H, m), 1,95-2,04 (2H, m), 2,20-2,30 (1H, m), 2,60-2,75 (2H, m), 3,70 (6H, s), 3,90-4,00 (4H, m) ppm.

Intermedios 4 y 5 1,4-Dioxaspiro[4,5]decano-7,9-dicarbaldehído y 7-bencilespiro[7-azabicyclo[3.3.1]nonano-3,2'-[1,3]dioxolano

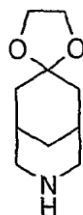


- 20 Se disolvió 1,4-dioxaspiro[4,5]decano-7,9-dicarboxilato de dimetilo (Intermedio 3, 38,5 g, 0,1486 mol) en DCM seco (600 ml) y se enfrió a -78°C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución 1,5 M de DIBAL[®] en tolueno (200 ml, 0,3 mol) a tal velocidad que la temperatura no excedió -60°C . Cuando la adición se completó, la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 horas. La mezcla de reacción se agitó con una solución de sal de Rochelle (1 M), dando 2 fases. La suspensión resultante se filtró. El análisis por TLC indicó la formación exitosa de 1,4-dioxaspiro[4,5]decano-7,9-dicarbaldehído (Ejemplo 4), al igual que el espectro de masas de (m/z): 199 (M+1). El disolvente se retiró al vacío y el residuo resultante se purificó

por cromatografía sobre SiO₂, eluyendo con Et₂O, dando un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,20-1,30 (1H, m), 1,40-1,50 (2H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 2,28-2,35 (1H, d), 2,60-2,70 (2H, m), 3,90-4,02 (4H, m), 9,65 (2H, s) ppm.

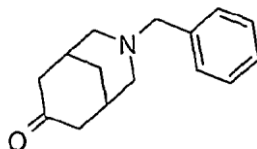
5 Se disolvió 1,4-dioxaspiro[4,5]decano-7,9-dicarbaldéhidó (Intermedio 4) en DCM (600 ml) y se añadió bencilamina (16,2 ml, 0,1486 mol) a temperatura ambiente. Después de agitar la solución resultante durante 15 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (94,48 g, 0,4458 mol). Después, la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas. Se añadió NaOH 2 M (450 ml, 0,9 mol), dando un pH de entre 9 y 10. La mezcla se agitó y después las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío. Peso de 7-bencilespiro[7-azabicyclo[3.3.1]nonano-3,2'-[1,3]dioxolano] (Ejemplo 5) = ~41
10 g. Espectro de masas (m/z): 274 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,30-1,40 (1H, d), 1,75-1,90 (5H, m), 1,98-2,10 (2H, s), 2,40-2,50 (2H, d), 2,80-2,90 (2H, d), 3,70-3,75 (2H, s), 3,80-3,90 (4H, m), 7,15-7,30 (3H, m), 7,30-7,45 (2H, m) ppm.

Intermedio 6 Espiro[7-azabicyclo[3.3.1]nonano-3,2'-[1,3]dioxolano]



15 Se añadió una solución de 7-bencilespiro[7-azabicyclo[3.3.1]nonano-3,2'-[1,3]dioxolano] (Intermedio 5, 18,0 g, 0,066 mol) en EtOH (50 ml), en una corriente continua, a una suspensión agitada de Pd(OH)₂ al 20% sobre carbono (9 g) en EtOH (100 ml), a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se le añadió ciclohexeno (45,0 ml, 0,444
20 mol) y ésta se calentó a reflujo durante 1 hora y 45 minutos. La solución enfriada se retiró por filtración a través de Celite y se evaporó al vacío, dando un aceite de color naranja-pardo. Peso = 14,12 g. Espectro de masas (m/z): 184 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,62-1,85 (4H, mezcla de multipletes), 1,92-1,98 (4H, s), 2,90-2,92 (4H, s), 3,92-3,98 (2H, m), 24,00-4,04 (2H, m) ppm. El protón NH no era evidente.

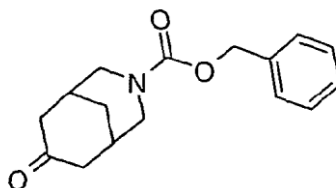
25 **Intermedio 7** 3-Bencil-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona



Se disolvió 7-bencilespiro[7-azabicyclo[3.3.1]nonano-3,2'-[1,3]dioxolano] (Intermedio 5, 18,62 g, 0,0681 mol) en HCl 2 M (170 ml, 0,34 mol) y se calentó a reflujo durante 24 horas. A la

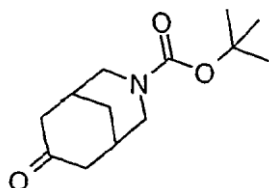
solución enfriada se le añadió K_2CO_3 sólido (24 g, 0,174 mol). La suspensión se extrajo en $CHCl_3$ y el extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío. Peso = 9,0 g. Espectro de masas (m/z): 230(M+1); p.f. = 89°C (cuando se purificó por cromatografía en columna); RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1,68-1,78 (1H, d), 1,80-1,90 (1H, d), 2,18-2,28 (4H, m), 2,36-2,40 (4H, m), 2,70-2,75 (2H, d), 3,45-3,50 (2H, s), 7,18-7,22 (3H, m), 7,27-7,35 (2H, m) ppm.

Intermedio 8 7-Oxo-3-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de bencilo



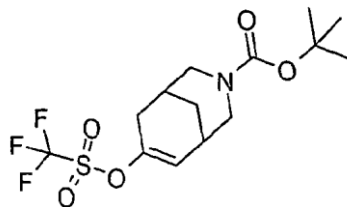
Se añadió Et_3N (3,0 ml, 0,0224 mol) a una solución agitada de espiro[7-azabicyclo[3.3.1]nonano-3,2'-[1,3]dioxolano] (Intermedio 6, 3,87 g, 0,0187 mol) en $CHCl_3$ (50 ml) a 0°C. A la mezcla de reacción se le añadió cloroformiato de bencilo (2,68 ml, 0,0187 mol) en una corriente continua, que después se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La solución se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en $EtOAc$ (se depositó $Et_3N \cdot HCl$). Se añadió una cantidad suficiente de $NaOH$ 1 M para dar dos fases transparentes y hacer la fase acuosa básica. Las dos fases se agitaron y se separaron. La fase orgánica se lavó con $NaOH$ 1 M y después con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO_2 eluyendo con ciclohexano: $EtOAc$ (20-75%). Peso del intermedio de 7H-espiro[7-azabicyclo[3.3.1]nonano-3,2'-[1,3]dioxolano]-7-carboxilato de bencilo (un aceite de color dorado pardo) = 5,59 g. Espectro de masas (m/z): 318 (M+1).

Este intermedio (5,59 g, 0,0176 mol) se disolvió en THF (160 ml), se enfrió a 0°C y se añadió en una porción HCl 2 M (24,0 ml, 0,024 mol) con agitación. La solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el aceite residual se diluyó con $EtOAc$ y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se evaporó al vacío. Peso del aceite transparente incoloro (que cristalizó después de un periodo de reposo) = 2,6 g. Espectro de masas (m/z): 274 (M+1); RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 1,85-1,92 (1H, d), 1,93-2,02 (1H, d), 2,25-2,33 (2H, s ancho), 2,40-2,50 (4H, s), 2,88-3,02 (2H, s ancho), 4,02-4,30 (2H, m), 5,03-5,18 (2H, s), 7,25-7,40 (5H, m) ppm.

Intermedio 9 7-Oxo-3-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de *tert*-butilo

Se añadió Et₃N (9,25 ml, 0,066 mol) con agitación a una solución de espiro[7-azabicyclo[3.3.1]nonano-3,2'-[1,3]dioxolano (Intermedio 6, 14,12 g, 0,066 mol) en DCM (100 ml) a 0°C. Se añadió gota a gota una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (14,83 g, 0,068 mol) en DCM (70 ml). Al finalizar la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0°C, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, el residuo se disolvió en EtOAc y esta solución se lavó con agua, HCl 1 M y después con salmuera. La solución orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío. El aceite residual se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂, eluyendo con *iso*-hexano:EtOAc (20-77%). Peso del intermedio de 7H-espiro[7-azabicyclo[3.3.1]nonano-3,2'-[1,3]dioxolano]-7-carboxilato de *tert*-butilo (aceite transparente incoloro) = 13,6 g. Espectro de masas (m/z): 306 (M+23)/589 (2M+23).

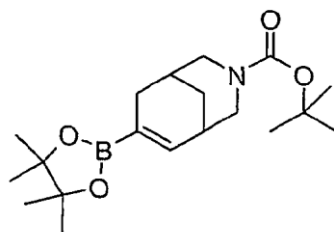
Se añadió PTSA (0,068 g) a una solución de este intermedio (13,6 g, 0,0481 mol) en acetona (80 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución saturada de Na₂CO₃ y después con salmuera. El extracto orgánico se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó, dando un aceite de color amarillo pálido que cristalizó después de un periodo de reposo. Peso = 11,0 g. Espectro de masas (m/z): 262 (M+23); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,43 (9H, s), 1,82-1,88 (1H, d), 1,92-1,98 (1H, d), 2,28-2,34 (2H, s ancho), 2,40-2,45 (4H, s ancho), 2,80-2,95 (2H, s ancho), 3,92-4,20 (2H, m) ppm.

Intermedio 10 7-[(Trifluorometil)sulfonyloxi]-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-carboxilato de *tert*-butilo

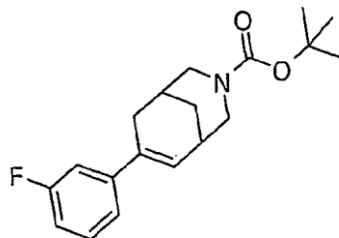
Se añadió una solución de 7-oxo-3-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 9, 59,2 g, 0,250 mol) en THF seco (600 ml) con agitación en una atmósfera de nitrógeno a una solución de LiHMDS (300 ml, 0,3 mol) en THF seco (600 ml), a -78°C, a tal

velocidad que se mantuvo esta temperatura de la reacción. Después de 30 min más, se añadió gota a gota una solución de *N*-fenil trifluorometano sulfonimida (98,3 g, 0,275 mol) en THF seco (600 ml) durante 1 hora, se agitó durante 30 min más a esta temperatura y después se dejó calentar a 10°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre salmuera (750 ml) y se añadió agua (250 ml). El producto se extrajo en Et₂O (2 x 1 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 1 l) y salmuera (2 x 1 l), se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre un lecho corto de sílice eluyendo con iso-hexano/Et₂O (0-5%) y después (5-35%), obteniendo el producto puro. Peso = 60,6 g. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,42 (9H, s), 1,62-1,89 (2H, m), 2,07-2,45 (2H, m), 2,47-2,71 (2H, m), 2,87 (2H, m), 3,81-4,34 (2H, m), 5,75 (1H, s) ppm.

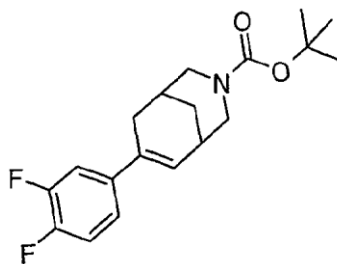
Intermedio 11 7-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-carboxilato de *tert*-butilo



Se desgasificaron 7-[[trifluorometil]sulfonil]oxi-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 10, 20 g, 0,054 mol), bis(pinacol)diborano (15 g, 0,059 mol), acetato potásico (15,9 g, 0,162 mol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaldio (II) (2,2 g, 0,0027 mol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (1,5 g, 0,0027 mol) en 1,4-dioxano (350 ml) durante 30 min y se calentó a 80°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre salmuera (250 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ anh., se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El aceite resultante se absorbió sobre SiO₂ y se cargó en la parte superior de un lecho corto de SiO₂, eluyendo con *iso*-hexano/EtOAc (gradiente del 10 al 50%), dando un aceite de color amarillo que solidificó después de un periodo de reposo. Peso = 10,9 g. Espectro de masas (m/z): 372 (M+Na); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,26 (12H, s), 1,43 (9H, s), 1,64-1,77 (2H, m), 1,88-2,02 (1H, m), 2,12-2,47 (2H, m), 2,65-3,04 (2H, m), 3,54-4,31 (3H, m), 6,55 (1H, dd, J = 19,4, 5,5 Hz) ppm.

Intermedio 127-(3-Fluorofenil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-carboxilato de *tert*-butilo

5 A 7-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 10, 0,25 g, 0,00067 mol), ácido 3-fluorobencenoborónico (0,14 g, 0,001 mol), cloruro de litio (0,09 g, 0,0021 mol) y Na₂CO₃ (1 ml, 2 M) en éter dimetil etilenglicol (2 ml) se les añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,039 g, 0,00034 mol). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con una solución acuosa de Na₂CO₃ (2 M, 5 ml) y unas gotas de una solución de NH₄OH. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con *iso*-hexano y EtOAc, dando un aceite transparente. Peso = 0,05 g. Espectro de masas (m/z): 318 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,25 (9H, s), 1,65-1,93 (2H, m), 2,14 (1H, s), 2,25-2,64 (2H, m), 2,66-3,10 (3H, m), 3,89-4,35 (2H, m), 6,12 (1H, dd, J = 25,2, 6,2 Hz), 6,89 (1H, dt), 7,07 (1H, d, J = 10,9 Hz), 7,12-7,28 (2H, m) ppm.

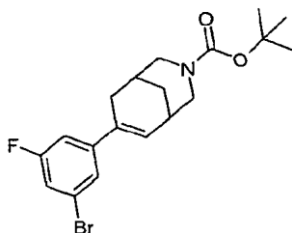
15 Intermedio 137-(3,4-Difluorofenil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-carboxilato de *tert*-butilo

20 A 7-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 10, 0,086 g, 0,000232 mol), ácido 3,4-difluorofenilborónico (0,072 g, 0,000464 mol) y Na₂CO₃ (0,049 g, 0,000464 mol) en THF (10 ml) y agua (5 ml) se les añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,016 g, 0,000023 mol). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción de color negro se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se vertió en salmuera (50 ml) y se extrajo con Et₂O (2 x 25 ml). El extracto orgánico se lavó

adicionalmente con una solución 2 N de NaOH (20 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío, dando un aceite de color pardo pálido. Peso = 0,090 g. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,19 (9H, s), 1,60-1,88 (2H, m), 1,95-2,30 (2H, m), 2,33-2,54 (2H, m), 2,54-3,06 (2H, m), 3,70-4,37 (2H, m), 6,02 (1H, s), 6,89-7,05 (1H, m), 7,31-7,50 (1H, m), 7,52-7,69 (1H, m) ppm.

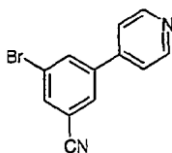
5 Intermedio 14

7-(3-Bromo-5-fluorofenil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-carboxilato de *tert*-butilo



A 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 11, 0,85 g, 0,00234 mol), dibromofluorobenceno (1,837 ml, 0,0146 mol) y Na_2CO_3 (0,25 g, 0,02434 mol) en THF (70 ml) y agua (35 ml) se les añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,171 g, 0,000243 mol). La mezcla se calentó a 80°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en NaOH 2 M (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 60 ml). El extracto orgánico se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO_2 eluyendo con *iso*-hexano y EtOAc, dando un aceite de color amarillo. Peso = 0,38 g. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm 1,21 (9 H, s), 1,23-1,26 (1 H, m), 1,76-1,85 (1 H, m), 2,07-2,20 (1 H, m, $J = 7,2$ Hz), 2,45-2,59 (1 H, m), 2,76-3,11 (2 H, m), 3,89 (1 H, d, $J = 13,0$ Hz), 4,05 (1 H, d, $J = 13,2$ Hz), 4,13 (1 H, d, $J = 13,4$ Hz), 4,33 (1 H, d, $J = 13,8$ Hz), 6,12 (1 H, dd, $J = 20,2, 6,4$ Hz), 6,94-7,04 (1 H, m), 7,05-7,13 (1 H, m), 7,28-7,32 (1 H, m).

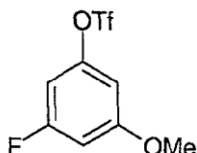
20 Intermedio 15 3-Bromo-5-piridin-4-ilbenzonitrilo



A dibromobenzonitrilo (5 g, 0,019 mol), éster boronato de 4-piridilo (5 g, 0,024 mol), Na_2CO_3 (0,25 g, 0,02434 mol) en THF (50 ml) y agua (25 ml) se les añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,43 g, 0,02 mol). La mezcla se calienta a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se vertió en una solución saturada de cloruro sódico (80 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). El extracto orgánico se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO_2 ,

eluyendo con *iso*-hexano y EtOAc, dando un sólido de color blanco. Se añadió MeOH y el precipitado de color blando resultante se filtró y se secó. Peso = 1,9 g. RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,47 (2 H, dd, J = 4,4,1,6 Hz), 7,85 (2 H, dt, J = 5,6, 1,5 Hz), 8,00 (1 H, t, J = 1,7 Hz), 8,74 (2 H, dd, J = 4,5, 1,5 Hz).

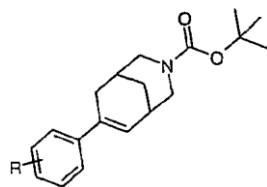
5 **Intermedio 16** 1-Fluoro-3-metoxi-5-[(trifluorometil)sulfonilo]benceno



A 5-metoxibencen-1,3-diol [Org. Synth. 53, 1973, 90-93] (4,71 g, 0,032 mol) en THF seco (200 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,038 mol) durante 15 minutos, dando como resultado efervescencia y una solución de color melocotón. Se añadió 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-[(trifluorometil)sulfonil]metanosulfonimida (13,73 g, 0,038 mol) durante 2 minutos, dando como resultado efervescencia y una suspensión de color amarillo. La agitación continuó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de NaCl (200 ml) y se extrajo con Et₂O (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO₂, eluyendo con *iso*-hexano y EtOAc, dando un aceite de color amarillo. Peso = 6,3 g. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 3,80-3,84 (3 H, m), 6,61-6,68 (2 H, m, J = 11,5, 4,2, 2,4, 2,1 Hz), 7,49-7,61 (1 H, m).

Se prepararon bromo-3-fluoro-5-(NMe-1,2,4-triazol) y bromo-3-fluoro-5-([1,2,4-oxadiazol]) de acuerdo con J. Org Chem. 44(23), 1979, 4160. Se preparó bromo-3-fluoro-5-(NMe-2-pirrol) de acuerdo con Tet. Lett. 27(37), 1986, 4407. Se preparó bromo-3-fluoro-5-(2-tiazol) de acuerdo con el documento WO 03/072547. Se preparó 1-(3-bromo-5-fluorofenil)-etanona de acuerdo con el documento EP 86-103580 19860317. Se preparó 5-(3-bromo-5-fluorofenil)-3-metilisoxazol preparado de acuerdo con Heteroatom Chemistry 15(1), 2004, 85-91.

Otros intermedios de arilo sustituido se sintetizaron de una manera similar al Intermedio 14 a partir de los bromo o trifluorometilsulfonilarilos respectivos que pueden prepararse por los procedimientos descritos en el presente documento o por procedimientos bibliográficos conocidos. En algunos casos, los intermedios se llevaron a continuación sin purificación a través de la etapa de desprotección.



Intermedio	R	Datos
17	3,5-diF	RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz): δ 1,26 (9H, s), 1,67-1,93 (2H, m), 2,00-3,11 (6H, m), 3,83-4,43 (2H, m), 6,00-6,27 (1H, m), 6,76-6,97 (2H, m), 7,49-7,75 (1H, m) ppm.
18	3,4,5-triF	RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz): δ 1,20 (9H, s), 1,63-1,82 (2H, m), 1,96-3,03 (6H, m), 3,71-4,33 (2H, m), 5,89-6,10 (1H, m), 6,80-6,98 (2H, m) ppm.
19	2-F	RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz): δ 1,34 (9H, s), 1,68-1,97 (2H, m), 1,98-3,08 (6H, m), 3,82-4,39 (2H, m), 5,83-6,01 (1H, m), 6,92-7,10 (2H, m), 7,11-7,26 (2H, m) ppm.
20	3-CN	RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz): δ 1,25 (9H, s), 2,00-2,42 (2H, m), 2,49-3,14 (4H, m), 3,66-3,79 (2H, m), 3,84-4,42 (2H, m), 6,06-6,28 (1H, m), 7,32-7,56 (4H, m) ppm.
21	3-F, 5-CF ₃	Llevado a continuación sin purificación. Análisis del compuesto final del Ejemplo 8
22	3-F, 4-F, 5-OMe	Llevado a continuación sin purificación. Análisis del compuesto final del Ejemplo 40
23	3-F, 5-OMe	RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) δ ppm 1,22 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 1,22-1,33 (9 H, m), 1,40 (1 H, d, J = 5,3 Hz), 1,69-1,84 (1 H, m), 2,09-2,18 (1 H, m, J = 3,6 Hz), 2,29-2,39 (1 H, m, J = 0,8 Hz), 2,45-2,58 (1 H, m), 2,84-3,00 (1 H, m), 3,78-3,82 (3 H, m), 3,82-3,95 (1 H, m), 4,00-4,12 (1 H, m), 4,25-4,41 (1 H, m, J = 14,1 Hz), 6,10 (1 H, d, J = 23,7 Hz), 6,47 (1 H, dt, J = 10,5, 2,3 Hz), 6,66-6,72 (2 H, m).
24	3-F, 5-(NMe-1,2,4-triazol)	RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) δ ppm 1,23-1,25 (9 H, m), 1,26-1,27 (1 H, m), 1,64 (1 H, s), 1,81 (1 H, s), 1,86-1,99 (2 H, m), 2,42 (1 H, s), 2,61 (1 H, s), 2,88 (1 H, s), 3,97-4,02 (3 H, m), 4,11 (1 H, ddd, J = 14,6, 7,6, 7,4 Hz), 4,27-4,40 (1 H, m), 6,13-6,29 (1 H, m), 7,20-7,27 (2 H, m), 7,48 (1 H, s), 7,90-7,95 (1 H, m).

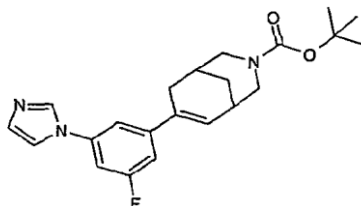
(continuación)

Intermedio	R	Datos
25	3-F, 5-(NMe-2-pirrol)	RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) δ ppm 1,22 (1 H, d, J = 2,3 Hz), 1,26 (9 H, s), 1,36-1,43 (1 H, m), 1,65 (1 H, s), 2,10-2,21 (1 H, m), 2,47-2,63 (1 H, m), 2,70-2,83 (1 H, m), 2,83-2,98 (1 H, m), 3,62-3,68 (3 H, m), 3,83-3,95 (1 H, m, J = 8,7 Hz), 3,97-4,18 (1 H, m), 4,26-4,39 (1 H, m, J = 12,2 Hz), 6,15-6,24 (2 H, m), 6,71 (1 H, t, J = 2,2 Hz), 6,91-7,04 (2 H, m), 7,19 (1 H, s).
26	3-F, 5-(2-tiazol)	RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) δ ppm 1,23 (1 H, d, J = 4,1 Hz), 1,27 (9 H, s), 1,40 (1 H, d, J = 11,9 Hz), 1,81 (2 H, s), 2,17 (1 H, s), 2,56-2,67 (1 H, m), 2,82-2,95 (1 H, m, J = 14,9 Hz), 2,97-3,07 (1 H, m), 3,87-3,98 (1 H, m), 4,04-4,19 (1 H, m), 6,17-6,28 (1 H, m), 7,14 (1 H, d, J = 10,2 Hz), 7,32-7,39 (1 H, m), 7,54 (1 H, ddd, J = 9,1, 2,4, 1,5 Hz), 7,71-7,76 (1 H, m), 7,87 (1 H, d, J = 3,2 Hz).
27	3-F, 5-(5-[1,2,4-oxadiazol])	RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) δ ppm 0,83 (1 H, d, J = 1,9 Hz), 1,18-1,31 (9 H, m), 1,34-1,44 (2 H, m), 1,83 (1H, s), 2,19 (1 H, s), 2,51-2,65 (1 H, m), 2,89 (1 H, s), 3,84-3,98 (1 H, m), 4,11 (1 H, ddd, J = 13,9, 6,9, 6,7 Hz), 4,35 (1 H, d, J = 13,4 Hz), 6,18-6,37 (1 H, m), 7,29-7,39 (1 H, m), 7,63-7,74 (1 H, m), 7,92-8,04 (1 H, m), 8,49 (1 H, s).
28	3-F, 5-acetilo	RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) δ ppm 1,17-1,30 (9 H, m), 1,39 (1 H, s), 1,60 (2 H, s), 2,18 (1 H, d, J = 6,2 Hz), 2,55-2,62 (3 H, m), 2,78 (1 H, d), 2,84-2,97 (1 H, m), 2,97-3,09 (1 H, m), 3,86-3,98 (1 H, m), 4,00-4,22 (1 H, m), 4,26-4,42 (1 H, m), 6,11-6,27 (1 H, m), 7,29 (1 H, s), 7,40-7,53 (1 H, m), 7,75 (1 H, s).
29	3-F, 5-(3-metilisoxazol-5-ilo)	RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (9 H, s), 1,82 (2 H, d, J = 2,8 Hz), 2,18 (1 H, t, J = 11,2 Hz), 2,33-2,37 (3 H, m), 2,53-2,63 (2 H, m), 2,80 (1 H, s), 2,88 (1 H, s), 3,06 (1 H, s), 4,12 (2 H, c, J = 7,0 Hz), 6,18 (1 H, d, J = 20,9 Hz), 6,38 (1 H, s), 7,13 (1 H, ddd, J = 10,2, 2,4, 1,6 Hz), 7,29 (1H, dt, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,54 (1H, s).

(continuación)

Intermedio	R	Datos
30	3-F, 5-etoxi	RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,26 (s, 9 H) 1,39 (s, 3 H) 1,80 (s, 2 H) 2,14 (s, 1 H) 2,51 (s, 2 H) 2,60-3,10 (m, 2 H) 3,83-3,93 (m, 1 H) 4,04 (s, 2 H) 4,03-4,18 (m, 1 H) 4,24-4,37 (m, 1 H) 6,09 (s, 1 H) 6,46 (s, 1 H) 6,69 (s, 1 H) 7,26 (s, 1 H).
31	3-CN, 5-piridin-4-ilo	RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,21-1,28 (m, 9 H) 1,65 (s, 2 H) 1,84 (s, 2 H) 2,20 (s, 1 H) 2,63 (s, 2 H) 2,90 (s, 1 H) 3,72-4,52 (m, 2 H) 6,27 (s, 1 H) 7,46-7,50 (m, 2 H) 7,61-7,75 (m, 3 H) 7,79-7,87 (m, 1 H) 8,70-8,73 (m, 1 H).
32	3-F, 5-fenilo	Llevado a continuación sin purificación. Análisis del compuesto final del Ejemplo 41
33	3-F, 5-(3-furano)	RMN ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) δ ppm 1,27 (9 H, s), 1,57 (1 H, s), 1,80 (2 H, s), 2,17 (1 H, s), 2,50 (1 H, s), 2,60 (1H, s), 2,90 (1 H, d, J = 18,1 Hz), 3,81-3,96 (1 H, m), 4,14 (1 H, d, J = 12,4 Hz), 4,32 (1 H, s), 6,08-6,20 (1 H, m), 6,67 (1 H, dd, J = 1,8, 0,8 Hz), 6,97 (1 H, d, J = 10,4 Hz), 7,02 (1 H, dt, J = 9,5, 1,9 Hz), 7,26 (1 H, s), 7,47 (1 H, t, J = 1,7 Hz), 7,71-7,74 (1 H, m).

Intermedio 34 7-[3-Fluoro-5-(1H-imidazol-1-il)fenil]-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-carboxilato de *terc*-butilo



- 5 A 7-(3-bromo-5-fluorofenil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 14, 0,13 g, 0,000328 mol) en DMF seca (2 ml) se le añadieron imidazol (0,045 g, 0,000656 mol), K₂CO₃ (0,091 g, 0,000656 mol) y CuI (0,006 g, 0,000033 mol). La mezcla se calentó a 150°C durante 24 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió en una solución saturada de NH₄Cl (50 ml) y se extrajo con Et₂O (2 x 50 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se
- 10

secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo era un aceite de color pardo de baja pureza. Peso = 0,163 g. Espectro de masas (m/z): 384 (M+1).

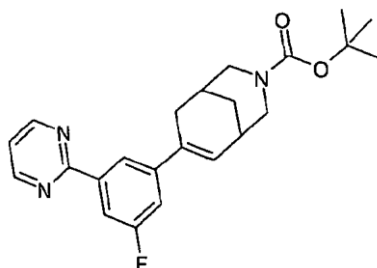
Otros intermedios de arilo sustituidos se sintetizaron de una manera similar a la del Intermedio 34 a partir del bromo arilo respectivo.

5

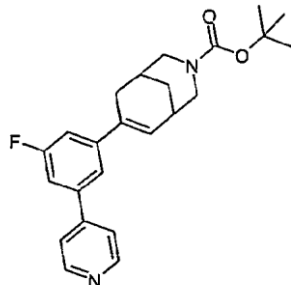
Intermedio 35	3-F, 5-fenoxi	Espectro de masas (m/z): 342,2 (M+Na)
----------------------	---------------	---------------------------------------

Intermedio 36

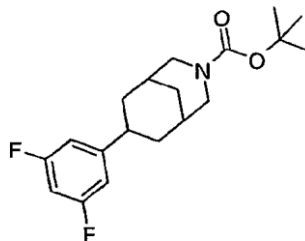
7-(3-Fluoro-5-pirimidin-2-ilfenil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-carboxilato de *terc*-butilo



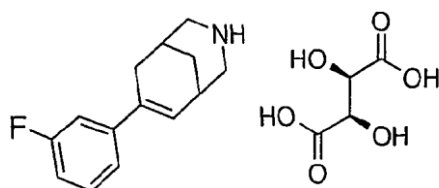
- 10 En una atmósfera de nitrógeno, se añadió $n\text{BuLi}$ (2,5 M, 0,45 ml, 0,114 mol) a THF seco (5 ml) enfriado a -78°C con una mezcla de CO_2 -acetona sólida. Se añadió 7-(3-bromo-5-fluorofenil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 14, 0,3 g, 0,000757 mmol) en forma de una solución en THF seco (2 ml) durante 5 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de -70°C . La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 8 minutos.
- 15 Se añadió gota a gota una solución de ZnCl_2 en THF seco (0,5 M, 2,88 ml, 0,00144 mol) durante 10 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de -70°C , dando un sólido de color amarillo brillante. La agitación se continuó a -78°C durante 1 h. Se añadió gota a gota una solución de 2-bromopirimidina (0,144 g, 0,000908 mol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,0889 g, 0,000076 mol) en DMF seca durante 5 minutos. La reacción se calentó a
- 20 temperatura ambiente durante 20 minutos y se calentó a 80°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en una solución saturada de NaCl (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre SiO_2 , eluyendo con *iso*-hexano y EtOAc, dando un aceite de color amarillo. Peso = 0,044 g. RMN ^1H (CDCl_3 ,
- 25 300 MHz) δ ppm 1,11-1,22 (9 H, m), 1,66-1,82 (2 H, m), 2,02-2,13 (1 H, m), 2,39-2,54 (2 H, m), 2,64-2,80 (1 H, m), 2,80-2,94 (1 H, m), 3,74-3,90 (1 H, m), 3,94-4,10 (1 H, m), 4,26 (1 H, d, $J = 13,8$ Hz), 6,08 (1 H, d, $J = 3,2$ Hz), 6,78-6,86 (1 H, m), 6,97-7,08 (1 H, m), 7,10 (1 H, s), 7,12-7,26 (3 H, m).

Intermedio 377-(3-fluoro-5-piridin-4-ilfenil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-carboxilato de *terc*-butilo

5 A 7-(3-bromo-5-fluorofenil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 14, 0,0634 g, 0,00016 mol), ácido 4-piridilborónico (0,039 g, 0,0003 mol) y Na₂CO₃ (0,034 g, 0,00032 mol) en THF (5 ml) y agua (2,5 ml) se les añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,011 g, 0,00002 mol). La mezcla se calentó a 80°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en NaOH 2 M (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío. Peso = 0,071 g. El material se usó en bruto en la siguiente etapa.

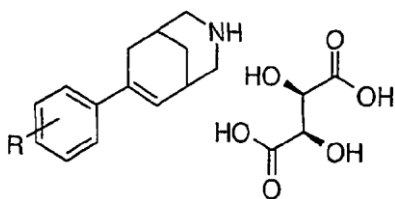
Intermedio 387-(3,5-Difluorofenil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato de *terc*-butilo

15 Se disolvió 7-(3,5-difluorofenil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-carboxilato de *terc*-butilo (0,091 g, 0,00023 mol) en MeOH (15 ml) en un matraz Parr y se añadió Pd al 10%-C (0,035 g). La reacción se sometió a hidrogenación en una atmósfera de 448,16 kPa (65 psi) de H₂ con agitación vigorosa durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con MeOH (50 ml). El filtrado se concentró al vacío, dando un aceite. Peso = 0,10 g. Espectro de masas (m/z): 260 (M+Na); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 1,43 (9H, s), 1,47 (3H, m), 1,83-2,11 (5H, m), 2,49-2,83 (3H, m), 3,75-4,08 (2H, m), 6,48-6,57 (1H, m), 6,60-6,68 (2H, m) ppm.

Ejemplo 1 (L) (+) Tartrato de 7-(3-fluorofenil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-eno

Se disolvió 7-(3-fluorofenil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 12, 0,005 g, 0,00016 mol) en DCM seco y se añadió TFA (0,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas 30 minutos. La mezcla de color pardo se evaporó al vacío y se absorbió sobre un cartucho SCX-2[®] (5 g). El cartucho de intercambio de iones se lavó con MeOH y después se producto se eluyó con MeOH/NH₃ (7 N). El eluato se concentró al vacío, dando un aceite transparente. Peso = 0,03 g. Este material se disolvió en un a cantidad mínima de MeOH (1 ml) y a esta solución se le añadió una solución de ácido (L)-(+)-tartárico (0,021 g, 0,00014 mol) en MeOH (1 ml). La mezcla se concentró al vacío, dando un sólido de color blanco. Peso = 0,0405 g. Espectro de masas (m/z): 218 (M+1); RMN ¹H (DMSO-d⁶, 400 MHz): δ 1,66-1,90 (2H, m), 2,28-2,38 (1H, m), 2,44-2,54 (2H, m), 2,63-2,82 (2H, m), 3,05-3,25 (3H, m), 3,85 (2H, s), 6,29 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,06-7,16 (1H, m), 7,25-7,35 (2H, m), 7,39 (1H, dd, J = 7,8, 6,4 Hz) ppm. Ninguna evidencia de protón NH.

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la del Ejemplo 1 a partir de sus intermedios respectivos que pueden prepararse mediante los procedimientos descritos. La tabla indica si se fabrica la sal del ácido L-(+)-tartárico (tart) o la sal hemitartrato (hemitart.).



Ejemplo/forma de sal	R	Datos
2 (tart)	3,4-diF	Espectro de masas (m/z): 236 (M+1); RMN ¹ H (DMSO-d ⁶ , 400 MHz): δ 1,61-1,93 (2H, m), 2,29-2,50 (3H, m), 2,63-2,81 (2H, m), 3,07-3,23 (3H, m), 3,88 (2H, s), 6,24 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,27-7,35 (1H, m), 7,36-7,47 (1H, m), 7,49-7,58 (1H, m) ppm. Ninguna evidencia de protón NH.

(continuación)

Ejemplo/forma de sal	R	Datos
3	3-F, 5-Br	Espectro de masas (m/z): 296 y 298 (M+2); RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) δ ppm 1,30-1,54 (1 H, m), 1,77-1,88 (2 H, m), 1,99-2,05 (1 H, m, J = 2,7 Hz), 2,30 (1 H, d, J = 17,9 Hz), 2,43-2,48 (1 H, m, J = 3,9 Hz), 2,68-2,75 (2 H, m), 2,89 (1 H, dd, J = 13,1, 2,6 Hz), 2,95 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 6,25 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,04-7,17 (2 H, m), 7,39 (1 H, s). Ninguna evidencia de protón NH.
4 (tart)	3,5-diF	Espectro de masas (m/z): 236 (M+1); RMN ¹ H (DMSO-d ⁶ , 400 MHz): δ 1,63-1,73 (1H, m), 1,82-1,91 (1H, m), 2,41-2,53 (3H, m), 2,64-2,82 (2H, m), 3,02-3,24 (3H, m), 3,92 (2H, s), 6,35 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,09-7,25 (3H, m) ppm. Ninguna evidencia de protón NH.
5 (tart)	3,4,5-triF	Espectro de masas (m/z): 254 (M+1); RMN ¹ H (DMSO-d ⁶ , 400 MHz): δ 1,77 (2H, dd, J = 76,4, 12,1 Hz), 2,29-2,49 (3H, m), 2,65-2,80 (2H, m), 3,07-3,23 (3H, m), 3,90 (2H, s), 6,30 (1H, d, J = 6,1 Hz), 7,34-7,47 (2H, m) ppm. Ninguna evidencia de protón NH.
6 (tart)	2-F	Espectro de masas (m/z): 218 (M+1); RMN ¹ H (DMSO-d ⁶ , 400 MHz): δ 1,67-1,92 (2H, m), 2,27-2,51 (3H, m), 2,63-2,85 (2H, m), 3,10-3,27 (3H, m), 3,92 (2H, s), 6,06 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,10-7,24 (2H, m), 7,25-7,36 (1H, m), 7,46-7,58 (1H, m) ppm. Ninguna evidencia de protón NH.
7 (tart)	3-CN	Espectro de masas (m/z): 225 (M+1); RMN ¹ H (DMSO-d ⁶ , 400 MHz): δ 1,71 (1 H, d, J = 12,5 Hz), 1,88 (1H, d, J = 12,5 Hz), 2,28-2,54 (3H, m), 2,66-2,85 (2H, m), 3,08-3,25 (3H, m), 3,90 (2H, s), 6,33 (1H, d, J = 6,1 Hz), 7,57 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,75 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,92 (1H, s) ppm. Ninguna evidencia de protón NH.

(continuación)

Ejemplo/forma de sal	R	Datos
8	3-F, 5-CF ₃	Espectro de masas (m/z): 286 (M+1); RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) δ ppm 1,42-1,54 (1 H, m), 1,79-1,90 (2 H, m), 2,06 (1 H, s), 2,31-2,41 (1 H, m), 2,49 (1 H, s), 2,71-2,80 (2 H, m), 2,91 (1 H, dd, J = 13,1, 2,3 Hz), 2,97 (1 H, s), 6,33 (1 H, d, J = 6,6 Hz), 7,20 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 7,33 (1 H, d, J = 10,0 Hz), 7,51 (1 H, s). Ninguna evidencia de protón NH.
9	3-F, 5-OMe	RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) δ ppm 1,38-1,49 (1 H, m), 1,83 (2 H, ddd, J = 5,4, 2,6, 2,3 Hz), 1,98-2,04 (1 H, m), 2,32 (1 H, d, J = 17,9 Hz), 2,42-2,46 (1 H, m), 2,68-2,73 (1H, m), 2,73-2,79 (1 H, m), 2,88 (1 H, dd, J = 13,2, 2,4 Hz), 2,94 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 3,82 (3 H, s), 6,22 (1 H, d, J = 6,4 Hz), 6,52 (1 H, dt, J = 10,5, 2,2 Hz), 6,73-6,77 (1 H, m), 6,78 (1 H, t, J = 2,1 Hz). Ninguna evidencia de protón NH.
10	3-F, 5-etoxi	Espectro de masas (m/z): 262 (M+1); RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,32 (t, J = 6,97 Hz, 3 H) 1,68 (d, J = 11,98 Hz, 1 H) 1,85 (d, J = 12,47 Hz, 1 H) 2,32 (s, 1 H) 2,45 (d, J = 18,34 Hz, 1 H) 2,67 (s, 1 H) 2,74 (dd, J = 18,46, 6,72 Hz, 1 H) 3,02-3,11 (m, 3 H) 3,14-3,22 (m, 1 H) 4,06 (c, J = 6,85 Hz, 2 H) 6,25 (d, J = 6,36 Hz, 1 H) 6,73 (dt, J = 11,00, 2,20 Hz, 1 H) 6,83-6,89 (m, 2 H). Ninguna evidencia de protón NH.
11	3-F, 5-(3-metilisoxazol-5-ilo)	Espectro de masas (m/z): 299 (M+1); RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,72 (1 H, d, J = 12,2 Hz), 1,88 (1 H, d, J = 12,5 Hz), 2,30 (3 H, s), 2,35 (1 H, s), 2,53-2,57 (1 H, m), 2,72 (1 H, s), 2,83 (1 H, dd, J = 18,2, 6,7 Hz), 3,05-3,13 (3 H, m), 3,17-3,24 (1 H, m), 6,39 (1 H, d, J = 6,4 Hz), 7,03 (1 H, s), 7,43 (1 H, d, J = 10,5 Hz), 7,62 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,77 (1H, s). Ninguna evidencia de protón NH.

(continuación)

Ejemplo/forma de sal	R	Datos
12 (tart.)	3-F, 5-(NMe-1,2,4-triazol)	Espectro de masas (m/z) 299 (M+1); RMN 1H (<i>DMSO-d₆</i> , 400 MHz) δ ppm 1,73 (1 H, s), 1,84-1,91 (1 H, m), 2,33 (1 H, d, J = 1,7 Hz), 2,50-2,55 (2 H, m), 2,83 (1 H, dd, J = 18,7, 6,7 Hz), 3,03-3,11 (1 H, m), 3,16-3,22 (1 H, m), 3,82 (2 H, s), 4,00 (3 H, s), 6,39 (1 H, d, J = 6,4 Hz), 7,47-7,57 (2 H, m), 7,69 (1 H, t, J = 1,5 Hz), 8,03 (1 H, s). Ninguna evidencia de protón NH.
13 (tart.)	3-F, 5-(NMe-2-pirrol)	Espectro de masas (m/z): 297 (M+1); RMN 1H (<i>DMSO-d₆</i> , 400 MHz) δ ppm 0,78-1,13 (1 H, m), 1,20-1,63 (1 H, m), 1,73 (1 H, s), 1,88 (1 H, d, J = 12,5 Hz), 2,27-2,41 (1 H, m), 2,54 (1 H, s), 2,64-2,74 (1 H, m), 2,82 (1 H, dd, J = 18,3, 6,4 Hz), 3,04-3,12 (1 H, m), 3,17-3,23 (1 H, m), 3,68 (3 H, s), 3,84-3,90 (2 H, m), 6,04-6,09 (1 H, m), 6,26 (1 H, dd, J = 3,7, 2,0 Hz), 6,33 (1 H, d, J = 6,4 Hz), 6,83-6,89 (1 H, m), 7,14-7,24 (2 H, m), 7,35 (1 H, s). Ninguna evidencia de protón NH.
14 (tart.)	3-F, 5-(2-tiazol)	Espectro de masas (m/z): 301 (M+1); RMN 1H (<i>DMSO-d₆</i> , 400 MHz) δ ppm 1,73 (1 H, d, J = 12,2 Hz), 1,88 (1 H, d, J = 12,2 Hz), 2,36 (1 H, s), 2,49-2,53 (2 H, m), 2,72 (1 H, s), 2,83 (1 H, dd, J = 18,3, 6,6 Hz), 3,05-3,14 (2 H, m), 3,19-3,27 (1 H, m), 3,87 (2 H, s), 6,37 (1 H, d, J = 6,4 Hz), 7,42 (1 H, ddd, J = 10,1, 2,2, 1,8 Hz), 7,59-7,70 (1 H, m), 7,83-7,89 (2 H, m), 7,97 (1 H, d, J = 3,2 Hz). Ninguna evidencia de protón NH.
15 (tart.)	3-F,5-(5-[1,2,4-oxadiazol])	Espectro de masas (m/z): 286 (M+1); RMN 1H (<i>DMSO-d₆</i> , 400 MHz) δ ppm 1,71 (1 H, d, J = 12,5 Hz), 1,88 (1 H, d, J = 12,2 Hz), 2,38 (1 H, d, J = 1,2 Hz), 2,47-2,53 (1 H, m), 2,54 (1 H, s), 2,71-2,83 (2 H, m), 3,06-3,17 (2 H, m), 3,26 (1 H, d, J = 12,7 Hz), 4,23 (2 H, s), 6,29 (1 H, d, J = 6,4 Hz), 7,30 (1 H, ddd, J = 10,3, 2,2, 2,0 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 9,7, 1,3 Hz), 7,93 (1H, s). Ninguna evidencia de NH y oxadiazol CH.

(continuación)

Ejemplo/forma de sal	R	Datos
16 (tart.)	3-F, 5-acetilo	Espectro de masas (m/z): 260 (M+1); RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm 1,73 (1 H, s), 1,88 (1 H, d, J = 12,2 Hz), 2,35 (1 H, s), 2,49-2,52 (3 H, m), 2,71 (1 H, s), 2,81 (1 H, dd, J = 18,2, 6,2 Hz), 3,08 (2 H, d, J = 2,2 Hz), 3,11 (1 H, d, J = 3,9 Hz), 3,21 (1 H, d, J = 13,9 Hz), 3,85 (2 H, s), 6,37 (1 H, d, J = 6,4 Hz), 7,51-7,61 (1 H, m), 7,62-7,72 (1 H, m), 7,86 (1 H, d, J = 1,5 Hz). Ninguna evidencia de protón NH.
17	3-F, 5-(1H-imidazol-1-ilo)	RMN ¹ H (MeOD, 400 MHz) δ ppm 1,84-1,96 (2 H, m), 2,09-2,15 (1 H, m), 2,51-2,56 (2 H, m), 2,80-2,84 (1 H, m), 2,85-2,90 (1 H, m), 2,93 (2 H, dd, J = 14,5, 2,3 Hz), 2,99-3,06 (1 H, m), 6,41 (1 H, d, J = 6,4 Hz), 7,17 (1 H, s), 7,26-7,34 (2 H, m), 7,49-7,57 (1 H, m), 7,66 (1 H, t, J = 1,5 Hz), 8,24 (1 H, s). Ninguna evidencia de protón NH.
18	3-F, 5-(2,6-pirimidina)	Espectro de masas (m/z): 296 (M+1); RMN ¹ H (MeOD, 400 MHz) δ ppm 1,88-2,00 (3 H, m), 2,27 (1 H, d, J = 3,7 Hz), 2,62-2,68 (1 H, m), 2,87-2,98 (2 H, m), 3,00-3,09 (2 H, m), 3,12-3,18 (1 H, m), 6,43 (1 H, d, J = 6,4 Hz), 7,39-7,45 (2 H, m), 7,99-8,05 (1 H, m), 8,43 (1 H, s), 8,88 (2 H, t, J = 4,8 Hz). Ninguna evidencia de protón NH.
19	3-F, 5-(4-piridilo)	Espectro de masas (m/z): 295 (M+1); RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) δ ppm 1,44-1,56 (2 H, m), 1,81-1,91 (2 H, m), 2,06 (1 H, s), 2,40 (1 H, d, J = 17,9 Hz), 2,49 (1 H, s), 2,71-2,80 (1 H, m), 2,92 (1 H, dd, J = 13,1, 2,3 Hz), 2,95-2,99 (1 H, m), 6,33 (1 H, d, J = 6,4 Hz), 7,20-7,26 (2 H, m), 7,46-7,52 (3 H, m), 7,64-7,74 (1 H, m), 8,67-8,70 (1 H, m). Ninguna evidencia de protón NH.

(continuación)

Ejemplo/forma de sal	R	Datos
20 (tart.)	3-F, 5-(3-furan)	Espectro de masas (m/z): 284 (M+1); RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz) δ ppm 1,72 (1 H, d, J = 12,0 Hz), 1,88 (1 H, d, J = 12,2 Hz), 2,34 (1 H, s), 2,47-2,53 (1 H, m), 2,70 (1 H, s), 2,81 (1 H, dd, J = 18,2, 6,5 Hz), 3,07 (2 H, d, J = 2,0 Hz), 3,11 (1 H, d, J = 2,9 Hz), 3,15-3,23 (1 H, m), 3,84 (2 H, s), 6,36 (1 H, d, J = 6,4 Hz), 7,05 (1 H, d, J = 1,0 Hz), 7,18 (1 H, dt, J = 10,7,1,9 Hz), 7,41 (1H, ddd, J = 9,7, 2,2, 1,8 Hz), 7,55 (1 H, s), 7,76 (1 H, t, J = 1,7 Hz), 8,30 (1 H, s). Ninguna evidencia de protón NH.
21	3-CN, 5-piridin-4-ilo	Espectro de masas (m/z): 302 (M+1); RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,74 (d, J = 11,98 Hz, 1 H) 1,90 (d, J = 12,23 Hz, 1 H) 2,37 (s, 1 H) 2,57 (d, J = 18,34 Hz, 1 H) 2,73 (s, 1 H) 2,90 (dd, J = 18,22, 6,48 Hz, 1 H) 3,08-3,15 (m, 3 H) 3,18-3,25 (m, 1 H) 6,45 (d, J = 6,36 Hz, 1 H) 7,83-7,86 (m, 2 H) 8,01 (s, 1 H) 8,16 (t, J = 1,71 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,69-8,74 (m, 2 H). Ninguna evidencia de protón NH.
22	3-F, 5-CONH ₂	Espectro de masas (m/z): 261,2
23	3-F, 5-CONMe ₂	Espectro de masas (m/z): 289,2
24	3-F, 5-CO ₂ H	Espectro de masas (m/z): 262,2
25	3-F, 5-(1H-[1,3,4]triazol e)	Espectro de masas (m/z): 285,2
26	3-F, 5-isoxazol	Espectro de masas (m/z): 285,1
27	3-F, 5-(2H-[1,2,4]triazol)	Espectro de masas (m/z): 285,1
28	3-F, 5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol)	Espectro de masas (m/z): 300,1
29	3-F, 5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol)	Espectro de masas (m/z): 316,1
30	3-CN, 5-(3H-imidazol)	Espectro de masas (m/z): 291,1
31	3-CN, 5-etoxi	Espectro de masas (m/z): 269,1

(continuación)

Ejemplo/forma de sal	R	Datos
32	3-Ciclopropilmetoxi, 5-F	Espectro de masas (m/z): 288,2
33	3-Difluorometoxi, 5-F	Espectro de masas (m/z): 284,1
34	3-F, 5-piridin-3-ilo	Espectro de masas (m/z): 295,1
35	3F, 5-(2-fluoroetoxi)	Espectro de masas (m/z): 280,1
36	3-(2,2-Difluoroetoxi), 5-F	Espectro de masas (m/z): 298,1
37	3-F, 5(2,2,2-trifluoroetoxi)	Espectro de masas (m/z): 316,1
38	3-CN, 5-(2-fluoroetoxi)	Espectro de masas (m/z): 287,2
39	3-CN, 5-(2,2,2-trifluoroetoxi)	Espectro de masas (m/z): 323,1
40	3-F, 5-fenil	Espectro de masas (m/z): 294,2
41	3-F, 5-fenoxi	Espectro de masas (m/z): 310,1

Ejemplo 42:7-(3,4-Difluoro-5-metoxi-fenil)-3-metil-3-aza-biciclo[3.3.1]non-6-eno

Se disolvió 7-(3,4-difluoro-5-metoxi-fenil)-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-en-3-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 22, 0,04 g, 0,15 mol) en Et₂O seco y se añadió LiAlH₄ (0,3 ml en forma de una solución 1 M en THF) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por TLC (1:1 de hex:EtOAc) indicó que todavía quedaba material de partida. Se añadió más cantidad de LiAlH₄ (0,9 ml en forma de una solución 1 M en THF) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición secuencial de agua, NaOH acuoso al 15% y agua. La suspensión resultante se absorbió en un cartucho SCX-2[®] (5 g). El cartucho de intercambio iónico se lavó con MeOH y después el producto se eluyó con MeOH/NH₃ (7 N). El eluato se concentró al vacío, dando un aceite incoloro. Éste se purificó adicionalmente, obteniendo el producto puro (26 mg, 0,093 mmol). Espectro de masas (m/z): M+1 = 280,2 ; RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm 1,48 (1 H, s), 1,78-1,88 (2 H, m), 2,02 (1 H, s), 2,30 (1 H, d, J = 18,1 Hz), 2,45 (1 H, d, J = 2,7 Hz), 2,67-2,75 (2 H, m), 2,89 (1 H, dd, J = 13,2, 2,4 Hz), 2,95 (1

H, d), 3,91-3,95 (3 H, m), 6,16 (1 H, d, J = 6,6 Hz), 6,81-6,89 (1 H, m), 7,26 (1 H, s). Ninguna evidencia de protón NH.

Ejemplo 43 7-(3,5-Difluorofenil)-3-azabicyclo[3.3.1]nonano de *tert*-butilo

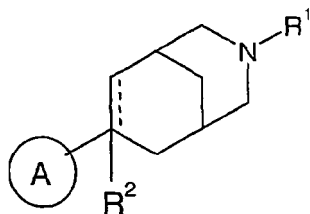
5 Espectro de masas (m/z): 238 (M+1); RMN ¹H (DMSO-d⁶, 400 MHz): δ 1,37 (1H, d, J = 13,2 Hz), 1,48-1,61 (2H, m), 1,89-1,99 (1H, m), 2,00-2,14 (2H, m), 2,18-2,28 (2H, m), 2,74-3,11 (5H, m), 3,98 (2H, s), 6,96-7,05 (1H, m), 7,15-7,24 (2H, m) ppm. Ninguna evidencia de protón NH.

La resolución cromatográfica de compuestos

10 Los compuestos preparados por estos procedimientos son racémicos. Éstos pueden separarse en sus isómeros componentes usando el siguiente procedimiento: La fase libre racémica se disolvió en una cantidad mínima de IPA. La solución filtrada se inyectó en una columna AD-H (una columna de 21,2 x 250 mm en la que la fase estacionaria estaba revestida con un polisacárido apropiado) y el compuesto se resolvió por elución con fluidos supercríticos (CO₂ al 65% (100 bar), IPA al 35% que contenía dimetiletilamina al 0,2%), a 35°C, a una
15 velocidad de 70 ml/min.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula I

5 en la que,

R¹ es hidrógeno, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, benciloxycarbonilo, cianoalquilo C₁₋₆, dihidro-3-piridinilcarbonilo, hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₆, fenoxycarbonilo, -NR³R⁴, (NR³R⁴)alquilo C₁₋₄ y (NR³R⁴)carbonilalquilo C₁₋₄;

R² está presente como H u OH;

10 ----- es un doble enlace opcional, en el que cuando ----- es un doble enlace, R² está ausente;

A es un arilo seleccionado entre fenilo, naftilo, indenilo, indanilo, azuleno y tetrahidronaftilo,

15 en la que dicho arilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueno C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₄, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alcoxicarbonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, carboxil, carboxil-alquilo C₁₋₆, ciano, cianoalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, halocicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆-alcoxi C₁₋₄, halocicloalquil C₃₋₆-alcoxi C₁₋₄, formilo, formil-alquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, hidroxil, hidroxil-alquilo C₁₋₆, mercapto, mercaptoalquilo C₁₋₆, nitro, trifenilmetilo (trilito), un heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes metilo, en la que dicho heteroarilo está seleccionado entre furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y tetrazolilo, -

20 C(NH)NR³R⁴, -NR³R⁴, -alquil C₁₋₄(NR³R⁴), -CO(NR³R⁴), -alquil C₁₋₄CO(NR³R⁴), -S(O)₂NR³R⁴, -NR⁵S(O)₂R⁶, -C(NR⁵)NR⁶R⁷, -CH₂C(NR⁵)NR⁶R⁷, -C(NOR⁵)R⁶, -C(NCN)R⁵, -C(NNR⁵R⁶)R⁷, -S(O)₂OR⁵, -S(O)₂R⁵, fenilo y fenil(CH₂)_nO, en la que dicho fenilo o fenil(CH₂)_nO está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, flúor, ciano, alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃, en la que dicho alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃

opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor; o en el que dos sustituyentes en átomos adyacentes de dicho arilo representan juntos opcionalmente $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ o $-\text{OCH}_2\text{O}-$;

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} y alquilcarbonilo C_{1-4} ;

5 R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-4} , fenilo y fenilalquilo C_{1-4} ;

n es 0, 1 ó 2.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A es a fenilo opcionalmente
 10 sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueno C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-4} , alcoxycarbonilo C_{1-6} , alcoxycarbonil C_{1-6} -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , alquilcarboniloxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , alquinilo C_{2-6} , carboxi, carboxialquilo C_{1-6} , ciano, cianoalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , formilo, formilalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxil,
 15 hidroxialquilo C_{1-6} , mercapto, mercaptoalquilo C_{1-6} , nitro, trifenilmetilo (trilito), furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, tetrazolilo, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{alquil } \text{C}_{1-4}(\text{NR}^3\text{R}^4)$, $-\text{CO}(\text{NR}^3\text{R}^4)$, $-\text{alquil } \text{C}_{1-4}\text{CO}(\text{NR}^3\text{R}^4)$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{NR}^5)\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{NR}^5)\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{NOR}^5)\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{NCN})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{NNR}^5\text{R}^6)\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, fenilo y fenil $(\text{CH}_2)_n\text{O}$, en el que dicho fenilo o fenil $(\text{CH}_2)_n\text{O}$ está
 20 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, flúor y ciano; o en el que dos sustituyentes en átomos de carbono adyacentes de dicho arilo representan juntos opcionalmente $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ o $-\text{OCH}_2\text{O}-$.

25 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R^1 es H, alcoxycarbonilo C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , cianoalquilo C_{1-3} , hidroxil o hidroxialquilo C_{1-3} ;
 A es un fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre amida, alqueno C_{2-4} , alcoxi C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{1-3} ,
 30 alcoxycarbonilo C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , alquilcarbonilo C_{1-3} , alquilcarboniloxi C_{1-3} , alquiltio C_{1-3} , alquinilo C_{2-4} , carboxi, carboxialquilo C_{1-3} , ciano, cianoalquilo C_{1-3} , formilo, formilalquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , halógeno, hidroxil, hidroxialquilo C_{1-3} , mercapto, mercaptoalquilo C_{1-3} , nitro, furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo,
 35 tetrazolilo, fenilo y fenil $(\text{CH}_2)_n\text{O}$, en la que dicho fenilo o fenil $(\text{CH}_2)_n\text{O}$ opcionalmente sustituido

con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, flúor y ciano, en el que $n = 0, 1$ ó 2 .

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que

5 R^1 es H, alquilo C_{1-3} o hidroxilo.

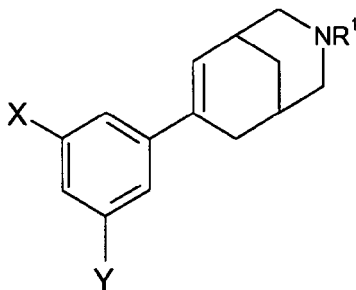
5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^1 es H o metilo;

10 A es un fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre ciano, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, isopropiloxi, benciloxi, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, fenoxi, 4-clorofenoxi, 4-cianofenoxi y 4-fluorofenoxi.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que

15 A es un grupo fenilo seleccionado entre 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,4,5-trifluorofenilo, 3-cianofenilo y 3-metoxifenilo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicho compuesto tiene la Fórmula III:



Fórmula III

20 en la que X se selecciona entre un alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-4} , alcoxycarbonilo C_{1-6} , alcoxycarbonil C_{1-6} -alquilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-6} , alquilcarboniloxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , alquinilo C_{2-6} , carboxi, carboxialquilo C_{1-6} , ciano, cianoalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , cicloalquil C_{3-6} -alcoxi C_{1-4} , en la que dicho cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} o cicloalquil C_{3-6} -alcoxi C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno; formialquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-6} , carboxi, mercapto, mercaptoalquilo C_{1-6} , nitro, trifenilmetilo (trilito), $-C(NH)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, -alquil $C_{1-4}(NR^3R^4)$, $-CO(NR^3R^4)$, -alquil $C_{1-4}CO(NR^3R^4)$, $-S(O)_2NR^3R^4$, $-NR^5S(O)_2R^6$, -

$C(NR^5)NR^6R^7$, $-CH_2C(NR^5)NR^6R^7$, $-C(NOR^5)R^6$, $-C(NCN)R^5$, $-C(NNR^5R^6)R^7$, $-S(O)_2OR^5$, $-S(O)_2R^5$, un heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes metilo, seleccionándose dicho heteroarilo entre furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y tetrazolilo, fenilo y fenil(CH₂)_nO, en la que dicho fenilo o fenil(CH₂)_nO opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, flúor, ciano, alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃, en la que dicho alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor;

Y se selecciona entre ciano, hidrógeno, flúor, cloro y bromo;

R¹ se selecciona entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y alquilcarbonilo C₁₋₄;

R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₄, fenilo y fenilalquilo C₁₋₄.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que

X se selecciona entre alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-alcoxi C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alcoxycarbonilo C₁₋₃, alcoxycarbonil C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquilcarbonilo C₁₋₃, alquilcarboniloxi C₁₋₃, alquiltio C₁₋₃, alquinilo C₂₋₄, carboxi, ciano, cianoalquilo C₁₋₃, ciclopropilo, ciclopropilalquilo C₁₋₃, ciclopropilalcoxi C₁₋₃, en el que dicho alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, ciclopropilalquilo C₁₋₃, ciclopropilalcoxi C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno seleccionados independientemente entre flúor y cloro; formilalquilo C₁₋₃, halógeno, hidrógeno, hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₃, mercapto, mercaptoalquilo C₁₋₃, nitro, $-C(NH)NR^3R^4$, $-NR^3R^4$, $-alquil\ C_{1-3}(NR^3R^4)$, $-CO(NR^3R^4)$, $-alquil\ C_{1-3}CO(NR^3R^4)$, $-S(O)_2NR^3R^4$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-C(NR^5)NR^6R^7$, $-CH_2C(NR^5)NR^6R^7$, $-C(NOR^5)R^6$, $-C(NCN)R^5$, $-C(NNR^5R^6)R^7$, $-S(O)_2OR^5$, $-S(O)_2R^5$, un heteroarilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes metilo, en el que dicho heteroarilo está seleccionado entre furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo, fenilo y fenil(CH₂)_nO, en el que dicho fenilo o fenil(CH₂)_nO está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, ciano, metilo, etilo, metoxi y etoxi, en el que dicho metilo, etilo, metoxi o etoxi está opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor;

Y se selecciona entre ciano, hidrógeno, fluoro y cloro;

R¹ se selecciona entre metilo e hidrógeno;

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₃ y

alquilcarbonilo C₁₋₃;

R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₃;

n es 0 ó 1.

- 5 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en el que
X se selecciona entre hidrógeno, flúor, cloro, bromo, -CONH₂, acetilo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃,
ciclopropilalquilo C₁₋₃ y ciclopropilalcoxi C₁₋₃, en el que dicho alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃,
10 ciclopropilalquilo C₁₋₃ o ciclopropilalcoxi C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de
flúor, un heteroarilo opcionalmente sustituido con un metilo, seleccionándose dicho heteroarilo
entre furilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y piridinilo;
Y se selecciona entre ciano, hidrógeno y flúor, en el que X e Y son distintos de hidrógeno;
R¹ es hidrógeno.
- 15 10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que
X se selecciona entre flúor, metoxi, etoxi, acetilo, -CONH₂, 2-fluoro-etoxi, 2,2-difluoro-etoxi,
2,2,2-trifluoro-etoxi y ciclopropil-metoxi o un heteroarilo seleccionado entre 1-imidazolilo, 5-
isoxazolilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo y 5-tiadiazolilo, en el que dicho heteroarilo está
opcionalmente sustituido con un metilo;
Y es flúor.
- 20 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una
cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
- 25 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su
uso en terapia.
- 30 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su
uso en el tratamiento o prevención de una o más afecciones en un ser humano seleccionadas
entre enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, pioderma gangrenoso, enfermedad de
Crohn, síndrome de colon irritable, distonia espástica, dolor crónico, dolor agudo, esprúe
celíaco, bolsitis, vasoconstricción, ansiedad, trastorno de pánico, depresión, trastorno bipolar,
autismo, trastornos del sueño, desfase horario, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), disfunción
35 cognitiva, hipertensión, bulimia, anorexia, obesidad, arritmias cardíacas, hipersecreción de
ácido gástrico, úlceras, feocromocitoma, parálisis supranuclear progresiva, dependencias y
adicciones a productos químicos, dependencias de, o adicciones a, la nicotina (o productos de

5 tabaco), alcohol, benzodiazopinas, barbitúricos, opioides o cocaína, cefalea, migraña, ictus,
lesión cerebral traumática (TBI), trastorno obsesivo-compulsivo (OCD), psicosis, corea de
Huntington, discinesia tardía, hipercinesia, dislexia, esquizofrenia, demencia multiinfarto,
alteración cognitiva relacionada con la edad, epilepsia, epilepsia de ausencia petit mal,
10 demencia senil de tipo Alzheimer (AD), enfermedad de Parkinson (PD), trastorno de déficit de
atención con hiperactividad (ADHD), trastorno de déficit de atención (ADD), síndrome de las
piernas inquietas (RLS), alteración cognitiva leve, mejora cognitiva en esquizofrenia, síntomas
extrapiramidales inducidos por drogas, trastorno conductual, trastorno de oposición, ansiedad
en fumadores compulsivos, riesgo cardiovascular en el embarazo, eyaculación retardada,
10 emesis, diarrea, adicción a los chicles de nicotina, impedimento del sueño, isquemia y
síndrome de Tourette.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su
uso en el tratamiento o prevención del dolor en un ser humano.