



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 276 072**

⑮ Int. Cl.:

**C07D 453/02** (2006.01)

**A61K 31/439** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

⑫

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **03732517 .2**

⑯ Fecha de presentación : **02.06.2003**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1515967**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **23.03.2005**

⑭ Título: **Amidas de ácidos 2-heteroarilcarboxílicos.**

⑩ Prioridad: **10.06.2002 DE 102 25 536**  
**06.12.2002 DE 102 57 078**  
**10.12.2002 DE 102 57 537**  
**13.02.2003 DE 103 05 922**

⑮ Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.06.2007**

⑮ Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.06.2007**

⑬ Titular/es: **Bayer HealthCare AG.**  
**51368 Leverkusen, DE**

⑫ Inventor/es: **Luithle, Joachim;**  
**Böss, Frank-Gerhard;**  
**Erb, Christina;**  
**Hafner, Frank-Thorsten;**  
**Schnizler, Katrin;**  
**Flessner, Timo;**  
**Van Kampen, Marja y**  
**Van der Staay, Franz-Josef**

⑭ Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 276 072 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

Amidas de ácidos 2-heteroarilcarboxílicos.

5 La invención se refiere a nuevas amidas de ácidos 2-heteroarilcarboxílicos, a procedimientos para su preparación, así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades y para la mejora de la percepción, de la capacidad de concentración, de la capacidad de aprendizaje y/o de la capacidad de memoria.

10 Los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) forman una gran familia de canales iónicos que se activan mediante el mensajero endógeno acetilcolina (Galzi y col., *Neuropharmacol.* 1995, 34, 563-582). Un nAChR funcional está compuesto por cinco subunidades que pueden ser distintas (determinadas combinaciones de subunidades  $\alpha 1-9$  y  $\beta 1-4$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ) o idénticas ( $\alpha 7-9$ ). Esto conduce a la formación de una pluralidad de subtipos que muestran una distribución distinta en la musculatura, el sistema nervioso y otros órganos (McGhee et al., *Annu. Rev. Physiol.* 1995, 57, 521-546). La activación de nAChR conduce a un influjo de cationes en la célula y a la estimulación de células nerviosas o musculares. La activación selectiva de subtipos de nAChR individuales limita esta estimulación a los tipos celulares que poseen el subtipo correspondiente, y pueden evitarse así efectos secundarios indeseados como, por ejemplo, la estimulación de nAChR en la musculatura. Los experimentos clínicos con nicotina y experimentos en distintos modelos animales indican un papel de los receptores nicotínicos de acetilcolina centrales en los procesos de aprendizaje y memoria (por ejemplo, Rezvani y col., *Biol. Psychiatry* 2001, 49, 258-267). Los receptores nicotínicos de acetilcolina del subtipo alfa7 ( $\alpha 7$ -nAChR) tienen una concentración especialmente alta en regiones cerebrales importantes para el aprendizaje y la memoria, como el hipocampo y la corteza cerebral (Séguila y col., *J. Neurosci.* 1993, 13, 596-604). El  $\alpha 7$ -nAChR posee una permeabilidad especialmente alta para iones de calcio, aumenta la neurotransmisión glutamatérgica, influye en el crecimiento de axones y modula de este modo la plasticidad neuronal (Broide y col., *Mol. Neurobiol.* 1999, 20, 1-16).

Se describen determinadas amidas de ácidos *N*-(1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il)heteroarilcarboxílicos para el tratamiento de, entre otros, psicosis en el documento DE-A 3724059.

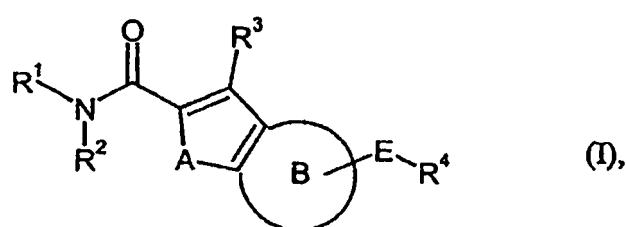
30 Se dan a conocer amidas de ácidos *N*-(azabicicloalquil)heteroarilcarboxílicos, especialmente amidas de ácidos *N*-(1-azabiciclo[2.2.2]oct-4-il)benzotiofeno-3-carboxílicos, en los documentos WO 93/15073 o EP-A 485962 como intermedios para la síntesis de compuestos farmacéuticamente eficaces.

35 Son conocidos por los documentos US 4.605.652 y EP-A 372.335, por ejemplo, amida del ácido *N*-(1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il)tiofeno-2-carboxílico y su efecto mejorante de la memoria.

Se describen en el documento JP-A 14030084 1-azabicicloalcanos para el tratamiento de, entre otros, demencia, trastorno de déficit de atención con hiperactividad y trastornos del aprendizaje y la memoria.

40 Son conocidos por los documentos WO 02/44176, WO 02/085901, WO 01/60821, EP-A 1231212 y EP-A 1219622 otros agonistas de receptor nicotínico de acetilcolina  $\alpha 7$  para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central.

45 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula



en la que

60  $R^1$  significa 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo, que está sustituido dado el caso sobre el átomo de nitrógeno con un resto seleccionado del grupo de alquilo  $C_1-C_4$ , bencilo y oxi,

$R^2$  significa hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ ,

$R^3$  significa hidrógeno, halógeno o alquilo  $C_1-C_6$ ,

65  $R^4$  significa hidrógeno, halógeno, ciano, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo  $C_1-C_6$ , alquil  $C_1-C_6$ -carbonilo, alquil  $C_1-C_6$ -amino, formilo, hidroxicarbonilo, alcoxi  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ -carbonilo, alquil  $C_1-C_6$ -tio,

alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilamino, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-aminocarbonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-sulfonilamino, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-carbonilamino, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-aminocarbonilo, pirrolilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-aminocarbonilamino, heterociclicarbonilo, heterociclicarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, hidroxi, fenilo o heterociclico,

5 en los que

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> puede estar sustituido dado el caso con hidroxi, ciano, amino, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-aminocarbonilamino, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-aminocarboxilo, heterociclico o arilo,

10 alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-aminocarbonilo puede estar sustituido dado el caso con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-amino,

alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilamino puede estar sustituido dado el caso con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y heterociclico dado el caso con oxo,

15 A significa oxígeno o azufre,

el anillo B significa benzo o pirido, que están sustituidos respectivamente dado el caso con restos del grupo de halógeno, ciano, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

20 y

E significa C≡C, arilo y heteroarilo, pudiendo estar arilo y heteroarilo sustituidos con restos del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

25 así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

Como *solvatos* se designan en el marco de la invención aquellas formas de los compuestos que pueden formar un complejo en estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de solvatos en los que la coordinación se realiza con agua.

30 Como *sales* se prefieren en el marco de la invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención.

35 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos (I) pueden ser sales de adición de ácido de los compuestos con ácidos minerales, ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos. Se prefieren especialmente, por ejemplo, sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico o ácido benzoico.

40 Sin embargo, pueden citarse como sales también sales con bases habituales como, por ejemplo, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio o potasio), sales alcalinotérreas (por ejemplo, sales de calcio o magnesio) o sales de amonio, derivadas de amoníaco o aminas orgánicas como, por ejemplo, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, arginina, lisina, dimetilaminoetanol, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, dihidroabietilamina, 1-efenamina o metilpiperidina.

45 Los compuestos según la invención pueden existir en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). Por tanto, la invención se refiere tanto a los enantiómeros o diastereómeros como a sus mezclas respectivas. Estas mezclas de enantiómeros y diastereómeros pueden separarse de modo conocido en los componentes estereoisoméricos individuales.

50 En el marco de la presente invención, los sustituyentes tienen en general el siguiente significado:

55 *Alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>* representan un resto alcoxi de cadena lineal o ramificada de 1 a 6, preferiblemente 1 a 4, de forma especialmente preferida 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos no limitantes comprenden metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, *terc*-butoxi, n-pentoxi y n-hexoxi.

Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> representan un resto alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6, preferiblemente 1 a 4, de forma especialmente preferida 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos no limitantes comprenden metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, *terc*-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

60 *Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- y -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino* representan un resto mono- o dialquilamino de cadena lineal o ramificada de 1 a 6, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono por resto alquilo. Ejemplos no limitantes comprenden metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, n-propilamino, di-n-propilamino, isopropilamino, diisopropilamino, *terc*-butilamino, di-*terc*-butilamino, n-pentilamino, di-n-pentilamino, n-hexilamino, di-n-hexilamino, etilmetilamino, isopropilmetilamino, n-butiletilamino, n-hexil-isopentilamino.

65 *Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- y -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-carbonilamino* representan un resto alquilcarbonilamino de cadena lineal o ramificada de 1 a 6, preferiblemente 1 a 4, y de forma especialmente preferida 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos no limitantes comprenden

den metilcarbonilamino, etilcarbonilamino, n-propilcarbonilamino, isopropilcarbonilamino, *terc*-butilcarbonilamino, n-pentilcarbonilamino y n-hexilcarbonilamino.

5 *Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- y -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-aminocarboxilo* representan un resto mono- o dialquilaminocarboxilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6, preferiblemente 1 a 4, de forma especialmente preferida 1 a 3 átomos de carbono por resto alquilo. Ejemplos no limitantes comprenden metilaminocarboxilo, dimetilaminocarboxilo, etilaminocarboxilo, dietilaminocarboxilo, n-propilaminocarboxilo, di-n-propilaminocarboxilo, isopropilaminocarboxilo, diisopropilaminocarboxilo, *terc*-butilaminocarboxilo, di-*terc*-butilaminocarboxilo, n-pentilaminocarboxilo, di-n-pentilaminocarboxilo, n-hexilaminocarboxilo, di-n-hexilaminocarboxilo, etilmethylaminocarboxilo, isopropilmethylaminocarboxilo, n-butiletilaminocarboxilo, n-hexil-isopentilaminocarboxilo.

10 15 *Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- y -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-aminocarbonilo* representan un resto mono- o dialquilaminocarbonilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6, preferiblemente 1 a 4, de forma especialmente preferida 1 a 3 átomos de carbono por resto alquilo. Ejemplos no limitantes comprenden metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, di-n-propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, diisopropilaminocarbonilo, *terc*-butilaminocarbonilo, di-*terc*-butilaminocarbonilo, n-pentilaminocarbonilo, di-n-pentilaminocarbonilo, n-hexilaminocarbonilo, di-n-hexilaminocarbonilo, etilmethylaminocarbonilo, isopropilmethylaminocarbonilo, n-butiletilaminocarbonilo, n-hexil-isopentilaminocarbonilo.

20 25 *Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- y -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-aminocarbonilamino* representan un resto mono- o dialquilaminocarbonilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6, preferiblemente 1 a 4, de forma especialmente preferida 1 a 3 átomos de carbono por resto alquilo. Ejemplos no limitantes comprenden metilaminocarbonilamino, dimetilaminocarbonilamino, etilaminocarbonilamino, dietilaminocarbonilamino, n-propilaminocarbonilamino, di-n-propilaminocarbonilamino, isopropilaminocarbonilamino, diisopropilaminocarbonilamino, *terc*-butilaminocarbonilamino, di-*terc*-butilaminocarbonilamino, n-pentilaminocarbonilamino, di-n-pentilaminocarbonilamino, n-hexilaminocarbonilamino, di-n-hexilaminocarbonilamino, etilmethylaminocarbonilamino, isopropilmethylaminocarbonilamino, n-butiletilaminocarbonilamino, n-hexil-isopentilaminocarbonilamino.

30 *Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilo* representa un resto alquilcarbonilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos no limitantes comprenden: acetilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, *terc*-butilcarbonilo, pentilcarbonilo y hexilcarbonilo.

35 *Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-sulfonilamino* representa un resto alquilsulfonilamino de cadena lineal o ramificada de 1 a 4, preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono. Se citan por ejemplo y preferiblemente: metanosulfonilamino, etanosulfonilamino, n-propanosulfonilamino, isopropanosulfonilamino, *terc*-butanosulfonilamino.

40 45 *Alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- y -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-carbonilo* representa un resto aloxicarbonilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6, preferiblemente 1 a 4, y de forma especialmente preferida 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos no limitantes comprenden metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo y *terc*-butoxicarbonilo.

*Alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- y -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-carbonilamino* representan un resto aloxicarbonilamino de cadena lineal o ramificada de 1 a 6, preferiblemente 1 a 4, y de forma especialmente preferida 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos no limitantes comprenden metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, n-propoxicarbonilamino, isopropoxicarbonilamino, *terc*-butoxicarbonilamino, n-pentoxicarbonilamino y n-hexoxicarbonilamino.

50 *Cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-aminocarbonilo* representa un resto cicloalquilaminocarbonilo de 3 a 6 miembros, preferiblemente 5 a 6 miembros. Ejemplos no limitantes comprenden ciclopropilaminocarbonilo, ciclobutilaminocarbonilo, ciclopentilaminocarbonilo, ciclohexilaminocarbonilo, cicloheptilaminocarbonilo y ciclooctilaminocarbonilo.

55 *Cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>- y -C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilamino* representan un resto cicloalquilcarbonilamino de 3 a 8 miembros, preferiblemente 5 a 6 miembros. Ejemplos no limitantes comprenden ciclopropilcarbonilamino, ciclobutilcarbonilamino, ciclopentilcarbonilamino, ciclohexilcarbonilamino, cicloheptilcarbonilamino y ciclooctilcarbonilamino.

60 65 *Heterociclico* representa un resto no aromático mono- o policíclico, preferiblemente mono- o bicíclico, de generalmente 4 a 10, preferiblemente 5 a 8 átomos de anillo y hasta 3, preferiblemente hasta 2, heteroátomos de anillo del grupo de N, O, S, SO, SO<sub>2</sub>. Los restos heterociclico pueden estar saturados o parcialmente insaturados. Ejemplos no limitantes comprenden restos heterociclico saturados monocíclicos de 5 a 8 miembros con hasta dos heteroátomos de anillo del grupo de O, N y S como tetrahidrofuran-2-ilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolinilo, piperidinilo, morfolinilo y perhidroazepinilo.

*Heteroarilo* representa un resto aromático mono- o bicíclico de 5 a 10 átomos de anillo y hasta 5 heteroátomos del grupo de S, O y/o N. Se prefieren heteroarilos de 5 a 6 miembros con hasta 4 heteroátomos. El resto heteroarilo puede estar unido a través de un átomo de carbono o heteroátomo. Ejemplos no limitantes comprenden: tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo.

*Heterociclicarbonilamino* representa un grupo carbonilamino que está unido con un resto no aromático mono- o policíclico, preferiblemente mono- o bicíclico, de generalmente 4 a 10, preferiblemente 5 a 8 átomos de carbono y has-

ta 3, preferiblemente hasta 2 hetero miembros de anillo del grupo de N, O, S, SO, SO<sub>2</sub>. Los restos heterociclico pueden estar saturados o parcialmente insaturados. Ejemplos no limitantes comprenden grupos carbonilamino enlazados con restos heterociclico saturado monocíclico de 5 a 8 miembros con hasta dos heteroátomos de anillo del grupo de O, N y S como tetrahidrofuran-2-ilcarbonilamino, piperazinilcarbonilamino, *N*-metilpiperazinilcarbonilamino, pirrolidin-2-ilcarbonilamino, pirrolidin-3-ilcarbonilamino, pirrolinilcarbonilamino, piperidinilcarbonilamino, morfolinilcarbonilamino y perhidroazepinilcarbonilamino.

*Heteroarilcarbonilamino* representa un grupo carbonilamino que está enlazado con un resto aromático mono- o bicíclico de 5 a 10 átomos de anillo y hasta 5 heteroátomos del grupo de S, O y/o N. Se prefieren heteroarilos de 5 a 6 miembros con hasta 4 heteroátomos. El resto heteroarilo puede estar unido a través de un átomo de carbono o heteroátomo al grupo carbonilamino. Ejemplos no limitantes comprenden: tienilcarbonilamino, furilcarbonilamino, pirrolilcarbonilamino, tiazolilcarbonilamino, isoxazolilcarbonilamino, oxadiazolilcarbonilamino, oxazolilcarbonilamino, imidazolilcarbonilamino, tetrazolilcarbonilamino, piridilcarbonilamino, pirimidinilcarbonilamino, piridazinilcarbonilamino, indolilcarbonilamino, indazolilcarbonilamino, benzofuranilcarbonilamino, benzotio-fenilcarbonilamino, quinolinilcarbonilamino, isoquinolinilcarbonilamino.

*Heterociclicarbonilo* representa un grupo carbonilo que está enlazado con un resto no aromático mono- o polímero, preferiblemente mono- o bicíclico, de generalmente 4 a 10, preferiblemente 5 a 8 átomos de anillo y hasta 3, preferiblemente hasta 2, heteroátomos de anillo del grupo de N, O, S, SO, SO<sub>2</sub>. Los restos heterociclico pueden ser saturados o parcialmente insaturados. Ejemplos no limitantes comprenden grupos carbonilamino enlazados con restos heterociclo saturados monocíclicos de 5 a 8 miembros con hasta dos heteroátomos de anillo del grupo de O, N y S como tetrahidrofuran-2-ilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, *N*-metilpiperazinilcarbonilo, pirrolidin-2-ilcarbonilo, pirrolidin-3-ilcarbonilo, pirrolinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo y perhidroazepinilcarbonilo.

*Arilo* representa un resto carbocíclico aromático mono- a tríclico de generalmente 6 a 10 átomos de carbono de anillo. Ejemplos no limitantes comprenden fenilo y naftilo.

*Halógeno* representa flúor, cloro, bromo y yodo. Se prefieren flúor, cloro y bromo de forma especialmente preferida flúor y cloro.

*Alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- y -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-tio* representan un resto alquiltio de cadena lineal o ramificada de 1 a 6, preferiblemente 1 a 4, de forma especialmente preferida 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos no limitantes comprenden metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, *terc*-butiltio, n-pentiltio y n-hexiltio.

Cuando los restos en los compuestos según la invención están *sustituidos dado el caso*, los restos pueden estar sustituidos una o varias veces de forma igual o distinta, a menos que se indique otra cosa.

Se prefieren compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> significa (3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, A, E y el anillo B poseen los significados dados anteriormente, así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

Se prefieren igualmente compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> significa hidrógeno o metilo y R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, A, E y el anillo B poseen los significados dados anteriormente, así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

Se prefieren de forma especialmente preferida los compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> significa hidrógeno, y R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, A, E y el anillo B poseen los significados dados anteriormente, así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de los compuestos.

Se prefieren igualmente compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> significa hidrógeno o metilo y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, A, E y el anillo B poseen los significados dados anteriormente, así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

Se prefieren de forma especialmente preferida compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>3</sup> significa hidrógeno y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, A, E y el anillo B poseen los significados dados anteriormente, así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de los compuestos.

Se prefieren igualmente compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>4</sup> representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, trifluorometoxi, hidroximetilo, metoxi o heterociclico de 6 miembros y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, A, E y el anillo B poseen los significados dados anteriormente, así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

Se prefieren igualmente compuestos de fórmula (I) en la que A significa un átomo de azufre y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, E y el anillo B poseen los significados dados anteriormente, así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

Se prefieren igualmente compuestos de fórmula (I) en la que A significa un átomo de oxígeno y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, E y el anillo B poseen los significados dados anteriormente, así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

# ES 2 276 072 T3

Se prefieren igualmente compuestos de fórmula (I) en la que el anillo B significa benzo, que está sustituido dado el caso con 1 a 3 restos del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, A y E poseen los significados dados anteriormente, así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

5 Se prefieren igualmente compuestos de fórmula (I) en la que E significa fenileno, que está sustituido dado el caso con restos del grupo de flúor, cloro, bromo, ciano, trifluorometoxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, A y el anillo B poseen los significados dados anteriormente, así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

10

Se prefieren igualmente compuestos de fórmula (I) en la que

R<sup>1</sup> significa 1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo,

15

R<sup>2</sup> significa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sup>3</sup> significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

20

R<sup>4</sup> significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino, formilo, hidroxicarbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-tio, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-carbonilamino, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-aminocarbonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-sulfonilamino, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilamino, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-aminocarbonilo, pirrolilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-aminocarbonilamino, heterociclid-carbonilo, heterociclidcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, hidroxi, fenilo o heterociclico,

25

en los que alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> puede estar sustituido dado el caso con

hidroxi, ciano, amino, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-aminocarbonilamino, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-aminocarboxilo, heterociclico o arilo,

30

alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-aminocarbonilo dado el caso con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino,

alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-carbonilamino dado el caso con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y heterociclico dado el caso con oxo,

35

A significa oxígeno o azufre,

el anillo B significa benzo o pirido que están sustituidos respectivamente dado el caso con restos del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

40 y

E significa C≡C, arilo y heteroarilo, pudiendo estar arilo y heteroarilo sustituidos con restos del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

45

así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

Se prefieren igualmente compuestos de fórmula (I) en la que

50

R<sup>1</sup> significa 1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo,

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> significan hidrógeno,

55

R<sup>4</sup> significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino, formilo, hidroxicarbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-tio, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-carbonilamino, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-aminocarbonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-sulfonilamino, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilamino, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-aminocarbonilo, pirrolilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-aminocarbonilamino, heterociclid-carbonilo, heterociclidcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, hidroxi, fenilo o heterociclico,

60

en los que alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> puede estar sustituido dado el caso con

hidroxi, ciano, amino, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-aminocarbonilamino, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-aminocarboxilo, heterociclico o arilo,

65

alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-aminocarbonilo dado el caso con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino,

alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-carbonilamino dado el caso con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y heterociclico dado el caso con oxo,

# ES 2 276 072 T3

A significa oxígeno,

el anillo B significa benzo o pirido que están sustituidos respectivamente dado el caso con restos del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

5

y

E significa C≡C, arilo y heteroarilo, pudiendo estar arilo y heteroarilo sustituidos con restos del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

10

así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

Se prefieren igualmente compuestos de fórmula (I), en la que

15 R<sup>1</sup> significa 1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo,

R<sup>2</sup> significa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

20 R<sup>3</sup> significa hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

25 R<sup>4</sup> significa hidrógeno, halógeno, ciano, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-amino, formilo, hidroxcarbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-tio, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilamino, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-sulfonilamino, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-carbonilamino, pirrolilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-aminocarbonilamino, heterocicliccarbonilo, fenilo o heterociclico,

en los que alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> puede estar sustituido dado el caso con

hidroxi, amino, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-aminocarbonilamino, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-aminocarboxilo, heterociclico o arilo.

30 alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilamino dado el caso con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y heterociclico dado el caso con oxo,

A significa oxígeno o azufre,

35 el anillo B significa benzo o pirido que están sustituidos dado el caso con restos del grupo de halógeno, ciano, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

y

40 E significa C≡C, arilo y heteroarilo, pudiendo estar arilo y heteroarilo sustituidos con restos del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, alcoxi C<sub>1</sub>-C y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

así como los solvatos, sales o solvatos de estos compuestos.

45 Se prefieren igualmente compuestos de fórmula (I) en la que

R<sup>1</sup> significa 1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo,

50 R<sup>2</sup> significa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

R<sup>3</sup> significa hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

55 R<sup>4</sup> significa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o heterociclico, en los que alquilo está sustituido dado el caso con un resto hidroxi,

A significa oxígeno o azufre,

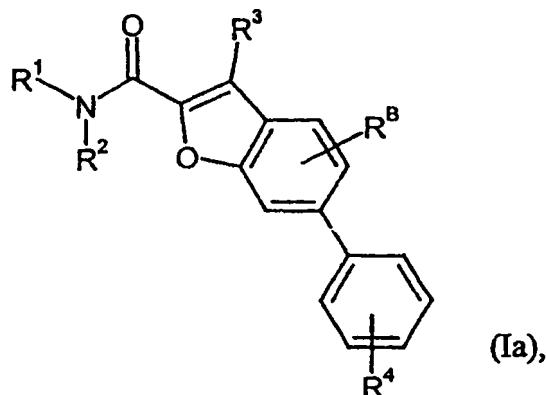
el anillo B significa benzo o pirido que están sustituidos dado el caso con restos del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

y

60 E significa C≡C, arileno o heteroarileno, en los que arileno y heteroarileno pueden estar sustituidos con restos del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

65 así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

Se prefieren igualmente compuestos de fórmula



20 en la que

R<sup>1</sup> significa (3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo,

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> significan independientemente entre sí hidrógeno o metilo,

25 R<sup>4</sup> significa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o heterociclico, en los que alquilo está sustituido dado el caso con un resto hidroxi,

y

30 R<sup>B</sup> significa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

35

Se prefieren igualmente de forma muy especialmente preferida compuestos de fórmula (Ia) en la que

R<sup>1</sup> significa (3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo,

40 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> significan hidrógeno,

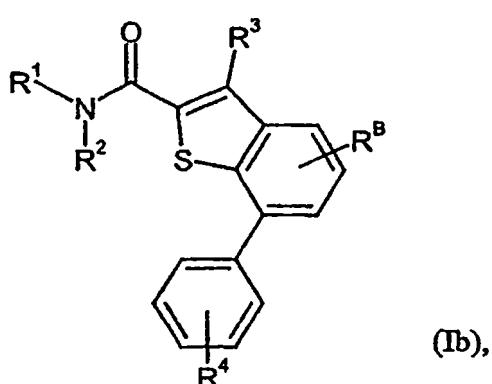
R<sup>4</sup> significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, trifluorometoxi, hidroximetilo, metoxi o heterociclico de 6 miembros,  
y

45 R<sup>B</sup> significa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

50

Se prefieren de forma igualmente preferida compuestos de fórmula



en la que

R<sup>1</sup> significa (3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo,

5 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> significan independientemente entre sí hidrógeno o metilo,

R<sup>4</sup> significa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o heterociclico, en los que alquilo está sustituido dado el caso con un resto hidroxi, y

10 R<sup>B</sup> significa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

15

Se prefieren igualmente compuestos de fórmula (Ib), en la que

R<sup>1</sup> significa (3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo,

20 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> significan hidrógeno,

R<sup>4</sup> significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, trifluorometoxi, hidroximetilo, metoxi o heterociclico de 6 miembros, y

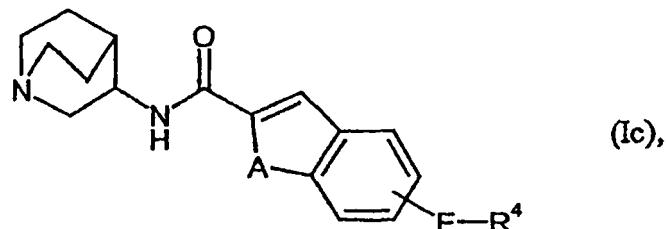
25 R<sup>B</sup> significa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

30

Son igualmente preferidos compuestos de fórmula

35



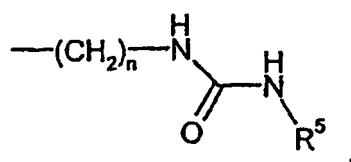
40

45 en la que

E significa fenileno,

R<sup>4</sup> significa alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminometileno, hidroxicarbonilo, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-carbonilamino, un grupo de fórmula

50



55

en la que

60

R<sup>5</sup> significa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

n significa 0, 1, 2, 3 ó 4,

65 o

heterociclico de 5 a 6 miembros que está sustituido dado el caso con oxo,

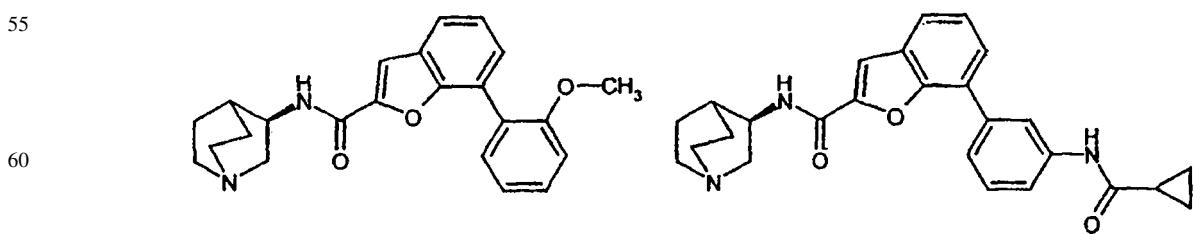
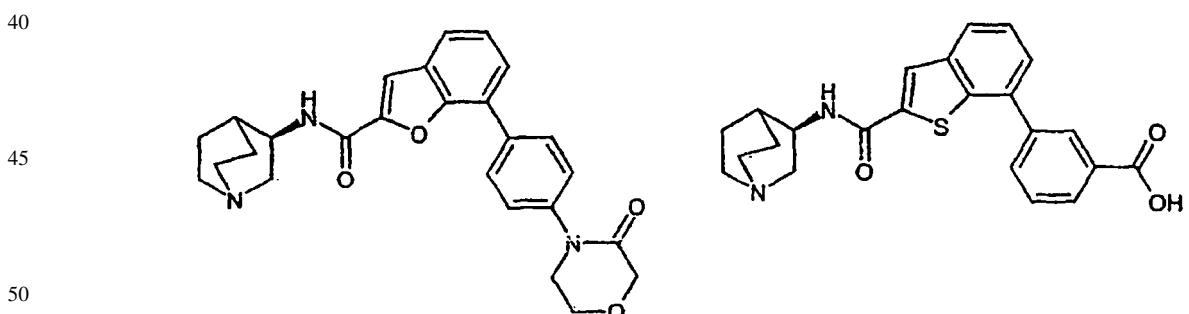
5 A significa azufre u oxígeno,  
así como sus solvatos, sales o solvatos de las sales.

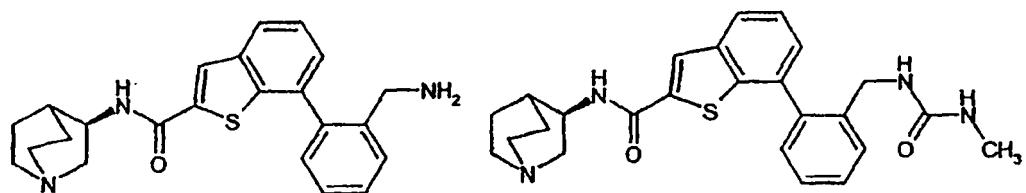
10 E significa fenileno,  
R<sup>4</sup> significa alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, aminometileno, hidroxicarbonilo, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilamino, un grupo de fórmula



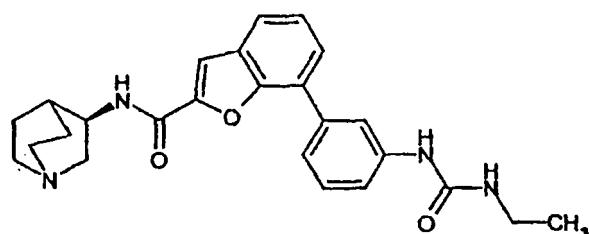
20 en la que  
R<sup>5</sup> significa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
n significa 0, 1 ó 2,  
o heterociclico de 5 a 6 miembros que está sustituido dado el caso con oxo,  
30 A significa azufre u oxígeno,  
así como sus sales, solvatos o solvatos de las sales.

35 De forma especialmente preferida, la invención se refiere a compuestos de las siguientes fórmulas





10



así como a los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

25 Son muy especialmente preferidas combinaciones de dos o más de los intervalos preferidos anteriormente citados.

La invención se refiere además a procedimientos para la preparación de compuestos según la invención, según los cuales se hacen reaccionar compuestos de fórmula

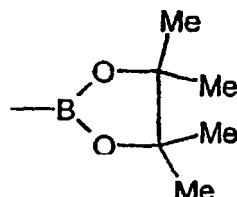
30  $X^1-E-R^4$

(II),

en la que

35  $R^4$  tiene los significados dados anteriormente y

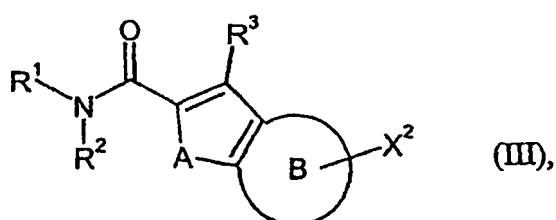
$X^1$  en el caso de que E signifique arileno o heteroarileno, representa  $-B(OH)_2$ , o



y en el caso de que E signifique  $-C\equiv C-$ , representa hidrógeno,

con un compuesto de fórmula

50



60

en la que

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , A y el anillo B poseen los significados citados anteriormente y

65  $X^2$  representa triflato o halógeno, preferiblemente cloro, bromo o yodo, y dado el caso

[A] se alquilan los compuestos (I) resultantes con los correspondientes reactivos de alquilación en el átomo de nitrógeno de la quinuclidina, o

- [B] se oxidan los compuestos (I) resultantes con los agentes de oxidación adecuados en el átomo de nitrógeno de la quinuclidina,  
 5 y los compuestos (I) resultantes se hacen reaccionar dado el caso con los correspondientes disolventes (i) y/o bases o ácidos (ii) hasta sus solvatos, sales o solvatos de las sales.

La reacción de los compuestos (II) y (III) tiene lugar en general en un disolvente inerte en presencia de un catalizador de metal de transición, en presencia de una base y, dado el caso, en presencia de yoduro de cobre (I).

10 Preferiblemente, se lleva a cabo el procedimiento según la invención en un intervalo de temperatura de 70°C a 110°C a presión normal.

Son disolventes inertes, por ejemplo, éteres como dioxano, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos como benceno, xileno o tolueno; compuestos aromáticos nitrogenados como nitrobenceno; amidas de ácidos carboxílicos *N*-alquiladas dado el caso como dimetilformamida, dimetilacetamida; alquilsulfóxidos como dimetilsulfóxido o lactamas cíclicas como *N*-metilpirrolidona. Se prefieren disolventes del grupo de dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y 1,2-dimetoxietano.

20 Como catalizadores de metal de transición, se usan preferiblemente compuestos de paladio (0) o paladio (II), especialmente cloruro de bis(difenilfosfanoferrocenil)paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio o tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0).

Como bases se prefieren hidróxidos o sales alcalinos como acetato de potasio, hidróxido de sodio, hidrogenocarbonato de sodio o carbonato de sodio, dado el caso en forma de sus disoluciones acuosas.

25 Las etapas de procedimiento [A] y [B] pueden llevarse a cabo en disolvente inerte y a temperaturas de -30 a 50°C y a presión normal.

Como bases para la etapa de procedimiento [A], pueden utilizarse hidruros alcalinos como hidruro de potasio o sodio, hidróxidos alcalinos como hidróxido de sodio o potasio, o carbonatos alcalinos como carbonato de sodio o potasio.

Como reactivos de alquilación para la etapa de procedimiento [A] pueden utilizarse halogenuros alcalinos como yoduro de metilo o halogenuros de bencilo como bromuro de bencilo.

35 Como agentes oxidantes para la etapa de procedimiento [B], es especialmente adecuado peróxido de hidrógeno o ácido metacloroperbenzoico.

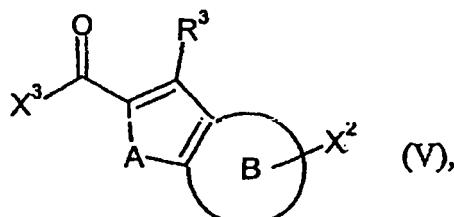
Las reacciones catalizadas por metal de transición pueden llevarse a cabo análogamente a procedimientos conocidos en la bibliografía, por ejemplo, reacción con alquinos: véase N. Krause y col., *J. Org. Chem.* 1998, 63, 8551; con cetonas, compuestos aromáticos y alquenos: véanse, por ejemplo, A. Suzuki, *Acc. Chem. Res.* 1982, 15, 178 y siguientes; Miyaura y col., *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 314; J.K. Stille, *Angew. Chem.* 1986, 98, 504 y con aminas sustituidas: véase S.L. Buchwald y col., *J. Organomet. Chem.* 1999, 576, 125 y siguientes (véase también J. Tsuji, "Palladium Reagents and Catalysts", Wiley, Nueva York, 1995).

45 Los compuestos (II) son conocidos o pueden sintetizarse análogamente a procedimientos conocidos a partir de los correspondientes eductos.

50 Los compuestos (III) pueden prepararse mediante reacción de compuestos de fórmula



en la que  $R^1$  y  $R^2$  poseen los significados dados anteriormente,  
 55 con un compuesto de fórmula



en la que

$R^3$ , X, A y el anillo B poseen los significados dados anteriormente, y

- 5  $X^3$  representa hidroxi o halógeno, preferiblemente bromo o cloro.

La reacción de los compuestos (IV) y (V) se realiza, en caso de que  $X^3$  represente halógeno, generalmente en disolventes inertes, dado el caso en presencia de una base, preferiblemente en un intervalo de temperatura de 0°C a 50°C a presión normal.

10 Son disolventes inertes, por ejemplo, hidrocarburos halogenados como cloruro de metileno, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetano, tetracloroetano, 1,2-dicloroetano o tricloroetileno; éteres como éter dietílico, éter terc-butílico de metilo, dioxano, tetrahidrofurano, éter dimetílico de glicol o éter dimetílico de dietilenglicol; hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones del petróleo; compuestos aromáticos nitrogenados como nitrometano; ésteres de ácidos carboxílicos como acetato de etilo; cetonas como acetona o 2-butanona; amidas de ácidos carboxílicos *N*-alquiladas dado el caso como dimetilformamida o dimetilacetamida; alquilsulfóxidos como dimetilsulfóxido; nitrilos de ácidos carboxílicos como acetonitrilo o compuestos heteroaromáticos como piridina. Se prefieren dioxano, dimetilformamida o cloruro de metileno.

20 Son bases, por ejemplo, hidróxidos alcalinos como hidróxido de sodio o potasio, carbonatos e hidrogenocarbonatos alcalinos como carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio o potasio o amiduros como diisopropilamiduro de litio, alquilaminas como trietilamina o diisopropiletilamina, preferiblemente diisopropiletilamina o trietilamina, y otras bases como DBU.

25 La reacción se realiza, en caso que  $X^3$  represente hidroxi, en general en disolventes inertes en presencia de agentes de condensación, dado el caso en presencia de una base, preferiblemente en un intervalo de temperatura de 20 a 50°C a presión normal.

30 El término “disolvente inerte” comprende, por ejemplo, hidrocarburos halogenados como cloruro de metileno, triclorometano, tetraclorometano, tricloroetano, tetracloroetano, 1,2-dicloroetano o tricloroetileno; éteres como éter dietílico, éter *terc*-butílico de metilo, dioxano, tetrahidrofurano, éter dimetílico de glicol o éter dimetílico de dietilenglicol; hidrocarburos como benceno, xileno, tolueno, hexano, ciclohexano o fracciones del petróleo; compuestos aromáticos nitrogenados como nitrometano; ésteres de ácidos carboxílicos como acetato de etilo; cetonas como acetona; amidas de ácidos carboxílicos *N*-alquiladas dado el caso como dimetilformamida o dimetilacetamida; alquilsulfóxidos como dimetilsulfóxido; nitrilos de ácidos carboxílicos como acetonitrilo y compuestos heteroaromáticos como piridina. Se prefieren tetrahidrofurano, dimetilformamida, 1,2-dicloroetano o cloruro de metileno.

35 Son agentes de condensación en el sentido de la invención, por ejemplo, carbodiimidas como, por ejemplo, *N,N*-diethyl-, *N,N*-dipropil-, *N,N*-diisopropil-, *N,N*-dicitclohexilcarbodiimida, clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N*'-etilcarbodiimida (EDC), *N*-ciclohexilcarbodiimida-*N*'-propiloximetilpoliestireno (PS-carbodiimida); compuestos de carbonilo como carbonildiimidazol; compuestos de 1,2-oxazolio como 3-sulfato de 2-etyl-5-fenil-1,2-oxazolio o perclorato de 2-*terc*-butil-5-metilisoxazolio; compuestos de acilamino como 2-etoxy-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina; además, anhídrido de ácido propanofosfónico, cloroformiato de isobutilo, cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)fosforilo, hexafluorofosfato de benzatriazoliloxitri(dimetilamino)fosfonio, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), hexafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2*H*)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP) y sus mezclas.

40 Dado el caso, puede ser ventajoso usar el agente de condensación en presencia de un nucleófilo auxiliar como, por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol (HOBT).

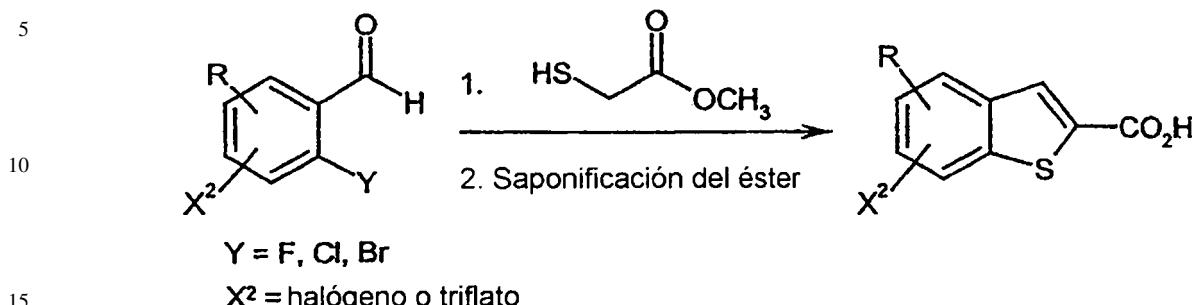
45 Son bases, por ejemplo, carbonatos e hidrogenocarbonatos alcalinos como, por ejemplo, carbonato o hidrogenocarbonato de sodio o potasio, bases orgánicas como alquilaminas, por ejemplo, trietilamina o *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, 4-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina.

50 Se prefiere especialmente la combinación de clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N*'-etilcarbodiimida (EDC), 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) y trietilamina en dimetilformamida o de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) y diisopropiletilamina en dimetilformamida.

55 Los compuestos (IV) y (V) son conocidos o pueden sintetizarse análogamente a procedimientos conocidos a partir de los correspondientes reactantes (véase, por ejemplo, “Comprehensive Heterocyclic Chemistry”, Katritzki y col., Ed. Elsevier, 1996).

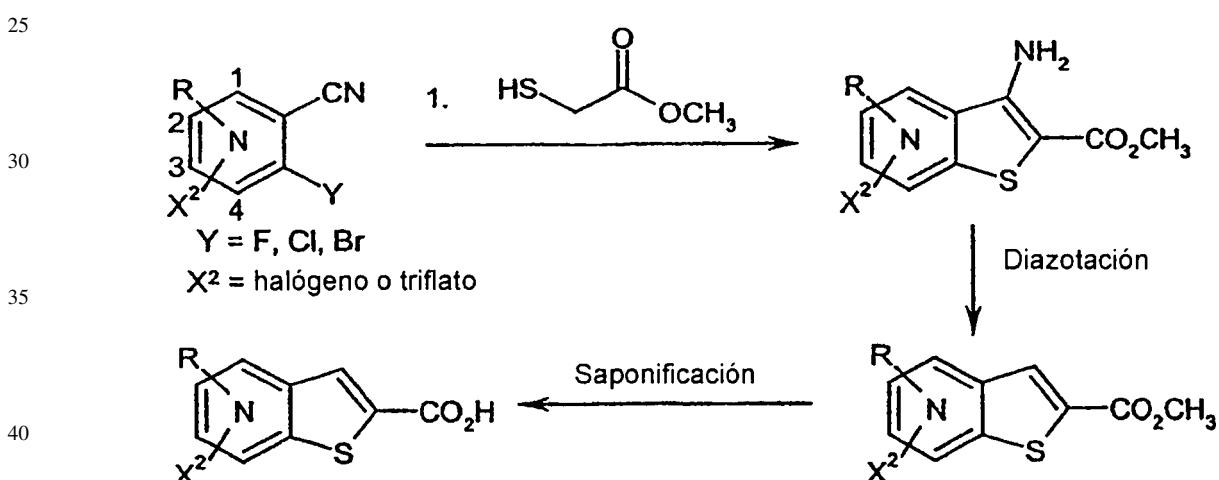
60 Así, pueden obtenerse, por ejemplo, ácidos benzotiofeno-2-carboxílicos a partir de los correspondientes 2-halogenobenzaldehídos sustituidos mediante reacción con éster metílico del ácido mercaptoacético (véase, por ejemplo, A.J. Bridges y col., *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33, 7499) y posterior saponificación del éster:

## Esquema de síntesis 1



20 Para la síntesis de los correspondientes derivados de pirido, es posible una reacción a partir de 2-halogenobenzonitrilos con éster metílico del ácido mercaptoacético para dar los ésteres de ácido 3-aminobenzotiofeno-2-carboxílico:

## Esquema de síntesis 2



45 El átomo de nitrógeno mostrado en el anillo puede sustituir a un grupo CH en una de las posiciones 1 a 4 en el compuesto aromático.

50 La función amino puede eliminarse mediante diazotación. Finalmente, puede saponificarse el éster hasta el compuesto diana.

55 Son accesibles ácidos benzofurano-2-carboxílicos sustituidos, por ejemplo, según D. Bogdal y col., *Tetrahedron* 2000, 56, 8769.

Los compuestos según la invención son adecuados para uso como medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en hombres y animales.

Actúan como agonistas de  $\alpha 7$ -nAChR y muestran un espectro de acción farmacológicamente valioso no previsible.

60 Los compuestos según la invención pueden utilizarse, debido a sus propiedades farmacológicas, solos o en combinación con otros principios activos para el tratamiento y/o la prevención de trastornos cognitivos, especialmente de enfermedad de Alzheimer. Debido a su efecto selectivo como agonistas de  $\alpha 7$ -nAChR, son especialmente adecuados para mejorar la percepción, la capacidad de concentración, la capacidad de aprendizaje o la capacidad de memoria, especialmente después de trastornos cognitivos como aparecen, por ejemplo, en "deficiencia cognitiva leve", trastornos de aprendizaje y memoria asociados a la edad, pérdidas de memoria asociadas a la edad, demencia vascular, traumatismo craneoencefálico, apoplejía, demencia que aparece después de apoplejías ("demencia post-apoplejía"), traumatismo después de traumatismo craneoencefálico, trastornos generales de la concentración, trastornos de la concentración en niños con problemas de aprendizaje y memoria, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Levy, demencia con degeneración del lóbulo frontal, incluyen-

do síndrome de Pick, enfermedad de Parkinson, parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, degeneración talámica, demencia de Creutzfeld-Jakob, demencia por VIH, esquizofrenia, esquizofrenia con demencia o psicosis de Korsakoff.

5 Los compuestos según la invención pueden utilizarse solos o en combinación con otros principios activos para la profilaxis y el tratamiento de dolores agudos y/o crónicos (para una clasificación, véase "Classification of Chronic Pain, Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms", 2<sup>a</sup> ed., Meskey y Begduk, Ed., IASP-Press, Seattle, 1994), especialmente para el tratamiento de dolores inducidos por cáncer y dolores neuropáticos crónicos como, por ejemplo, en neuropatía diabética, neuralgia post-herpética, daños en los nervios periféricos, dolor central (por ejemplo, como consecuencia de isquemia cerebral) y neuralgia trigeminal, y otros dolores crónicos como, por ejemplo, lumbago, dolor de espalda (lumbalgia) o dolores reumáticos. Además, estos principios activos son adecuados también para la terapia de dolores agudos primarios de cualquier origen y de los estados dolorosos secundarios resultantes de ellos, así como para la terapia de estados dolorosos cronificados anteriormente agudos. Los compuestos según la invención pueden utilizarse solos en combinación con otros principios activos para el tratamiento de la  
10 esquizofrenia.

15 Puede mostrarse el efecto *in vitro* de los compuestos según la invención en el siguiente ensayo:

20 1. *Determinación de la afinidad de sustancias de ensayo por  $\alpha$ 7-nAChR mediante la inhibición de la unión de [<sup>3</sup>H]-metil-licaconitina a membrana cerebral de rata*

El ensayo de unión de [<sup>3</sup>H]-metil-licaconitina es una modificación del procedimiento descrito por Davies y col. en *Neuropharmacol.* 1999, 38, 679-690.

25 Se homogeneizan tejidos cerebrales de rata (hipocampo o cerebro entero) en tampón de homogeneización (10% p/v, sacarosa 0,32 M, EDTA 1 mM, fluoruro de fenilmetsulfonilo (PMSF), 0,01% de NaN<sub>3</sub> (p/v), pH 7,4, 4°C) a 600 rpm en un homogeneizador de vidrio. Se centrifuga el homogeneizado (1.000 x g, 4°C, 10 min) y se desecha el sobrenadante. Se suspende de nuevo el sedimento (al 20%, p/v) y se centrifuga la suspensión (1.000 x g, 4°C, 10 min). Se combinan ambos sobrenadantes y se centrifugan (15.000 x g, 4°C, 30 min). Se designa el sedimento así obtenido  
30 como fracción P2.

Se suspende el sedimento P2 dos veces en tampón de unión (Tris-HCl 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, CaCl<sub>2</sub> 2 mM, pH 7,4) y se centrifuga la suspensión (15.000 x g, 4°C, 30 min).

35 Se resuspende el residuo en tampón de unión y se incuba en un volumen de 250  $\mu$ l (cantidad proteína de membrana 0,1-0,5 mg) en presencia de [<sup>3</sup>H]-metil-licaconitina 1-5 nM con 0,1% (p/v) de BSA (albúmina de suero bovino) y distintas concentraciones de sustancia de ensayo durante 2,5 h a 21°C. A continuación, se incuba en presencia de  $\alpha$ -bungarotoxina 1  $\mu$ M o nicotina 100  $\mu$ M o MLA 10  $\mu$ M (metil-licaconitina).

40 Se termina la incubación mediante la adición de 4 ml de PBS (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 20 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 5 mM, NaCl 150 mM, pH 7,4, 4°C) y filtración a través de filtros de fibra de vidrio de tipo A/E (Gelman Sciences) que antes se habían depositado durante 3 h en polietilenimina al 0,3% (v/v) (PEI). Se lavan los filtros con 4 ml de PBS (4°C) y se determina la radiactividad unida mediante medida de centelleo. Se llevaron a cabo todos los ensayos como determinaciones triples. A partir del valor de CI<sub>50</sub> de los compuestos (concentración de sustancia de ensayo a la que se desplaza un 50% del ligando unido al receptor), la constante de disociación K<sub>D</sub> y la concentración L de [<sup>3</sup>H]-metil-licaconitina, se determinó la constante de disociación K<sub>i</sub> de la sustancia de ensayo según la ecuación K<sub>i</sub> = CI<sub>50</sub>/(1+L/K<sub>D</sub>).

45 En lugar de [<sup>3</sup>H]-metil-licaconitina, pueden utilizarse también otros radioligandos selectivos de  $\alpha$ 7-nAChR como, por ejemplo, [<sup>125</sup>I]- $\alpha$ -bungarotoxina o radioligandos no selectivos de nAChR junto con inhibidores de otros nAChR.

50 Los datos de actividad *in vitro* representativos para los compuestos según la invención se reproducen en la Tabla A:

55

60

65

## ES 2 276 072 T3

TABLA A

Nº ejemplo	Valor de $K_i$ (nM)
3	60
4	24
17	17
19	20
20	1,6
73	<1
75	<0,1
76	3,3
90	14
102	62
108	17
116	17
130	26
149	97
150	35
151	88
154	3
163	14
175	8,3
186	120

Puede mostrarse la idoneidad de los compuestos según la invención para el tratamiento de trastornos cognitivos en los siguientes modelos animales:

2. *Ensayo de reconocimiento de objetos*

El ensayo de reconocimiento de objetos es un ensayo de memoria. Mide la capacidad de ratas (y ratones) de distinguir entre objetos conocidos y desconocidos.

El ensayo se describe en Blokland y col., *NeuroReport* 1998, 9, 4205-408; A. Ennaceur y col., *Behav. Brain Res.* 1988, 31, 47-59; A. Ennaceur y col., *Psychopharmacology* 1992, 109, 321-330 y Prickaerts y col., *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 337, 125-136.

En una primera fase, se confronta una rata con dos objetos idénticos en una plataforma de observación grande por lo demás vacía. La rata examina intensamente ambos objetos, es decir, los olfatea y toca. En una segunda fase, después de un tiempo de espera de 24 horas, se dispone de nuevo la rata en la plataforma de observación. Ahora se sustituye uno de los objetos conocidos por un objeto desconocido nuevo. Cuando una rata reconoce el objeto conocido, examina sobre todo el objeto desconocido. Después de 24 horas, sin embargo, una rata ha olvidado normalmente qué objeto ha examinado ya en la primera fase, y por tanto inspecciona ambos objetos por igual. La toma de una sustancia con efecto mejorante del aprendizaje y la memoria conduce por tanto a que una rata reconozca como conocidos objetos ya observados 24 horas antes en la primera fase. Examina entonces el nuevo objeto desconocido más detalladamente que el ya conocido. Esta capacidad de memoria se expresa en un índice de discriminación. Un índice de discriminación de cero significa que la rata examina el mismo tiempo ambos objetos, el viejo y el nuevo; es decir, no ha reconocido el objeto viejo y reacciona ante ambos objetos como si fueran desconocidos y nuevos. Un índice de discriminación

mayor de cero significa que la rata inspecciona el nuevo objeto más tiempo que el viejo, es decir, la rata ha reconocido el objeto viejo.

3. *Ensayo de reconocimiento social*

5 El ensayo de reconocimiento social es un ensayo para probar el efecto mejorante del aprendizaje o la memoria de las sustancias de ensayo.

10 Se disponen ratas adultas, que se crían en grupos, durante 30 minutos antes del inicio del ensayo individualmente en jaulas de ensayo. Cuatro minutos antes del inicio del ensayo, se lleva el animal de ensayo a una jaula de observación. Despues de ese tiempo de adaptación, se dispone un animal joven con el animal de ensayo y se mide durante 2 minutos el tiempo que tarda el animal adulto en investigar el animal joven (prueba 1). Se miden todos los comportamientos claramente dirigidos al animal joven, es decir, inspección ano-genital, seguimiento, así como aseo de la piel en los que el animal mayor está a una distancia de como máximo 1 cm del animal joven. Despues, se retira el animal joven 15 y se deja el adulto en su jaula de ensayo (a las 24 horas de retención, el animal se devuelve a su jaula madriguera). Antes o despues del primer ensayo, se trata el animal de ensayo adulto con sustancia de ensayo. Según el momento del tratamiento, puede influir en el aprendizaje o en la memoria de la información sobre el animal joven mediante la sustancia. Despues de un intervalo de tiempo fijado (retención), se repite el ensayo (prueba 2). Cuanta mayor sea la diferencia entre los tiempos de investigación reseñados en las pruebas 1 y 2, mejor recuerda el animal adulto al animal 20 joven.

Los compuestos según la invención son adecuados para uso como medicamento para hombres y animales.

25 Pertenece tambien a la presente invención preparados farmacéuticos que contienen, además de coadyuvantes y vehículos inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados, uno o más compuestos según la invención, o están constituidos por uno o más compuestos según la invención, así como procedimientos para la preparación de estos preparados.

30 Los compuestos según la invención deben estar presentes en estos preparados a una concentración de 0,1 a 99,5% en peso, preferiblemente de 0,5 a 95% en peso de la mezcla total.

Además de los compuestos según la invención, los preparados farmacéuticos pueden contener tambien otros principios activos farmacéuticos.

35 Los preparados farmacéuticos citados anteriormente pueden prepararse de forma convencional según procedimientos conocidos.

40 Los nuevos principios activos pueden transformarse de forma conocida en formulaciones convencionales, como comprimidos, grageas, píldoras, gránulos, aerosoles, jarabes, emulsiones, suspensiones y disoluciones, utilizando vehículos o disolventes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados. En este momento, el compuesto activo terapéutico debe estar presente a una concentración de aproximadamente 0,5 a 90% en peso de la formulación, es decir, en cantidades que sean suficientes para alcanzar el intervalo de dosificación dado.

45 Las formulaciones se preparan por ejemplo mediante dilución del principio activo con disolventes y/o vehículos, dado el caso utilizando emulsionantes y/o agentes de dispersión, pudiéndose emplear dado el caso, en el caso de uso de agua como diluyente, disolventes orgánicos como coadyuvantes.

50 La administración puede realizarse de forma habitual, preferiblemente por vía oral, transdérmica o parenteral, especialmente perlingual o intravenosa. Pero puede realizarse tambien mediante inhalación por la boca o la nariz, por ejemplo con ayuda de un pulverizador, o tópicamente sobre la piel.

En general, ha mostrado ser ventajoso administrar cantidades de aproximadamente 0,001 a 10 mg/kg en la aplicación oral, preferiblemente aproximadamente 0,005 a 3 mg/kg de peso corporal, para alcanzar un resultado eficaz.

55 A pesar de ello, puede ser necesario dado el caso desviarse de las cantidades citadas, y por supuesto dependiendo del peso corporal o del tipo de vía de administración, del comportamiento individual frente al medicamento, de su tipo de formulación y del momento o intervalo en el que se realiza la administración. Así, puede ser suficiente en algunos casos con menos de la cantidad mínima citada anteriormente, mientras que en otros casos deben superarse los límites superiores citados anteriormente. En el caso de administración de cantidades mayores, puede ser aconsejable separar 60 éstas en varias dosis individuales durante el día.

A menos que se indique otra cosa, todos los datos de cantidades se refieren a porcentajes en peso. Las relaciones de disolventes, relaciones de dilución y datos de concentración de disoluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al volumen. El dato "p/v" significa "peso/volumen". Así, por ejemplo "10% p/v" significa que 100 ml de disolución o 65 suspensión contienen 10 g de sustancia.

**Abreviaturas**

5	DAD	Detector de conjunto de diodos
10	DBU	1,5-Diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno
15	DCI	Ionización química directa (en EM)
20	DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimetilaminopiridina
25	DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
30	DMSO	Dimetilsulfóxido
35	d.t.	del teórico (en el rendimiento)
40	EDC	<i>N'</i> -(3-Dimetilaminopropil)- <i>N</i> -etilcarbodiimida x HCl
45	eq.	equivalente(s)
50	ESI	Ionización por electropulverización (en EM)
55	HATU	Hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
60	HOEt	1-Hidroxi-1 <i>H</i> -benzotriazol x H <sub>2</sub> O
	HPLC	Cromatografía líquida de alta presión/alta resolución
	conc.	concentrado
	EM-CL	Cromatografía líquida con espectroscopía de masas acoplada
	EM	Espectroscopía de masas
	RMN	Espectroscopía de resonancia nuclear
	PBS	Solución salina tamponada con fosfato
	PdCl <sub>2</sub> (dppf)	Cloruro de bis(difenilfosfanoferrocenil)paladio (II)
	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Diclorobis(trifenilfosfina)paladio
	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)
	Ph	Fenilo
	TA	Temperatura ambiente
	T <sub>R</sub>	Tiempo de retención (en HPLC)
	TBTU	Tetrafluoroborato de <i>O</i> -(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	THF	Tetrahidrofurano
	TRIS	Tris(hidroximetil)aminometano

*Procedimientos de HPLC y EM-CL*60 *Procedimiento 1 (HPLC)*

Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3,5 µm; eluyente: A= 5 ml de HClO<sub>4</sub>/l de H<sub>2</sub>O, eluyente B= acetonitrilo; gradiente: 0 min 2% de B, 0,5 min 2% de B, 4,5 min 90% de B, 6,5 min 90% de B; flujo: 0,75 ml/min; temperatura: 30°C; detección: UV 210 nm.

# ES 2 276 072 T3

## Procedimiento 2 (EM-CL)

5 Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2790; columna: Symmetry C 18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5  $\mu$ m; eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,05%, eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,05%; gradiente: 0 min 5% de B  $\rightarrow$  4,5 min 90% de B  $\rightarrow$  5,5 min 90% de B; estufa: 50°C; flujo: 1,0 ml/min; detección UV: 210 nm.

## Procedimiento 3 (EM-CL)

10 Instrumento: Micromass Platform LCZ, HP1100; columna: Symmetry C18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5  $\mu$ m; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,05%, eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,05%; gradiente: 0 min 90% de A  $\rightarrow$  4,0 min 10% de A  $\rightarrow$  6,0 min 10% de A; estufa: 40°C; flujo: 0,5 ml/min; detección UV: 208-400 nm.

## Procedimiento 4 (EM-CL)

15 20 Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2790; columna: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3,0  $\mu$ m; eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,05%, eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,05%; gradiente: 0,0 min 5% de B  $\rightarrow$  2,0 min 40% de B  $\rightarrow$  4,5 min 90% de B  $\rightarrow$  5,5 min 90% de B; estufa: 45°C; flujo: 0,0 min 0,75 ml/min  $\rightarrow$  4,5 min 0,75 ml/min  $\rightarrow$  5,5 min 1,25 ml/min; detección UV: 210 nm.

## Procedimiento 5 (EM-CL)

25 Instrumento de EM: Micromass TOF (LCT); instrumento de HPLC: conexión de dos columnas Waters 2690; columna: YMC-ODS-AQ, 50 mm x 4,6 mm, 3,0  $\mu$ m; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1%, eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1%; gradiente: 0,0 min 100% de A  $\rightarrow$  0,2 min 95% de A  $\rightarrow$  1,8 min 25% de A  $\rightarrow$  1,9 min 10% de A  $\rightarrow$  3,2 min 10% de A; estufa: 40°C; flujo: 3,0 ml/min; detección UV: 210 nm.

## Procedimiento 6 (EM-CL)

30 Inyección en flujo. Instrumento: Micromass Platform LCZ + Quattro LCZ; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,05%, eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,05%; gradiente: 0,0 min 30% de A  $\rightarrow$  1,0 min 30% de A; flujo: 0,2-0,3 ml/min; HPLC: instrumento HP1100; detección UV: DAD.

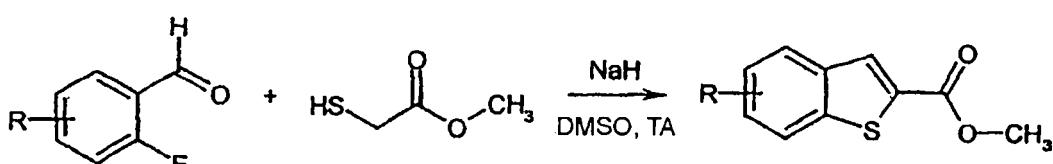
## Procedimiento 7 (HPLC)

35 Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3,5  $\mu$ m; eluyente A= 5 ml de HClO<sub>4</sub>/l de H<sub>2</sub>O, eluyente B= acetonitrilo; gradiente: 0 min 2% de B  $\rightarrow$  0,5 min 2% de B  $\rightarrow$  4,5 min 90% de B  $\rightarrow$  9 min 90% de B; flujo: 0,75 ml/min; temperatura: 30°C; detección: UV 210 nm.

40 *Compuestos de partida*

### Instrucciones generales de trabajo A

45 *Síntesis de ésteres metílicos de ácido 1-benzotiofeno-2-carboxílico*



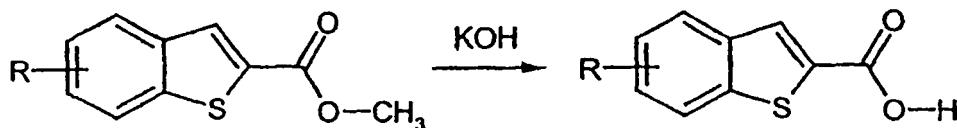
55 60 65 Se disponen 1,5 equivalentes de hidruro de sodio (al 60% en aceite de parafina) en DMSO absoluto (suspensión 0,60-1,26 M) en atmósfera de argón. Se añaden gota a gota lentamente a temperatura ambiente 1,1 equivalentes de éster metílico del ácido mercaptoacético a la mezcla de reacción, y se deja agitar hasta la terminación del desprendimiento de hidrógeno (aproximadamente 15 minutos) a temperatura ambiente. Se disuelve 1,0 equivalente del correspondiente benzaldehído en DMSO absoluto (solución 1,60-3,36 M) y se añade a temperatura ambiente a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agita hasta la terminación de la reacción (aproximadamente 5-10 min) y a continuación se vierte en agua con hielo. El precipitado formado se separa por filtración con succión, se seca a vacío a 40°C durante toda la noche y se hace reaccionar de nuevo en bruto.

## Instrucciones generales de trabajo B

## Síntesis de ácidos 1-benzotiofeno-2-carboxílicos

5

10



Se hace reaccionar el correspondiente éster metílico del ácido 1-benzotiofeno-2-carboxílico con una mezcla a partes iguales de THF y disolución acuosa de hidróxido de potasio 2 N (solución 0,28 M-0,47 M). Se deja agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante toda la noche. Se separa el THF a vacío y se acidifica la mezcla de reacción con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado resultante se separa por filtración con succión y se seca a vacío a 40°C.

## Instrucciones generales de trabajo C

## 20 Enlace amida entre 3-quinuclidinamina y ácidos 2-benzotiofeno- o 2-benzofuranocarboxílicos

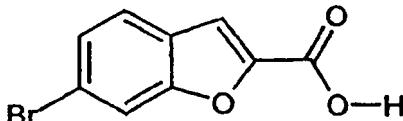
Se dispone 1,0 eq. del correspondiente enantiómero del clorhidrato de 3-quinuclidinamina junto con 1 eq. del ácido carboxílico y 1,2 eq. de HATU a 0°C en DMF. Después de la adición de 1,2 eq. de *N,N*-diisopropiletilamina, la mezcla se agita a TA. Después de 30 minutos, se añaden otros 2,4 eq. de *N,N*-diisopropiletilamina y se agita durante toda la noche a TA.

## Ejemplo 1A

## Ácido 6-bromo-1-benzofurano-2-carboxílico

30

35



Se disponen 8,0 g (39,8 mmol) de 4-bromo-2-hidroxibenzaldehído y 1,47 g (3,98 mmol) de yoduro de tetra-n-butilamonio junto con 22 g (159,19 mmol) de carbonato de potasio anhídrico. Se añaden 9,07 g (83,57 mmol) de éster metílico del ácido cloroacético. La mezcla de reacción se calienta durante 4 horas a 130°C y a continuación se enfriá mediante un baño de hielo a 0°C. Se añaden 100 ml de THF y una disolución de 13,4 g (238,8 mmol) de hidróxido de potasio en 50 ml de agua, y la mezcla se agita a continuación durante toda la noche a TA. El THF se separa a presión reducida. La fase acuosa restante se diluye con agua y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. El producto precipitado se separa por filtración y se seca a alto vacío. Para purificación fina, se purifica a través de gel de sílice 60 (Merck, Darmstadt; eluyente: tolueno, tolueno-ácido acético 50:1, tolueno-ácido acético-acetato de etilo 35:1:5). El disolvente se separa a presión reducida. Finalmente, se separan los últimos restos de disolvente a alto vacío. Se aíslan 3,8 g (40% d.t.) del compuesto del título.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>): δ= 7,91 (m, 1H), 7,61-7,51 (m, 3H).

50

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 4,1 minEM (ESIpos): m/z= 258 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

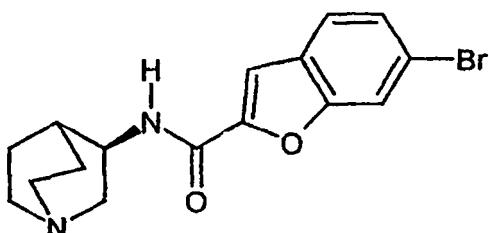
## Ejemplo 2A

55

N-[(3R)-1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida

60

65



Se hacen reaccionar 3,8 g (15,77 mmol) de ácido 6-bromobenzofurano-2-carboxílico (ejemplo 1A), 3,14 g (15,77 mmol) de diclorhidrato de (*R*)-3-aminoquinuclidina, 7,19 g (18,92 mmol) de HATU, 7,34 g (56,76 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 50 ml de DMF según las instrucciones generales de trabajo C. Se suspende en metanol el producto en bruto y se agita junto con un intercambiador iónico ácido (Dowex® WX2-200) durante unos 20 minutos.

5 Se lava el intercambiador iónico cargado sucesivamente con metanol, diclorometano y de nuevo con metanol. Se eluye el producto con metanol-trietilamina 90:10. Se separa el disolvente a presión reducida en rotavapor. Finalmente, se separan los últimos restos de disolvente a alto vacío. Se aíslan 5,14 g (85% d.t.) del compuesto del título. Para análisis, se transforma una pequeña cantidad en el clorhidrato mediante ácido clorhídrico 4 N en dioxano.

10 RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 10,55 (s a, 1H), 9,22 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,75-7,55 (m, 3H), 4,43-4,29 (m, 1H), 3,70-3,55 (m, 1H), 3,45-3,10 (m, 5H), 2,25-2,00 (m, 2H), 1,98-1,82 (m, 2H), 1,80-1,60 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 3,9 min.

15 EM (ESIpos): m/z= 349 (M+H)<sup>+</sup>.

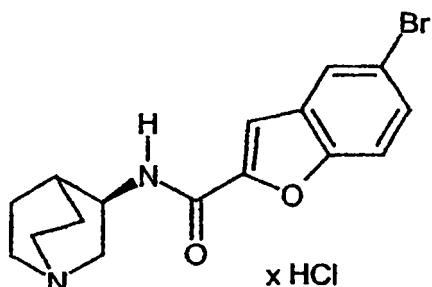
EM-CL (procedimiento 2): T<sub>R</sub>= 1,49 min.

20 EM (ESIpos): m/z= 349 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 3A

*Clorhidrato de N-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida*

25



40 Se hacen reaccionar 240 mg (0,98 mmol) de ácido 5-bromobenzofurano-2-carboxílico, 200 mg (0,98 mmol) de diclorhidrato de (*R*)-3-aminoquinuclidina, 450 mg (1,18 mmol) de HATU, 460 mg (3,54 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 2,0 ml de DMF según las instrucciones generales de trabajo C. Se purifica la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa. Finalmente, se mezcla el producto con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. Se separa el disolvente a presión reducida. Se aíslan 202 mg (53% d.t.) del compuesto del título.

45 RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 9,38 (s a, 1H), 8,88 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,38-7,20 (m, 2H), 7,09 (dd, 1H), 4,43-4,29 (m, 1H), 3,70-3,55 (m, 1H), 3,45-3,10 (m, 5H), 2,25-2,00 (m, 2H), 1,98-1,82 (m, 2H), 1,80-1,60 (m, 1H).

EM (ESIpos): m/z= 349 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

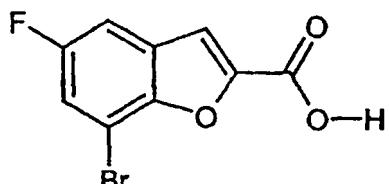
50 EM-CL (procedimiento 3): T<sub>R</sub>= 2,71 min.

EM (ESIpos): m/z= 349 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

#### Ejemplo 4A

*Ácido 7-bromo-5-fluoro-1-benzofurano-2-carboxílico*

60



65

# ES 2 276 072 T3

Se dispone 1,0 g (5,24 mmol) de 2-bromo-4-fluorofenol en 4,0 ml de ácido trifluoroacético. Se añaden en porciones durante 20 minutos 1,47 g (10,47 mmol) de hexametilentetraamina. A continuación, se calienta a reflujo durante 28 horas. Se añaden a TA 6 ml de agua y 3 ml de ácido sulfúrico al 50%. Despues de 2 horas, se extrae dos veces con 60 ml de acetato de etilo en total. Las fases orgánicas combinadas se lavan cuatro veces con ácido clorhídrico 1 N y una vez con agua. Se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se separa a presión reducida. Finalmente, se separan los últimos restos de disolvente a alto vacío. Se disponen el producto en bruto (sin purificación adicional) y 0,19 g (0,52 mmol) de yoduro de tetra-n-butilamonio conjuntamente con 2,9 g (20,96 mmol) de carbonato de potasio anhidro. Se añaden 1,19 g (11,0 mmol) de éster metílico del ácido cloroacético. Se calienta la mezcla de reacción a 130°C durante 4 horas y a continuación se enfria a 0°C mediante un baño de hielo. Se añaden 18 ml de THF y una disolución de 1,76 g (31,44 mmol) de hidróxido de potasio en 18 ml de agua. Se agita durante toda la noche a TA. El disolvente se separa a presión reducida. Se diluye con agua y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. Se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y el disolvente se separa a presión reducida en rotavapor. Se purifica a través de gel de sílice 60 (Merck, Darmstadt; eluyente: tolueno-acido acético 40:1). El disolvente se separa a presión reducida. Finalmente, se separan los últimos restos de disolvente a alto vacío. Se aíslan 257 mg (19% d.t. en ambas etapas) del compuesto del título.

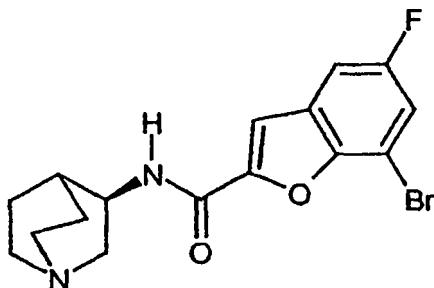
RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>):  $\delta$  = 7,60 (m, 1H), 7,48-7,35 (m, H).

HPLC (procedimiento 1):  $T_R$  = 4,1 min.

EM (ESIpos): m/z = 276 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 5A

N-[(3R)-1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-fluoro-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida



Se hacen reaccionar 143 mg (0,55 mmol) de ácido 5-fluoro-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxílico (ejemplo 4A), 100 mg (0,50 mmol) de diclorhidrato de (R)-3-aminoquinuclidina, 229,14 mg (0,6 mmol) de HATU, 234 mg (1,81 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 2,0 ml de DMF según las instrucciones generales de trabajo C. Se separa la DMF a presión reducida y se disuelve el producto en bruto en lejía de sosa 1 N. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo y se lava con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y el disolvente se separa a presión reducida con rotavapor. El producto en bruto se suspende en metanol y se agita junto con intercambiador iónico ácido (Dowex® WX2-200) durante aproximadamente 20 minutos. El intercambiador iónico cargado se lava tres veces con 30 ml de metanol cada vez, después con agua, de nuevo con metanol, con diclorometano y finalmente otra vez con metanol. El producto se eluye con metanol-trietilamina 95:5. El disolvente se separa a presión reducida en rotavapor. Se aíslan 181 mg (98% d.t.) del compuesto del título.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>):  $\delta$  = 7,59 (d, 1H), 7,53-7,46 (m, 2H), 4,24-4,18 (m, 1H), 3,34-3,29 (m, 1H), 3,07-2,97 (m, 1H), 2,93-2,77 (m, 4H), 2,13-2,05 (m, 1H), 1,98-1,86 (m, 1H), 1,84-1,75 (m, 2H), 1,63-1,53 (m, 1H).

EM (ESIpos): m/z = 367 (M+H)<sup>+</sup>.

EM-CL (procedimiento 3):  $T_R$  = 2,92 min

EM (ESIpos): m/z = 367 (M+H)<sup>+</sup>.

60

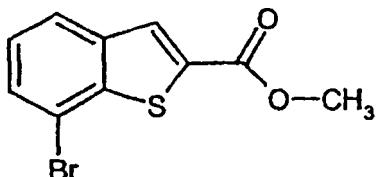
65

## Ejemplo 6A

*Éster metílico del ácido 7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxílico*

5

10



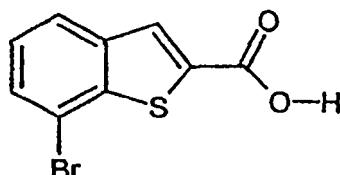
A partir de 27,8 g (137,1 mmol) de 3-bromo-2-fluorobenzaldehído, con 8,2 g (205,7 mmol) de hidruro de sodio (al 60% en aceite de parafina) y 16,0 g (150,9 mmol) de éster metílico del ácido mercaptoacético, se obtienen 20,57 g de una mezcla del compuesto del título y el correspondiente ácido (aproximadamente 1:1) según las instrucciones generales de trabajo A.

## Ejemplo 7A

20 *Ácido 7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxílico*

25

30



A partir de 10,0 g (36,9 mmol) de éster metílico del ácido 7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxílico, se obtienen 8,99 g (91,0% d.t.) del producto deseado según las instrucciones generales de trabajo B.

35 RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 13,76 (s a, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H).

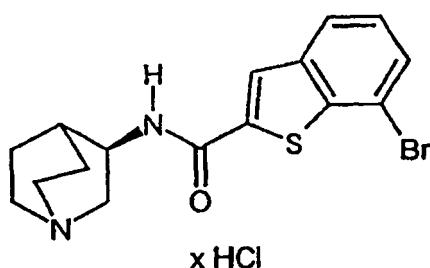
HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 4,4 min.

## Ejemplo 8A

40 *Clorhidrato de N-(1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il)-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida*

45

50



55

Se hacen reaccionar 903,8 mg (3,52 mmol) de ácido 7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxílico (ejemplo 7A), 700 mg (3,52 mmol) de diclorhidrato de (R)-3-aminoquinuclidina, 1604,0 mg (4,22 mmol) de HATU, 1635,7 mg (12,66 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 7,0 ml de DMF según las instrucciones generales de trabajo C. La mezcla de reacción se purifica mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en una mezcla 1:1 de ácido clorhídrico 4 M en dioxano y ácido clorhídrico 1 N, a continuación se concentra y se seca a alto vacío. Se obtienen 1087 mg (77% d.t.) del compuesto del título.

60 RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 10,01 (s a, 1H), 9,15 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,43 (dd, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,80-3,10 (m, 6H), 2,22 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,78 (m, 1H).

65

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 4,1 min.

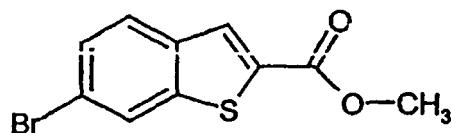
EM (ESIpos): m/z= 365 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

## Ejemplo 9A

*Éster metílico del ácido 6-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxílico*

5

10



15 A partir de 6,54 g (32,2 mmol) de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído, con 1,93 g (48,3 mmol) de hidruro de sodio (al 60% en aceite de parafina) y 3,76 g (35,5 mmol) de éster metílico del ácido mercaptoacético, según las instrucciones generales de trabajo A, se obtienen 4,06 g (46% d.t.) del compuesto del título.

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 8,42 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 3,90 (s, 3H).

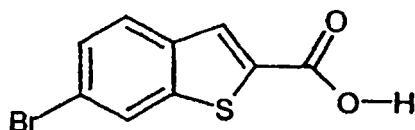
20 HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 5,3 min.

25 EM (ESIpos): m/z= 270 (M<sup>+</sup>).

## Ejemplo 10A

*Ácido 6-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxílico*

30



35 A partir de 4,0 g (14,8 mmol) de éster metílico del ácido 6-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxílico (del ejemplo 9A), según las instrucciones generales de trabajo B, se obtienen 3,55 g (94% d.t.) del producto deseado.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 13,48 (s a, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,63 (m, 1H).

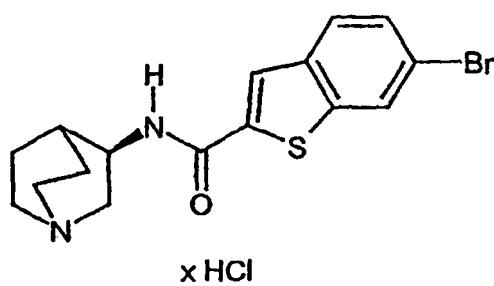
40 HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 4,5 min.

## Ejemplo 11A

*Clorhidrato de N-[*(3R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida*

50

55



60

65 Se hacen reaccionar 900,0 mg (3,50 mmol) de ácido 4-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxílico (ejemplo 10A), 697,0 mg (3,50 mmol) de diclorhidrato de (*R*)-3-aminoquinuclidina, 1597,1 mg (4,20 mmol) de HATU, 1628,7 mg (12,60 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 8,0 ml de DMF según las instrucciones generales de trabajo C. La mezcla de reacción se purifica mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en una mezcla 1:1 de ácido clorhídrico 4 M en dioxano y ácido clorhídrico 1 N, y la disolución se concentra a continuación. La cristalización con metanol/etanol (1:10) proporciona 594 mg (42% d.t.) del compuesto del título en forma de cristales pardo-amarillentos.

## ES 2 276 072 T3

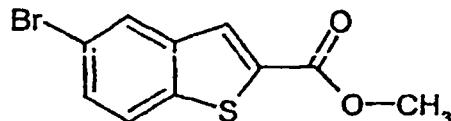
RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 9,81 (s a, 1H), 8,76 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,51-2,93 (m, 6H), 2,12-1,92 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,58 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 4,1 min.

5 EM (ESIpos): m/z= 364 (M<sup>+</sup>) (base libre).

### Ejemplo 12A

#### 10 *Éster metílico del ácido 5-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxílico*



20 A partir de 2,99 g (14,7 mmol) de 5-bromo-2-fluorobenzaldehído, con 0,88 g (22,1 mmol) de hidruro de sodio (al 60%) y 1,72 g (16,2 mmol) de éster metílico del ácido mercaptoacético, según las instrucciones generales de trabajo A, se obtienen 2,76 g (69,1% d.t.) del compuesto del título.

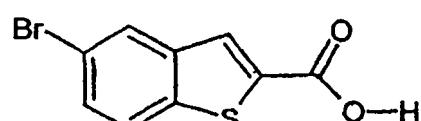
25 RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 8,29 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 3,90 (s, 3H).

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 5,2 min.

EM (ESIpos): m/z= 270 (M<sup>+</sup>).

### 30 Ejemplo 13A

#### *Ácido 5-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxílico*



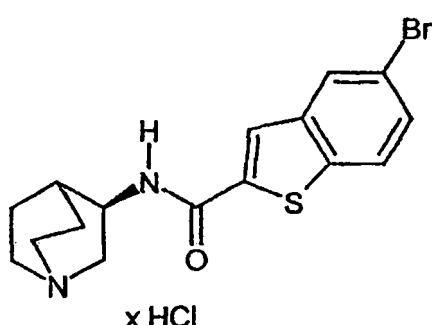
40 A partir de 2,7 g (9,96 mmol) de éster metílico del ácido 5-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxílico (del ejemplo 12A), según las instrucciones generales de trabajo B, se obtienen 2,41 g (94% d.t.) del producto deseado.

45 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 13,67 (s a, 1H), 8,27 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 4,5 min.

### Ejemplo 14A

#### 50 *Clorhidrato de N-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida*



# ES 2 276 072 T3

Se hacen reaccionar 133,7 mg (0,52 mmol) de ácido 5-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxílico (ejemplo 13A), 155,4 mg (0,78 mmol) de diclorhidrato de (*R*)-3-aminoquinuclidina, 296,7 mg (0,78 mmol) de HATU, 369,8 mg (2,86 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 1,5 ml de DMF según las instrucciones generales de trabajo C. La mezcla de reacción se purifica mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en acetonitrilo y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. Finalmente, se separa el disolvente. Se aíslan 175 mg (84% d.t.) del compuesto del título.

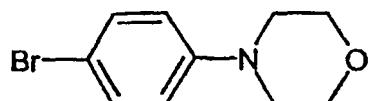
5 RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 9,44 (s a, 1H), 8,95 (d, 1H), 8,30-8,10 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 4,38-4,20 (m, 1H), 3,80-3,55 (m, 1H), 3,42-3,05 (m, 5H), 2,25-2,00 (m, 2H), 1,98-1,62 (m, 3H).

10 HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 4,1 min.

EM (ESIpos): m/z= 365 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

15 Ejemplo 15A

4-(4-Bromofenil)morfolina



25 Se añade gota a gota lentamente una disolución de 6,94 ml (134,8 mmol) de bromo en 25 ml de ácido acético durante un intervalo de 40 minutos a una disolución de 20 g (122,5 mmol) de *N*-fenilmorfolina en 170 ml de ácido acético a temperatura ambiente. Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, se introduce con agitación la mezcla de reacción en 750 ml de agua y se ajusta con lejía de sosa al 45% a pH 11. El precipitado formado se separa por filtración con succión, se lava con agua y se seca a alto vacío. Después de la cristalización con etanol, se obtienen 18,6 g (62,9% d.t.) del compuesto del título.

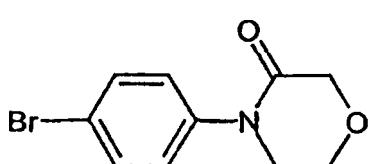
30 RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 7,37 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 3,73 (m, 4H), 3,08 (m, 4H).

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 3,9 min.

EM (ESIpos): m/z= 242 (M+H)<sup>+</sup>.

35 Ejemplo 16A

4-(4-Bromofenil)-3-morfolinona

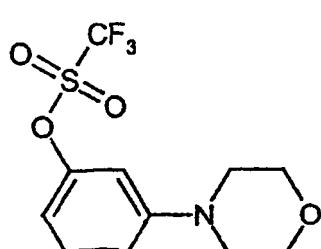


45 Se añaden 1,41 g (6,20 mmol) de cloruro de benciltetramonio y 0,98 g (6,20 mmol) de permanganato de potasio a una disolución de 500 mg (2,07 mmol) de 4-(4-bromofenil)morfolina (ejemplo 15A) en 10 ml de diclorometano. Despues de 5 horas a reflujo, se concentra el contenido del matraz a vacío y se purifica el residuo mediante HPLC preparativa. El producto concentrado se seca a alto vacío. Se obtienen 217 mg (35,7% d.t.) del compuesto del título.

50 EM-CL (procedimiento 4): T<sub>R</sub>= 2,9 min, m/z= 255 (M<sup>+</sup>).

Ejemplo 17A

55 Trifluorometanosulfonato de 3-(4-morfolinil)fenilo



Se añaden gota a gota lentamente 2,18 ml (12,9 mmol) de anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico a una disolución enfriada a -10°C de 1,54 g (8,6 mmol) de 3-(4-morfolinil)fenol y 3,59 ml (25,8 mmol) de trietilamina en 10 ml de diclorometano. Se agita durante 30 minutos a -10°C y a continuación durante 30 minutos a 0°C. Se lava sucesivamente con una disolución de hidrogenocarbonato de sodio al 10%, agua y una disolución saturada de sal común, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra a vacío y se seca el residuo a alto vacío. Se obtienen 2,41 g (90,1% d.t.) del compuesto del título.

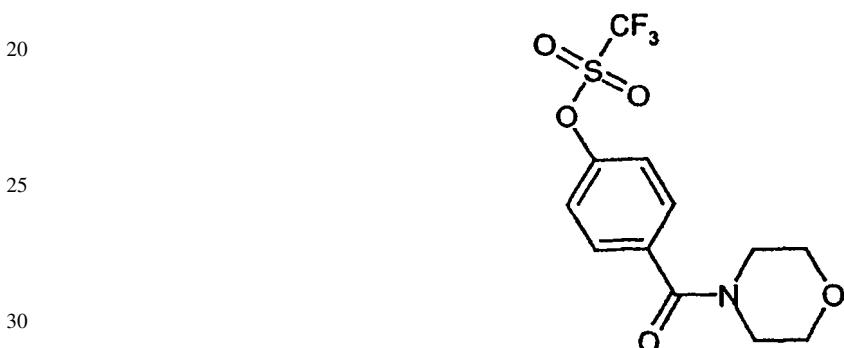
5 RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 7,28 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,73 (m, 2H), 3,86 (m, 4H), 3,18 (m, 4H).

10 HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 4,8 min.

EM (ESIpos): m/z= 312 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 18A

15 *Trifluorometanosulfonato de 4-(4-morfolinilcarbonil)fenilo*



35 Se añaden gota a gota lentamente 1,23 ml (7,24 mmol) de anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico a una disolución enfriada a -10°C de 1,0 g (4,83 mmol) de 4-(4-morfolinilcarbonil)fenol y 2,02 ml (14,48 mmol) de trietilamina en 20 ml de diclorometano. Se agita durante 30 minutos a -10°C y a continuación durante 30 minutos a 0°C. Se lava sucesivamente con una disolución de hidrogenocarbonato de sodio al 10%, agua y una disolución saturada de sal común, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra a vacío y se seca el residuo a alto vacío. Se obtienen 1,71 g (94,6% d.t.) del compuesto del título.

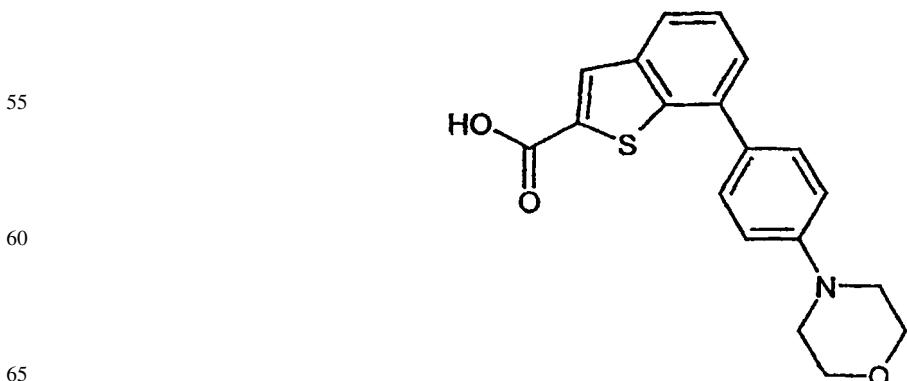
40 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>): δ= 7,62 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 3,86-3,34 (m, 8H).

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 4,2 min.

45 EM (ESIpos): m/z= 357 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

Ejemplo 19A

50 *Éster metílico del ácido 7-[4-(4-morfolinil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxílico*



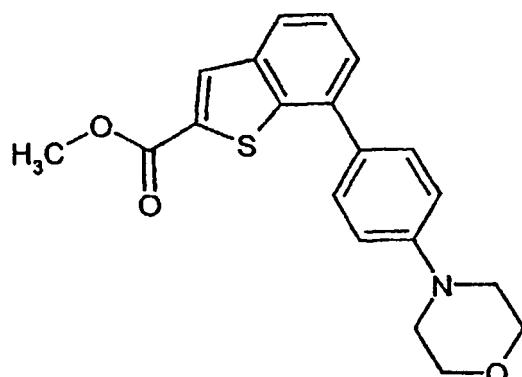
Se añaden sucesivamente 3,42 ml de disolución de carbonato de sodio 2 M, así como 83,5 mg (0,11 mmol) de  $\text{PdCl}_2$  (dppf), a una disolución de 619,1 mg (2,28 mmol) de éster metílico del ácido 7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxílico (ejemplo 6A) y 520 mg (2,51 mmol) de ácido 4-(4-morfolinil)fenilbórico en 10 ml de DMF. Se calienta durante 16 horas a 80°C. Despues del enfriamiento, se filtra a través de tierra de diatomeas y se purifica mediante HPLC preparativa. El producto concentrado se seca a alto vacío. Se obtienen 146,7 mg (16,4% d.t.) del compuesto del título.

5 HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 4,6$  min.

10 EM (ESIpos):  $m/z = 354$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Ejemplo 20A

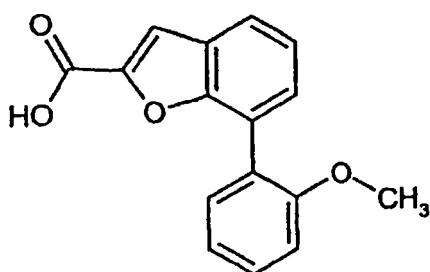
Ácido 7-[4-(4-morfolinil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxílico



Se agita una disolución de 330 mg (0,77 mmol) de éster metílico del ácido 7-[4-(4-morfolinil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxílico (ejemplo 19A) en 6 ml de una mezcla 1:1 de metanol y lejía de potasa 2 N durante 2 horas a temperatura ambiente y 1 hora a 50°C. La mezcla de reacción se concentra a vacío, se mezcla con agua y a continuación se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado formado se separa por filtración con succión, se lava dos veces con agua y se seca a alto vacío. Se obtienen 292 mg de producto en bruto, que se hace reaccionar sin purificación adicional.

Ejemplo 21A

Ácido 7-(2-metoxifenil)-1-benzofurano-2-carboxílico



Se disponen 5,0 g (20,7 mmol) de ácido 7-bromo-1-benzofurano-2-carboxílico (ejemplo 29A) y 3,78 g (24,9 mmol) de ácido 2-metoxifenilbórico en 50 ml de DMF. Despues de la adición de 31,1 ml de disolución de carbonato de sodio 2 M y 1,2 g (1,04 mmol) de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , se calienta a 90°C. Despues de 18 horas, se separa por destilación el disolvente. El residuo se reparte entre ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo, y se extrae tres veces con 200 ml de acetato de etilo cada vez. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, fase móvil: diclorometano/metanol/ácido acético 100:10:1). Despues de la concentración y secado a alto vacío, se obtienen 2,97 g (53,2% d.t.) del compuesto del título.

60 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 13,46$  (s, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,48-7,33 (m, 4H), 7,20 (d, 1H), 7,09 (m, 1H), 3,75 (s, 3H).

HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 4,5$  min.

65 EM (ESIpos):  $m/z = 286$  ( $\text{M}+\text{NH}_4$ )<sup>+</sup>.

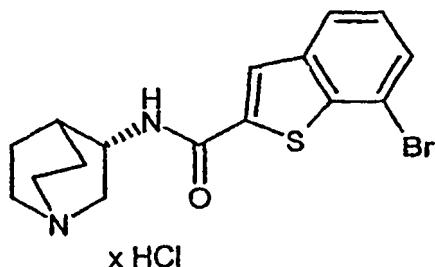
## Ejemplo 22A

Clorhidrato de *N*-(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida

5

10

15



Se añaden 3,58 g (18,7 mmol) de EDC, 2,52 g (18,7 mmol) de HOBT y 7,8 ml (56 mmol) de trietilamina a una disolución enfriada a 0°C de 4,0 g (15,6 mmol) de ácido 7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxílico (ejemplo 7A) y 3,10 g (15,6 mmol) de diclorhidrato de (*S*)-3-aminoquinuclidina en 50 ml de DMF. Se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se detiene mediante la adición de una disolución de hidrogenocarbonato de sodio al 10%. El precipitado formado después de la adición de acetato de etilo se separa por filtración. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se concentran y se seca el residuo a alto vacío. Se obtienen 4,70 g (68% d.t.) del compuesto del título.

25

Los datos espectroscópicos coinciden con los del compuesto enantiomérico (ejemplo 8A).

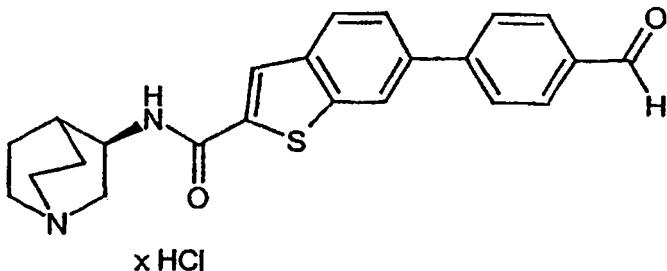
## Ejemplo 23A

30

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(4-formilfenil)-1-benzotiofeno-2-carboxamida

35

40



45

50

55

60

Se disponen 200 mg (0,50 mmol) de clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 11A) y 74,6 mg (0,50 mmol) de ácido 4-formilfenilbórico en 2 ml de DMF. Después de la adición de 0,75 ml de disolución de carbonato de sodio 2 M y 20,3 mg (0,02 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf), se calienta a 80°C. Después de 18 horas, se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas y se purifica mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se mezclan con una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se concentran de nuevo. Después de secado a alto vacío, se obtienen 163,8 mg (75,0% d.t.) del compuesto del título.

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10,09 (s, 1H), 10,07 (s a, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,15-7,97 (m, 5H), 7,87 (dd, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,45-3,12 (m, 5H), 2,23 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,76 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub> = 4,1 min.

EM (ESIpos): m/z = 391 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

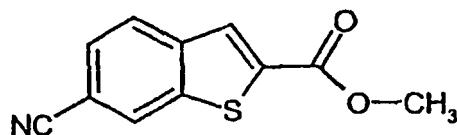
65

## Ejemplo 24A

*Éster metílico del ácido 6-ciano-1-benzotiofeno-2-carboxílico*

5

10



Se calientan en 12,3 ml de DMSO, durante 2,5 horas a 80°C, 4,08 g (23,2 mmol) de 4-ciano-2-nitrobenzaldehído, 2,46 g (23,2 mmol) de éster metílico del ácido mercaptoacético y 6,46 ml (46,4 mmol) de trietilamina. La disolución de reacción se añade a 400 ml de agua con hielo. Después de la adición de 4 ml de ácido acético, se separa por filtración con succión el precipitado formado, se lava dos veces con agua y se seca durante toda la noche a 50°C a vacío. Se obtienen 4,19 g (83,2% d.t.) del compuesto del título.

20 RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 8,73 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 3,92 (s, 3H).

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 4,4 min.

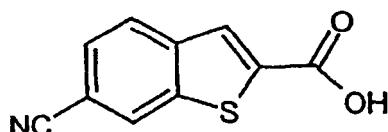
EM (ESIpos): m/z= 218 (M+H)<sup>+</sup>.

## 25 Ejemplo 25A

*Ácido 6-ciano-1-benzotiofeno-2-carboxílico*

30

35



Correspondientemente a las instrucciones generales de trabajo B, se obtienen, a partir de 0,6 g (2,76 mmol) de éster metílico del ácido 6-ciano-1-benzotiofeno-2-carboxílico (ejemplo 24A), 0,49 g (61,6% d.t.) del producto deseado.

40 HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 3,9 min.

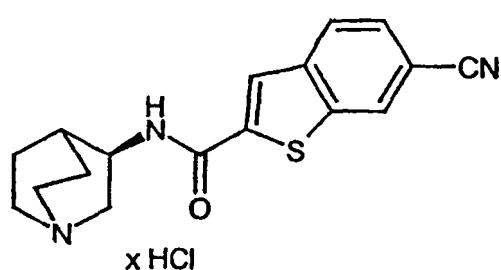
EM (ESIpos): m/z= 222 (M+H)<sup>+</sup>.

## 45 Ejemplo 26A

*Clorhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-ciano-1-benzotiofeno-2-carboxamida*

50

55



60

65

Se hacen reaccionar 320,8 mg (1,1 mmol) de ácido 6-ciano-1-benzotiofeno-2-carboxílico (ejemplo 25A), 200 mg (1,0 mmol) de diclorhidrato de (R)-3-aminoquinuclidina, 458,3 mg (1,21 mmol) de HATU, 467,3 mg (3,62 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 4,0 ml de DMF según las instrucciones generales de trabajo C. La mezcla de reacción se purifica mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en una mezcla de metanol y ácido clorhídrico 4 M en dioxano, a continuación se concentra y se seca a alto vacío. Se obtienen 222,1 mg (64% d.t.) del compuesto del título.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 9,80 (m, 1H), 9,12 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,76-3,05 (m, 6H), 2,23 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,76 (m, 1H).

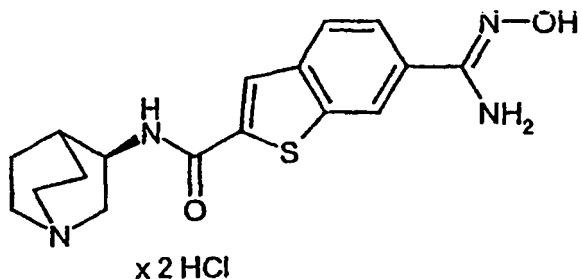
HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 3,6$  min.

EM (ESIpos):  $m/z = 312$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (base libre).

5 Ejemplo 27A

*Diclorhidrato de 6-[(Z)-amino(hidroxiimino)metil]-N-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]-oct-3-il]-1-benzotiofeno-2-carboxamida*

10



20

25 Se calientan a 80°C durante 3 horas 800 mg (2,0 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-ciano-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 26A), 278,1 mg (4,0 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina y 829,5 mg (6,0 mmol) de carbonato de potasio en 8 ml de una mezcla 8:1 de agua y etanol. La mezcla se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/metanol/disolución de amoniaco al 25%, 100:20:4). Las fracciones de producto se combinan, se concentran, se mezclan con metanol y ácido clorhídrico 4 M en dioxano, a continuación se concentran de nuevo y se secan a alto vacío. Se obtienen 447,3 mg (53,6% d.t.) del compuesto del título.

30

35  $\text{RMN}^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 11,15$  (m, 1H), 10,22 (m, 1H), 9,36 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,73 (dd, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,93-3,10 (m, 6H), 2,32-2,05 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,75 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 2,9$  min.

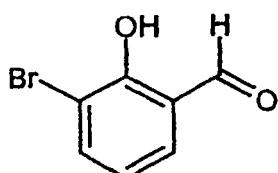
35

EM (ESIpos):  $m/z = 345$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (base libre).

Ejemplo 28A

40 3-Bromo-2-hidroxibenzaldehído

45



50

55 Se disponen 20,0 g (115,6 mmol) de 2-bromofenol en 500 ml de acetonitrilo seco. Se añaden 16,84 g (176,87 mmol) de cloruro de magnesio seco, 23,4 g de gránulos de paraformaldehído y 41,9 ml (300,6 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se calienta a 4 horas a reflujo, después se enfriá a 0°C y se mezcla con 300 ml de ácido clorhídrico 2 N. La fase acuosa se extrae tres veces con 200 ml de éter dietílico cada vez. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se separa a vacío. Se aíslan 24 g (64% d.t., contenido de 62% según HPLC) del compuesto del título, que se hacen reaccionar sin purificación adicional posterior.

HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 4,25$  min.

60

EM (ESIpos):  $m/z = 202$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

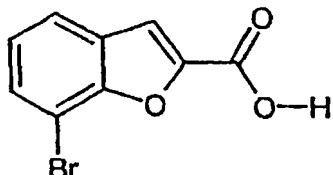
65

## Ejemplo 29A

*Ácido 7-bromo-1-benzofurano-2-carboxílico*

5

10



15 Se calientan a 130°C durante 6 horas 13,5 g (40,3 mmol) de 3-bromo-2-hidroxibenzaldehído (ejemplo 28A, contenido 62%) junto con 9,18 g (84,62 mmol) de éster metílico del ácido cloroacético, 1,49 g (4,03 mmol) de yoduro de tetra-n-butilamonio y 22,28 g (161,18 mmol) de carbonato de potasio. Después de enfriar a TA, se añaden 100 ml de agua y 100 ml de THF, así como 13,57 g (241,77 mmol) de hidróxido de potasio y se agita durante toda la noche a TA. El disolvente se separa a presión reducida, el residuo se suspende en 400 ml de agua y se lava cuatro veces con 20 400 ml de éter dietílico en total. Se ajusta a pH 0 con ácido clorhídrico concentrado con enfriamiento con hielo, y se extrae cinco veces con 700 ml de acetato de etilo en total. La fase orgánica se lava con 100 ml de disolución saturada de cloruro de sodio y a continuación se seca sobre sulfato de magnesio. El producto en bruto se libera completamente de los restos de disolvente a alto vacío y se agita con 80 ml de éter dietílico. El producto se separa por filtración y se lava con un poco de éter dietílico enfriado con hielo. Se aíslan 4,8 g (47% d.t.) del compuesto del título.

25

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 13,5 (s a, 1H), 7,86-7,72 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,31 (t, 1H).

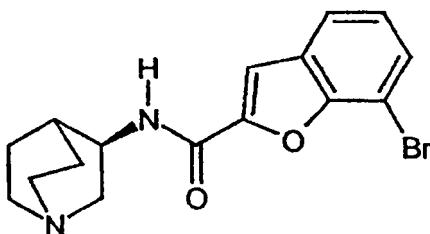
EM (DCI/NH<sub>3</sub>): m/z= 258 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

## 30 Ejemplo 30A

N-[(3R)-1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida

35

40



45

Se hacen reaccionar 5,20 g (21,57 mmol) de ácido 7-bromobenzofurano-2-carboxílico (ejemplo 29A), 4,3 g (21,57 mmol) de diclorhidrato de (R)-3-aminoquinuclidina, 9,84 g (25,89 mmol) de HATU, 13,53 ml (74,68 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 21 ml de DMF según las instrucciones generales de trabajo C. El disolvente se separa a presión reducida, el producto en bruto se suspende en 100 ml de acetato de etilo y se lava 15 veces con 1,5 l de lejía de soda 1 N en total. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se libera de disolvente. Se aíslan 5,2 g (69% d.t.) del compuesto del título.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 8,48 (d, 1H), 7,85-7,65 (m, 3H), 7,25 (t, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,80-2,60 (m, 4H), 1,90 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,58 (m, 2H), 1,35 (m, 1H).

55

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 3,79 min,

EM (ESIpos): m/z= 349 (M+H)<sup>+</sup>.

60

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>= 26,9° (c= 0,50, metanol).

En algunos ejemplos de realización, se utiliza el correspondiente clorhidrato, que se obtiene mediante mezclado del compuesto del título con una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 1 N y a continuación concentración y secado a alto vacío.

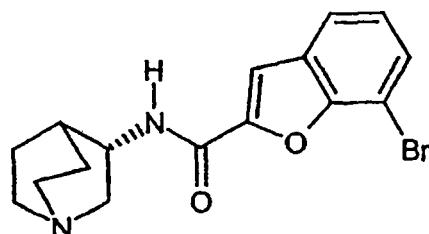
65

## Ejemplo 31A

N-[(3S)-1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida

5

10



15 Se hacen reaccionar 4,0 g (16,59 mmol) de ácido 7-bromobenzofurano-2-carboxílico (ejemplo 29A), 3,3 g (16,59 mmol) de diclorhidrato de (S)-3-aminoquinuclidina, 7,57 g (19,91 mmol) de HATU, 10,41 ml (59,74 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 21 ml de DMF según las instrucciones generales de trabajo C. El disolvente se separa a presión reducida, el producto en bruto se suspende en 100 ml de acetato de etilo y se lava 15 veces con 1,5 l de lejía de sosa 1 N en total. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se libera de disolvente. Se aíslan 5,0 g (85% d.t.) del compuesto del título.

20

Los datos analíticos coinciden con los del ejemplo 30A.

$[\alpha]^{20}_D = -28,0^\circ$  (c= 0,1, metanol).

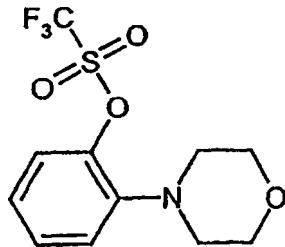
25

## Ejemplo 32A

*Trifluorometanosulfonato de 2-(4-morfolinil)fenilo*

30

35



40

45

Se añaden gota a gota lentamente 2,78 ml (16,4 mmol) de anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico a una disolución enfriada a -10°C de 2 g (10,9 mmol) de 2-(4-morfolinil)fenol y 4,57 ml (32,8 mmol) de trietilamina en 15 ml de diclorometano. Se agita durante 30 minutos a -10°C y a continuación durante 30 minutos a 0°C. Se lava sucesivamente con una disolución de hidrogenocarbonato de sodio al 10%, agua y una disolución saturada de sal común, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra a vacío y se seca el residuo a alto vacío. Se obtienen 3,48 g (87,6% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 4,9$  min.

EM (ESIpos):  $m/z = 312$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

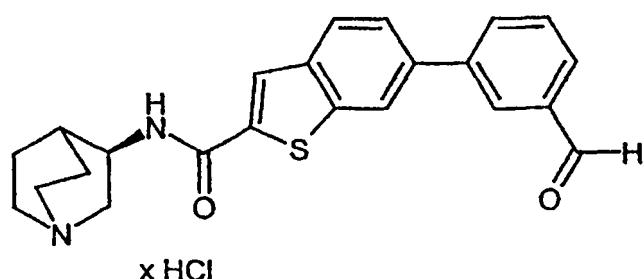
50

## Ejemplo 33A

*Clorhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-formilfenil)-1-benzotiofeno-2-carboxamida*

55

60



65

Se disponen 200 mg (0,50 mmol) de clorhidrato de *N*-(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il)-6-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 11A) y 74,6 mg (0,50 mmol) de ácido formilfenilbórico en 1 ml de DMF. Después de la adición de 0,75 ml de una disolución de carbonato de sodio 2 M y 20,3 mg (0,02 mmol) de  $PdCl_2(dppf)$ , se calienta

a 80°C. Después de 18 h, se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas y se purifica mediante HPLC preparativa. Se concentran las fracciones de producto, se mezclan con una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se concentra de nuevo. Después de secado a alto vacío, se obtienen 92,4 mg (39,5% d.t.) del compuesto del título.

5

HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 4,11$  min.

EM (ESIpos):  $m/z = 391$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (base libre).

## 10 Ejemplos de realización

### Instrucciones generales de trabajo D

Se disuelven 1,5 eq. de bis(pinacolato)diboro, 3,25 eq. de acetato de potasio seco, 1,3 eq. del compuesto halogenoaromático sustituido o del trifluorometanosulfonato de arilo sustituido en DMF (aproximadamente 1 ml/mmol de compuesto halogenoaromático o trifluorometanosulfoante de arilo). Se burbujea durante 15 minutos argón a través de la mezcla de reacción, a continuación se mezcla con 0,05 eq. de  $PdCl_2(dppf)$  y se calienta a 90°C durante 2 horas. A continuación, se añade 1,0 eq. de la correspondiente *N*-(*3R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]benzotiofeno-2-carboxamida o *N*-(*3R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]benzofurano-2-carboxamida sustituidas con bromo, 5 eq. de disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M y otros 0,05 eq. de  $PdCl_2(dppf)$ . La mezcla de reacción se calienta durante 6-12 horas a 90°C. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto obtenido (base libre) se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida.

25

### Instrucciones generales de trabajo E

Se añade gota a gota una disolución de 50 mg (0,11 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-[(*3R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil)-1-benzotien-7-il)benzoico (ejemplo 75), 103 mg (0,27 mmol) de HATU y 52,5 mg (0,41 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina en 0,5 ml de DMF. Después de 16 h a temperatura ambiente, se mezcla la mezcla de reacción con 0,1 ml de agua, se filtra y se purifica mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se purifican, se mezclan con 2 ml de ácido clorhídrico 1 N, se concentran a vacío y se secan a alto vacío.

30

### Instrucciones generales de trabajo F

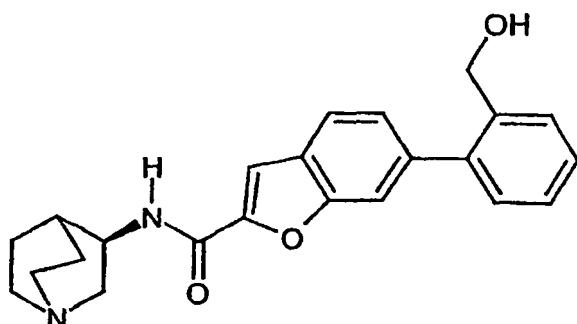
Se añaden 0,24 mmol de cloruro de ácido y 84  $\mu$ l (0,60 mmol) de trietilamina a una disolución de 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato de *N*-(*(3R*)-quinuclidin-3-il)-[7-(3-aminofenil)benzo[b]tiofén-2-il]carboxamida (ejemplo 21) en 0,5 ml de DMF. Después de 1 hora a temperatura ambiente, se mezcla la mezcla de reacción con 0,5 ml de lejía de sosa 1 N y 15 ml de acetato de etilo y se filtra. Se purifica la fase orgánica concentrada mediante HPLC preparativa. Se reúnen las fracciones de producto, se mezclan con ácido clorhídrico 1 N, se concentran de nuevo a vacío y se secan a alto vacío.

40

### Ejemplo 1

#### *N*-(*3R*)-1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[2-(hidroximetil)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida

45



60 Se calienta durante 18 horas a 80-85°C una mezcla de 130 mg (0,86 mmol) de ácido 2-(hidroximetil)fenilbórico, 200 mg (0,57 mmol) de *N*-(*3R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 2A), 1,72 ml (1,72 mmol) de lejía de sosa 1 N, 40 mg (0,06 mmol) de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) y 2 ml de DMF. El disolvente se separa a presión reducida. El producto en bruto se purifica a través de gel de sílice 60 (Merck, Darmstadt; eluyente: diclorometano, diclorometano-metanol 20:1, diclorometano-metanol-amoniaco 80:20:2). El disolvente se separa a presión reducida. Finalmente, los últimos restos de disolvente se separan a alto vacío. Se aíslan 149 mg (63% d.t.) del compuesto del título.

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 7,71-7,28 (m, 8H), 6,77 (d, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,28-4,12 (m, 1H), 3,56-3,38 (m, 1H), 3,04-2,78 (m, 4H), 2,75-2,59 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,93-1,66 (m, 3H), 1,66-1,45 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 3,6 min.

5

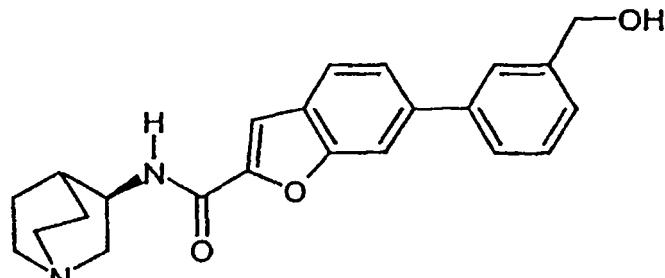
EM-CL (procedimiento 2): T<sub>R</sub>= 1,49 min.

EM (ESIpos): m/z= 377 (M+H)<sup>+</sup>.

10 Ejemplo 2

N-[(3R)-1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[3-(hidroximetil)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida

15



20

25

Se calienta durante 18 horas a 80-85°C una mezcla de 130 mg (0,86 mmol) de ácido 3-(hidroximetil)fenilbórico, 200 mg (0,57 mmol) de *N*-(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 2A), 30 172 ml (1,72 mmol) de lejía de sosa 1 N, 40 mg (0,06 mmol) de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) y 2 ml de DMF. El disolvente se separa a presión reducida. El producto en bruto se purifica a través de gel de sílice 60 (Merck, Darmstadt; eluyente: diclorometano, diclorometano-metanol 20:1, diclorometano-metanol-amoniaco 80:20:2). El disolvente se separa a presión reducida. Finalmente, se separan los últimos restos de disolvente a alto vacío. Se aíslan 127 mg (54% d.t.) del compuesto del título.

35

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 7,86 (d, 1H), 7,72-7,28 (m, 7H), 6,77 (d, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,28-4,12 (m, 1H), 3,56-3,38 (m, 1H), 3,04-2,78 (m, 4H), 2,75-2,59 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,93-1,66 (m, 3H), 1,66-1,45 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 3,5 min.

40

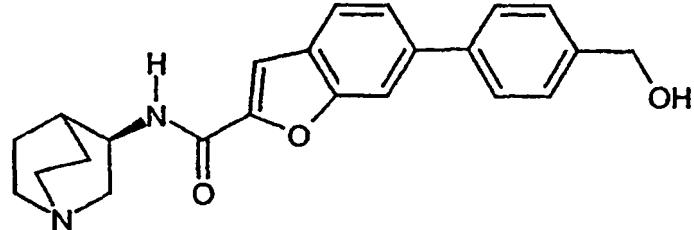
EM-CL (procedimiento 2): T<sub>R</sub>= 1,50 min.

EM (ESIpos): m/z= 377 (M+H)<sup>+</sup>.

45 Ejemplo 3

N-[(3R)-1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[4-(hidroximetil)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida

50



55

60

Se calienta durante 18 horas a 80-85°C una mezcla de 130 mg (0,86 mmol) de ácido 4-(hidroximetil)fenilbórico, 200 mg (0,57 mmol) de *N*-(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 2A), 1,72 ml de lejía de sosa 1 N, 40 mg (0,06 mmol) de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) y 2 ml de DMF. El disolvente se separa a presión reducida. El producto en bruto se purifica a través de gel de sílice 60 (Merck, Darmstadt; eluyente: diclorometano, diclorometano-metanol 20:1, diclorometano-metanol-amoniaco 80:20:2). El disolvente se separa a presión reducida. Finalmente, se separan los últimos restos de disolvente a alto vacío. Se aíslan 55 mg (23% d.t.) del compuesto del título.

## ES 2 276 072 T3

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 7,83 (d, 1H), 7,69-7,28 (m, 7H), 6,77 (d, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,28-4,12 (m, 1H), 3,56-3,38 (m, 1H), 3,04-2,78 (m, 4H), 2,75-2,59 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,93-1,66 (m, 3H), 1,66-1,45 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 3,5 min.

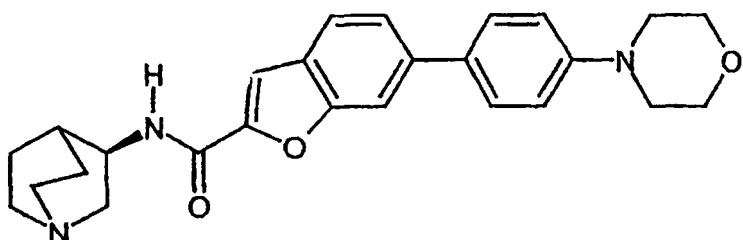
5

EM-CL (procedimiento 2): T<sub>R</sub>= 1,46 min.

EM (ESIpos): m/z= 377 (M+H)<sup>+</sup>.

### 10 Ejemplo 4

N-[(3R)-1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[4-(4-morfolinil)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida



25

Se calienta durante 18 horas a 80-85°C una mezcla de 180 mg (0,86 mmol) de ácido 4-(4-morfolinil)fenilbórico, 200 mg (0,57 mmol) de *N*-(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 2A), 1,72 ml (1,72 mmol) de lejía de sosa 1 N, 40 mg (0,06 mmol) de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio y 2 ml de DMF. El disolvente se separa a presión reducida. El producto en bruto se purifica a través de gel de sílice 60 (Merck, Darmstadt; eluyente: diclorometano, diclorometano-metanol 20:1, diclorometano-metanol-amoniaco 80:20:2). El disolvente se separa a presión reducida. Finalmente, se separan los últimos restos de disolvente a alto vacío. Se aíslan 79 mg (32% d.t.) del compuesto del título.

30

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 7,84-7,29 (m, 7H), 6,99 (d, 1H), 6,84-6,70 (m, 1H), 4,28-4,13 (m, 1H), 3,97-3,83 (m, 2H), 3,59-3,36 (m, 1H), 3,29-3,13 (m, 2H), 3,04-2,78 (m, 4H), 2,75-2,59 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,93-1,66 (m, 3H), 1,66-1,45 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 3,5 min.

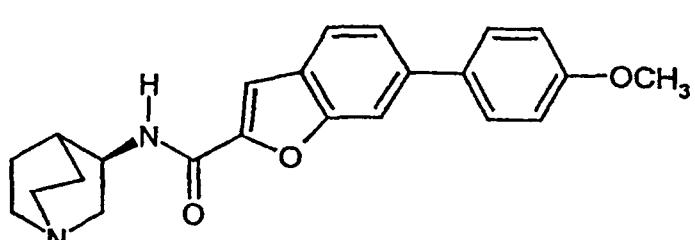
40

EM-CL (procedimiento 2): T<sub>R</sub>= 1,74 min,

EM (ESIpos): m/z= 432 (M+H)<sup>+</sup>.

### 45 Ejemplo 5

N-[(3R)-1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[4-(metoxi)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida



60

Se calienta durante 18 horas a 80-85°C una mezcla de 130 mg (0,86 mmol) de ácido 4-metoxifenilbórico, 200 mg (0,57 mmol) de *N*-(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 2A), 1,72 ml (1,72 mmol) de lejía de sosa 1 N, 40 mg (0,06 mmol) de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) y 2 ml de DMF. El disolvente se separa a presión reducida. El producto en bruto se purifica a través de gel de sílice 60 (Merck, Darmstadt; eluyente: diclorometano, diclorometano-metanol 20:1, diclorometano-metanol-amoniaco 80:20:2). El disolvente se separa a presión reducida. Finalmente, se separan los últimos restos de disolvente a alto vacío. Se aíslan 160 mg (68% d.t.) del compuesto del título.

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 7,84-7,75 (m, 1H), 7,62-7,45 (m, 5H), 6,99 (m, 2H), 6,84-6,70 (m, 1H), 4,28-4,13 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,59-3,36 (m, 1H), 3,04-2,78 (m, 4H), 2,75-2,59 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,93-1,66 (m, 3H), 1,66-1,45 (m, 1H).

5 HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 4,0 min.

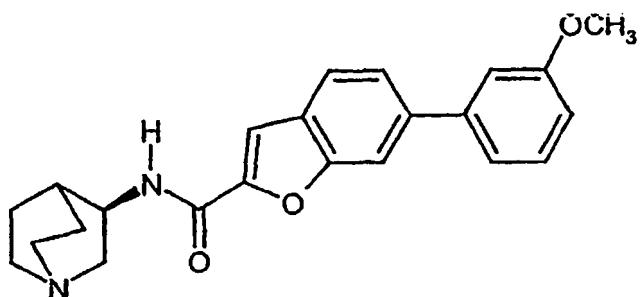
EM-CL (procedimiento 3): T<sub>R</sub>= 3,2 min.

10 EM (ESIpos): m/z= 377 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 6

N-[(3R)-1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[3-(metoxi)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida

15



25

Se calienta durante 18 horas a 80-85°C una mezcla de 130 mg (0,86 mmol) de ácido 3-metoxifenilbórico, 200 mg (0,57 mmol) de *N*-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 2A), 1,72 ml (1,72 mmol) de lejía de sosa 1 N, 40 mg (0,06 mmol) de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) y 2 ml de DMF. El disolvente se separa a presión reducida. El producto en bruto se purifica a través de gel de sílice 60 (Merck, Darmstadt; eluyente: diclorometano, diclorometano-metanol 20:1, diclorometano-metanol-amoniaco 80:20:2). El disolvente se separa a presión reducida. Finalmente, se separan los últimos restos de disolvente a alto vacío. Se aíslan 151 mg (64% d.t.) del compuesto del título.

35

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 7,90-7,80 (m, 1H), 7,72-7,08 (m, 5H), 6,95-6,85 (m, 1H), 6,84-6,70 (m, 1H), 4,28-4,13 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,59-3,36 (m, 1H), 3,04-2,78 (m, 4H), 2,75-2,59 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,93-1,66 (m, 3H), 1,66-1,45 (m, 1H).

40

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 4,0 min.

EM-CL (procedimiento 2): T<sub>R</sub>= 1,87 min.

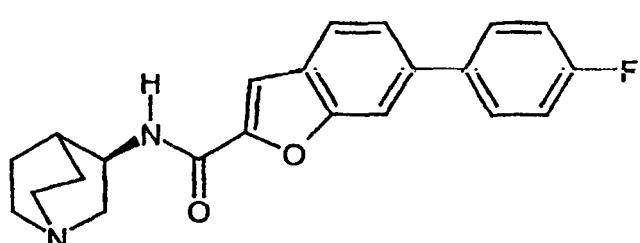
45

EM (ESIpos): m/z= 377 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 7

N-[(3R)-1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(4-fluorofenil)-1-benzofurano-2-carboxamida

50



60

Se calienta durante 18 horas a 80-85°C una mezcla de 120 mg (0,86 mmol) de ácido 4-fluorifenilbórico, 200 mg (0,57 mmol) de *N*-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 2A), 1,72 ml (1,72 mmol) de lejía de sosa 1 N, 40 mg (0,06 mmol) de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) y 2 ml de DMF. El disolvente se separa a presión reducida. El producto en bruto se purifica a través de gel de sílice 60 (Merck, Darmstadt; eluyente: diclorometano, diclorometano-metanol 20:1, diclorometano-metanol-amoniaco 80:20:2). El disolvente se separa a presión reducida. Finalmente, se separan los últimos restos de disolvente a alto vacío. Se aíslan 155 mg (68% d.t.) del compuesto del título.

# ES 2 276 072 T3

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 7,99 (s, 1H), 7,64-7,46 (m, 5H), 7,22-7,07 (m, 2H), 6,84-6,70 (m, 1H), 4,28-4,13 (m, 1H), 3,59-3,36 (m, 1H), 3,04-2,78 (m, 4H), 2,75-2,59 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,93-1,66 (m, 3H), 1,66-1,45 (m, 1H).

5 HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 4,1 min.

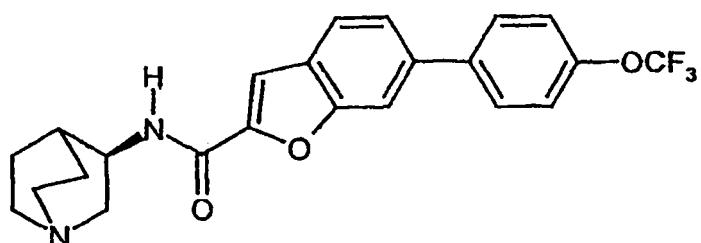
EM-CL (procedimiento 2): T<sub>R</sub>= 1,92 min.

10 EM (ESIpos): m/z= 365 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 8

N-[(3R)-1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(4-trifluorometoxifenil)-1-benzofurano-2-carboxamida

15



20

25

Se calienta durante 18 horas a 80-85°C una mezcla de 180 mg (0,86 mmol) de ácido 4-(trifluorometoxi)fenilbórico, 200 mg (0,57 mmol) de *N*-[(3R)-1-azabicielo[2.2.2]oct-3-il]-6-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 2A), 1,72 ml (1,72 mmol) de lejía de sosa 1 N, 40 mg (0,06 mmol) de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) y 2 ml de DMF. El disolvente se separa a presión reducida. El producto en bruto se purifica a través de gel de sílice 60 (Merck, Darmstadt; eluyente: diclorometano, diclorometano-metanol 20:1, diclorometano-metanol-amoníaco 80:20:2). El disolvente se separa a presión reducida. Finalmente, los últimos restos de disolvente se separan a alto vacío. Se aíslan 155 mg (68% d.t.) del compuesto del título.

35 RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 7,82 (s, 1H), 7,72-7,45 (m, 5H), 7,36-7,27 (m, 2H), 6,84-6,70 (m, 1H), 4,28-4,13 (m, 1H), 3,59-3,36 (m, 1H), 3,04-2,78 (m, 4H), 2,75-2,59 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,93-1,66 (m, 3H), 1,66-1,45 (m, 1H).

40 HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 4,4 min.

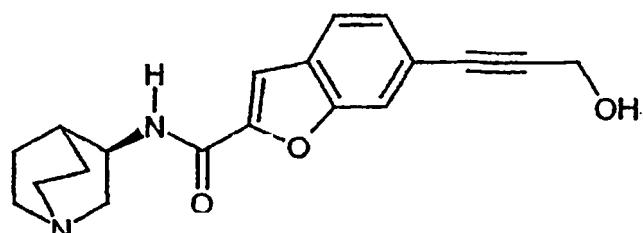
45 EM-CL (procedimiento 2): T<sub>R</sub>= 2,2 min.

EM (ESIpos): m/z= 431 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 9

N-[(3R)-1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-hidroxi-1-propinil)-1-benzofurano-2-carboxamida

50



55

Se calienta a reflujo durante toda la noche una mezcla de 289 mg (5,15 mmol) de alcohol propargílico, 150 mg (0,43 mmol) de *N*-[(3R)-1-azabicielo[2.2.2]oct-3-il]-6-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 2A), 1,6 mg (0,01 mmol) de yoduro de cobre (I), 15 mg (0,02 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), 61 mg (0,86 mmol) de pirrolidina y 1 ml de THF. El producto en bruto se mezcla con 10 ml de lejía de sosa 1 N y se extrae tres veces con 100 ml de acetato de etilo en total. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se separa el disolvente a presión reducida. El producto en bruto se purifica a través de gel de sílice 60 (Merck, Darmstadt; eluyente: diclorometano-triethylamina 100:1, después diclorometano-metanol-triethylamina 100:1:1 hasta diclorometano-metanol-triethylamina 100:10:1). El disolvente se separa a presión reducida. Finalmente, se separan los últimos restos de disolvente a alto vacío. Se aíslan 40 mg (27% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 3,3$  min.

EM-CL (procedimiento 3):  $T_R = 2,6$  min.

5 EM (ESIpos):  $m/z = 325$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

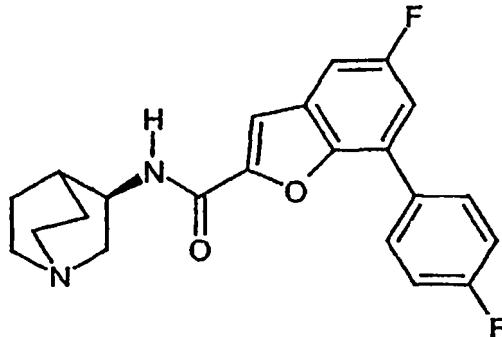
Ejemplo 10

*N*-(3*R*)-1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-fluoro-7-(4-fluorofenil)-1-benzofurano-2-carboxamida

10

15

20



25 Se calienta durante toda la noche a 85°C una mezcla de 40 mg (0,29 mmol) de ácido 4-fluorofenilbórico, 70 mg (0,19 mmol) de *N*-(3*R*)-1-azabicielo[2.2.2]oct-3-il]-5-fluoro-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 5A), 0,57 ml (0,57 mmol) de lejía de sosa 1 N, 14 mg (0,02 mmol) de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) y 2 ml de DMF. El disolvente se separa a presión reducida. El producto en bruto se mezcla con lejía de sosa 1 N y se extrae tres veces con 100 ml de acetato de etilo en total. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y el disolvente se separa a presión reducida. El producto en bruto se suspende en metanol y se agita junto con intercambiador iónico ácido (Dowex® WX2-200) durante aproximadamente 20 minutos. El intercambiador iónico cargado se lava tres veces con 30 ml de metanol cada vez, después con agua, de nuevo con metanol, con diclorometano, de nuevo con metanol, con THF y finalmente otra vez con metanol. El producto se eluye con metanol-triethylamina 95:5. El disolvente se separa a presión reducida en rotavapor. Para purificación fina, se purifica a través de gel de sílice 60 (Merck, Darmstadt; eluyente: diclorometano-triethylamina 100:1, después diclorometano-metanol-triethylamina 100:1:1 hasta diclorometano-metanol-triethylamina 100:10:1). El disolvente se separa a presión reducida. Finalmente, se separan los últimos restos de disolvente a alto vacío. Se aíslan 51 mg (70% d.t.) del compuesto del título.

40 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>):  $\delta = 7,99-7,90$  (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,30-7,22 (m, 2H), 4,24-4,18 (m, 1H), 3,34-3,29 (m, 1H), 3,07-2,97 (m, 1H), 2,93-2,77 (m, 4H), 2,13-2,05 (m, 1H), 1,98-1,86 (m, 1H), 1,84-1,75 (m, 2H), 1,63-1,53 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 4,3$  min.

45

EM-CL (procedimiento 3):  $T_R = 3,08$  min.

EM (ESIpos):  $m/z = 383$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

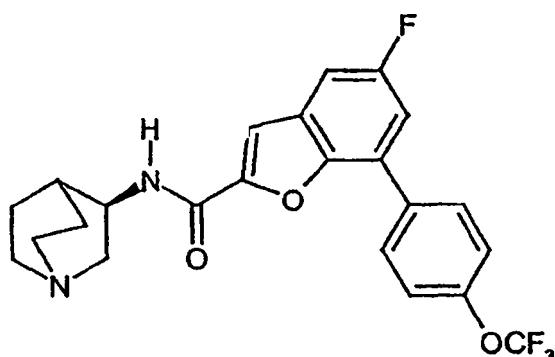
50 Ejemplo 11

*N*-(3*R*)-1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-fluoro-7-(4-trifluorometoxifenil)-1-benzofurano-2-carboxamida

55

60

65



# ES 2 276 072 T3

Se calienta durante toda la noche a 85°C una mezcla de 40 mg (0,29 mmol) de ácido 4-(trifluorometoxi)fenilbórico, 70 mg (0,19 mmol) de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-fluoro-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 5A), 0,57 ml (0,57 mmol) de lejía de sosa 1 N, 14 mg (0,02 mmol) de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) y 2 ml de DMF. El disolvente se separa a presión reducida. El producto en bruto se mezcla con lejía de 5 sosa 1 N y se extrae tres veces con 100 ml acetato de etilo en total. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y el disolvente se separa a presión reducida. El producto en bruto se suspende en metanol y se agita junto con intercambiador iónico ácido (Dowex® WX2-200) durante aproximadamente 20 minutos. El intercambiador iónico cargado se lava tres veces con 30 ml de metanol cada vez, después con agua, de nuevo con metanol, con diclorometano, de nuevo con metanol, con THF y finalmente otra vez con metanol. El producto se eluye con metanol-trietilamina 95:5. El disolvente se separa a presión reducida en rotavapor. Para purificación fina, se purifica a través de gel de sílice 60 (Merck, Darmstadt; eluyente: diclorometano-trietilamina 100:1, después diclorometano-metanol-trietilamina 100:1:1 hasta diclorometano-metanol-trietilamina 100:10:1). El disolvente se separa a presión reducida. Finalmente, se separan los últimos restos de disolvente a alto vacío. Se aíslan 52 mg (61% d.t.) del compuesto del título.

15

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>): δ= 8,08-8,00 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,49-7,41 (m, 4H), 4,24-4,18 (m, 1H), 3,34-3,29 (m, 1H), 3,07-2,97 (m, 1H), 2,93-2,77 (m, 4H), 2,13-2,05 (m, 1H), 1,98-1,86 (m, 1H), 1,84-1,75 (m, 2H), 1,63-1,53 (m, 1H).

20

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 4,6 min.

EM-CL (procedimiento 3): T<sub>R</sub>= 3,37 min.

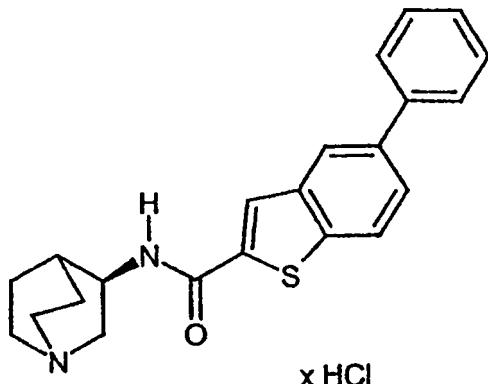
EM (ESIpos): m/z= 449 (M+H)<sup>+</sup>.

25

## Ejemplo 12

30 *Clorhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-fenil-1-benzotiofeno-2-carboxamida*

35



40

45

50

Se añaden 0,15 ml de una disolución acuosa 2 M de carbonato de sodio y 4,1 mg (0,005 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf) a una mezcla de 40 mg (0,10 mmol) de clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 14A) y 12,1 mg (0,10 mmol) de ácido fenilbórico en 1 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante 14 horas a 80°C, se filtra a través de tierra de diatomeas y se concentra hasta sequedad. Después de la purificación del producto en bruto mediante HPLC preparativa, y posterior mezclado con ácido clorhídrico 1 N, así como secado a alto vacío, se obtienen 7,3 mg (18% d.t.) del compuesto del título.

55

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 4,2 min.

EM (ESIpos): m/z= 363 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

60

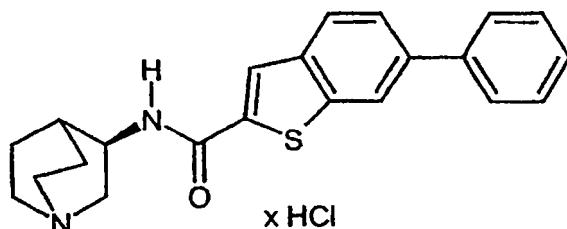
65

## Ejemplo 13

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-fenil-1-benzotiofeno-1-carboxamida

5

10



15

Se añaden 0,15 ml de disolución acuosa 2 M de carbonato de sodio y 4,1 mg (0,005 mmol) de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  a una mezcla de 40 mg (0,10 mmol) de clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 11A) y 12,1 mg (0,10 mmol) de ácido fenilbórico en 1 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante 14 horas a 80°C, se filtra a través de tierra de diatomeas y se concentra hasta sequedad. Después de la purificación del producto en bruto mediante HPLC preparativa y el posterior mezclado con ácido clorhídrico 1 N, así como el secado a alto vacío, se obtienen 14,5 mg (37% d.t.) del compuesto del título.

20 RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 9,91 (m, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,58-7,37 (m, 3H), 4,32 (m, 1H), 3,78-3,03 (m, 6H), 2,28-2,05 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,78 (m, 1H).

25 HPLC (procedimiento 1):  $T_R$  = 4,2 min.

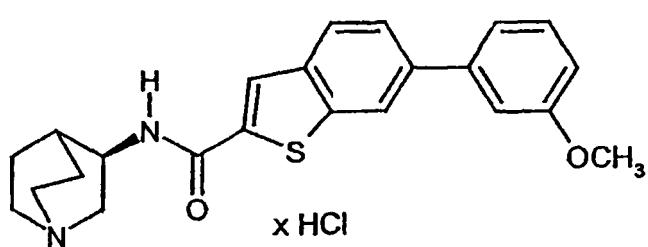
EM (ESIpos): m/z = 363 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

## 30 Ejemplo 14

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxamida

35

40



45

Se añaden 0,3 ml de disolución acuosa 0,2 M de carbonato de sodio y 4,1 mg (0,005 mmol) de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  a una mezcla de 40 mg (0,10 mmol) de clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 11A) y 15,1 mg (0,10 mmol) de ácido 3-metoxifenilbórico en 1 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante 14 horas a 80°C, se filtra a través de tierra de diatomeas y se concentra hasta sequedad. Después de la purificación del producto en bruto mediante HPLC preparativa, el posterior mezclado con ácido clorhídrico 1 N, así como el secado a alto vacío, se obtienen 25,5 mg (57% d.t.) del compuesto del título.

55 RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 9,70 (s, 1H), 8,97 (d, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,37 (m, 3H), 6,98 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,79-3,12 (m, 6H), 2,28-2,00 (m, 2H), 1,99-1,68 (m, 3H).

HPLC (procedimiento 1):  $T_R$  = 4,2 min.

EM (ESIpos): m/z = 393 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

60

65

## Ejemplo 15

N-[(3R)-1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-hidroxi-1-propinil)-1-benzotiofeno-2-carboxamida

5

10

15

Se disuelven 120 mg (0,30 mmol) de clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 11A), 10,5 mg (0,01 mmol) de  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  y 4,6 mg (0,02 mmol) de yoduro de cobre (I) en 1,5 ml de trietilamina/DMF (2:1) en atmósfera de argón, y se agita durante 1 hora a 60°C. Después de la adición de 25,1 mg (0,45 mmol) de alcohol propargílico, se calienta otras 16 horas a 70°C. Después del enfriamiento, se filtra a través de tierra de diatomeas y se purifica mediante HPLC preparativa, se concentra y se seca el producto a alto vacío. Se obtienen 12 mg (11% d.t.) del compuesto del título.

25  $\text{RMN}^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 8,73 (d, 1H), 8,20 (m, 2H), 7,96 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,09 (m 1H), 3,32 (m, 1H), 3,16-2,77 (m, 5H), 1,99 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,49 (m, 1H).

30 HPLC (procedimiento 1):  $T_R$  = 3,4 min.

EM (ESIpos):  $m/z$  = 341 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

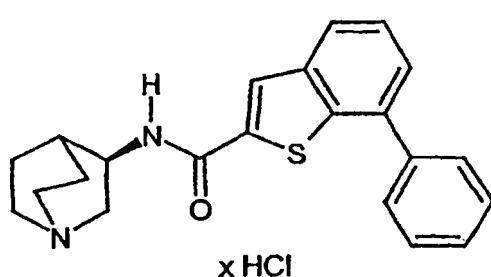
## Ejemplo 16

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-fenil-1-benzotiofeno-2-carboxamida

35

40

45



50 Se añaden 0,14 ml de disolución acuosa 2 M de carbonato de sodio y 5,7 mg (0,007 mmol) de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  a una mezcla de 56 mg (0,14 mmol) de clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A) y 18,7 mg (0,15 mmol) de ácido fenilbórico en 1 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta a 80°C. Después de 3 horas a esta temperatura, se añaden otros 5,7 mg (0,007 mmol) de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  y se agita durante otras 12 horas a 80°C. La mezcla de reacción se filtra a través de tierra de diatomeas y se concentra hasta sequedad. Después de la purificación del producto en bruto mediante HPLC preparativa, el posterior mezclado con ácido clorhídrico 1 N, así como el secado a alto vacío, se obtienen 10,6 mg (18% d.t.) del compuesto del título.

55 HPLC (procedimiento 1):  $T_R$  = 4,2 min.

EM (ESIpos):  $m/z$  = 363 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> (base libre).

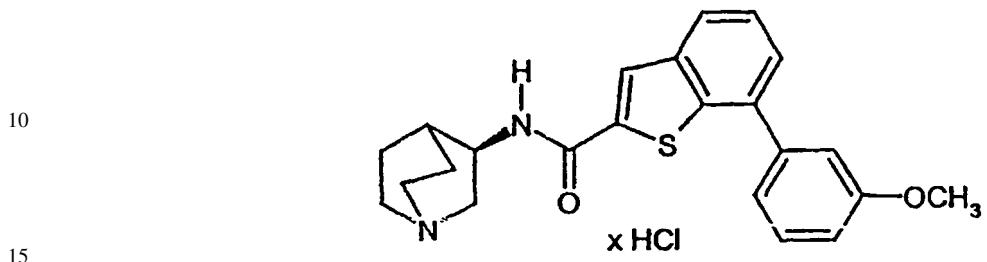
60

65

## Ejemplo 17

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxamida

5



20 Se añaden 0,16 ml de disolución acuosa 2 M de carbonato de sodio y 4,2 mg (0,005 mmol) de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  a una mezcla de 49 mg (0,10 mmol) de clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A) y 15,8 mg (0,10 mmol) de ácido 3-metoxifenilbórico en 1 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante 14 horas a 80°C, después se filtra a través de tierra de diatomeas y se concentra hasta sequedad. Después de la purificación del producto en bruto mediante HPLC preparativa, el posterior mezclado con ácido clorhídrico 1 N, así como el secado a alto vacío, se obtienen 8,0 mg (18% d.t.) del compuesto del título.

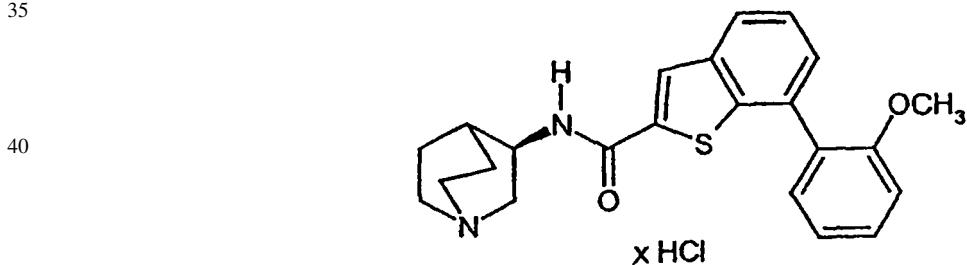
25 HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 4,2$  min.

EM (ESIpos):  $m/z = 393$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> (base libre).

## 30 Ejemplo 18

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(2-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxamida

35



50 Se añaden 0,22 ml de disolución acuosa 2 M de carbonato de sodio y 6,1 mg (0,007 mmol) de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  a una mezcla de 60 mg (0,15 mmol) de clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A) y 22,7 mg (0,15 mmol) de ácido 2-metoxifenilbórico en 1 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante 14 horas a 80°C, después se filtra a través de tierra de diatomeas y se concentra hasta sequedad. Después de la purificación del producto en bruto mediante HPLC preparativa, el posterior mezclado con ácido clorhídrico 1 N, así como el secado a alto vacío, se obtienen 12,8 mg (18% d.t.) del compuesto del título.

55 HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 4,2$  min.

EM (ESIpos):  $m/z = 393$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> (base libre).

60

65

## Ejemplo 19

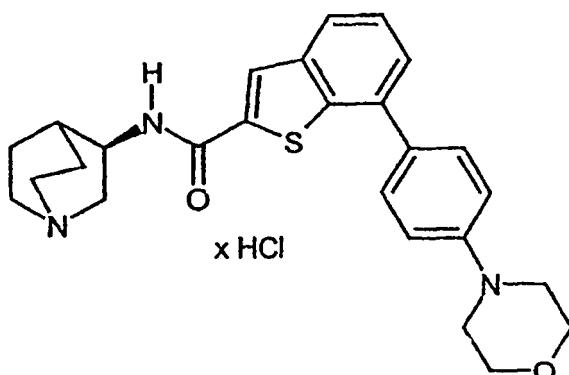
Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[4-(4-morfolinil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida

5

10

15

20



Se añaden 0,22 ml de disolución acuosa 2 M de carbonato de sodio y 6,1 mg (0,007 mmol) de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  a una mezcla de 60 mg (0,15 mmol) de clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A) y 30,9 mg (0,15 mmol) de ácido 4-(4-morfolinil)fenilbórico en 1 ml de DMF. Despues de 4,5 horas, se añaden otra vez 6,1 mg (0,007 mmol) de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ . Despues de 12 horas adicionales, se filtra la mezcla de reaccion a travs de tierra de diatomeas y se concentra hasta sequedad. La purificaci6n del producto en bruto se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de clorh6drico 4 N. Despues de secado a alto vac6o, se obtienen 20,6 mg (25% d.t.) del compuesto del t6tulo.

25

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, metanol-d<sub>4</sub>):  $\delta$  = 8,21 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,57 (dd, 1H), 7,52 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,13 (m, 4H), 3,83 (m, 1H), 3,78 (m, 4H), 3,49 (m, 1H), 3,43-3,17 (m, 4H), 2,38 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,96 (m, 1H).

30

HPLC (procedimiento 1):  $T_R$  = 4,3 min.

35

EM (ESIpos): m/z = 448 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

## Ejemplo 20

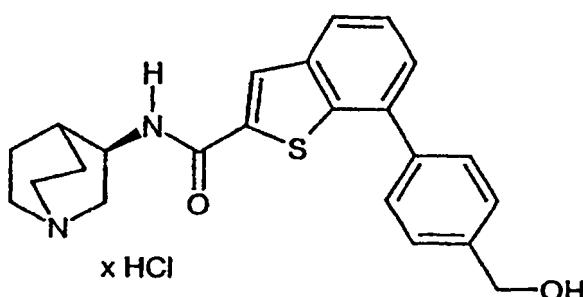
40

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[4-(hidroximetil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida

45

50

55



Se disponen 60 mg (0,15 mmol) de clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A) y 22,7 mg (0,15 mmol) de ácido 4-(hidroximetil)fenilbórico en 1 ml de DMF. Despues de la adici6n de 0,22 ml de disoluci6n acuosa 2 M de carbonato de sodio y 6,1 mg (0,01 mmol) de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ , se calienta a 80°C. Despues de 14 horas, se filtra la mezcla de reaccion a travs de tierra de diatomeas y se concentra hasta sequedad. La purificaci6n del producto en bruto se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de clorh6drico 4 N en dioxano. Despues de secado a alto vac6o, se obtienen 9 mg (9% d.t.) del compuesto del t6tulo.

65

HPLC (procedimiento 1):  $T_R$  = 3,8 min.

EM (ESIpos): m/z = 393 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

## ES 2 276 072 T3

De forma análoga, se obtienen los compuestos citados en la siguiente tabla:

TABLA 2

5

10

15

20

25

30

35

40

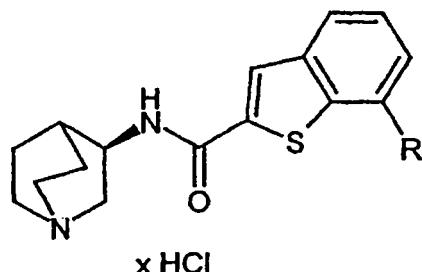
45

50

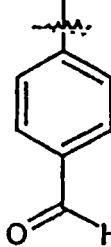
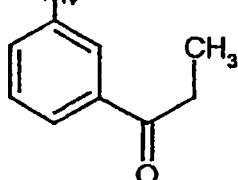
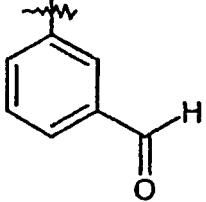
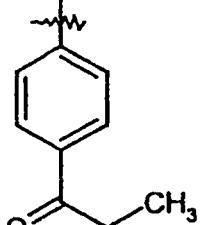
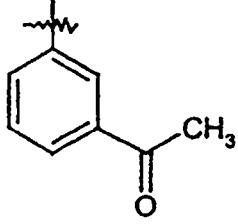
55

60

65



Nº ejemplo	R	T <sub>R</sub> [min] (procedimiento 5)	EM (ESIpos): m/z [M+H] <sup>+</sup> (base libre)
21		1,27	378
22		1,51	393
23		1,46	405

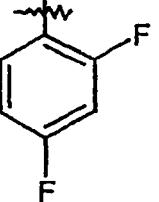
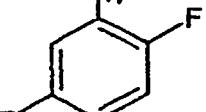
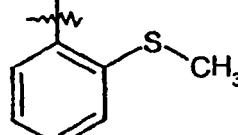
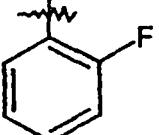
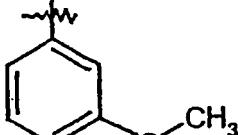
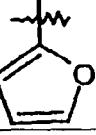
Nº ejemplo	R	T <sub>R</sub> [min] (procedimiento 5)	EM (ESIpos): m/z [M+H] <sup>+</sup> (base libre)
24		1,44	391
25		1,51	420
26		1,45	391
27		1,53	420
28		1,46	405

Nº ejemplo	R	T <sub>R</sub> [min] (procedimiento 5)	EM (ESIpos): m/z [M+H] <sup>+</sup> (base libre)
29		1,59	410
30		1,48	369
31		1,61	431
32		1,52	381
33		1,6	453
34		1,48	388

55

60

65

Nº ejemplo	R	T <sub>R</sub> [min] (procedimiento 5)	EM (ESIpos): m/z [M+H] <sup>+</sup> (base libre)
35		1,45	388
36		1,53	399
37		1,52	399
38		1,54	410
39		1,51	381
40		1,6	410
41		1,43	353

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Nº ejemplo	R	T <sub>R</sub> [min] (procedimiento 5)	EM (ESIpos): m/z [M+H] <sup>+</sup> (base libre)
42		1,58	408
43		1,52	424
44		1,42	405
45		1,48	424
46		1,53	411
47		1,56	408
48		1,58	395

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

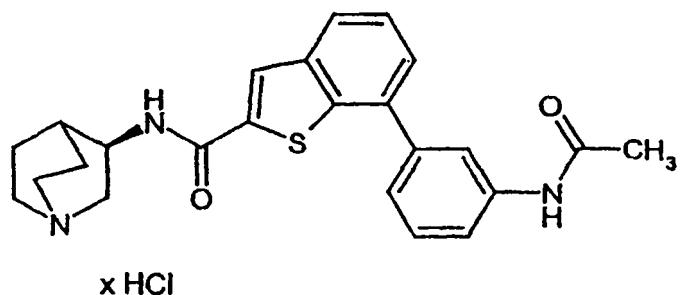
60

65

Nº ejemplo	R	T <sub>R</sub> [min] (procedimiento 5)	EM (ESIpos): m/z [M+H] <sup>+</sup> (base libre)
49		1,43	391
50		1,38	397

## Ejemplo 51

Clorhidrato de 7-[3-(acetilamino)fenil]-N-[*(3R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-3-benzotiofeno-2-carboxamida



Se añaden 0,75 ml de disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M y 20,3 mg (0,02 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf) a una mezcla de 200 mg (0,50 mmol) de clorhidrato de *N*-(*3R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A) y 89,1 mg (0,50 mmol) de ácido 3-(acetamido)fenilbórico en 2 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante 17 horas a 80°C. Se añaden otros 89,1 mg (0,50 mmol) de ácido 3-(acetamido)fenilbórico, 1,5 ml de lejía de soda 1 N, así como 81,3 mg (0,1 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf) y se calienta otras 18 horas a 80°C. Después del enfriamiento, se filtra a través de tierra de diatomeas y se purifica mediante HPLC preparativa. El producto en bruto obtenido se purifica de nuevo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil: diclorometano/metanol/amoniaco 100:10:2). Las fracciones de producto se concentran, se suspenden en una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 1 N, y se concentran de nuevo. Después de secado a alto vacío, se obtienen 243,2 mg (86,6% d.t.) del compuesto del título.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10,16 (s, 1H), 10,10 (s a, 1H), 9,03 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,45-3,13 (m, 5H), 2,22 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,75 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub> = 3,9 min.

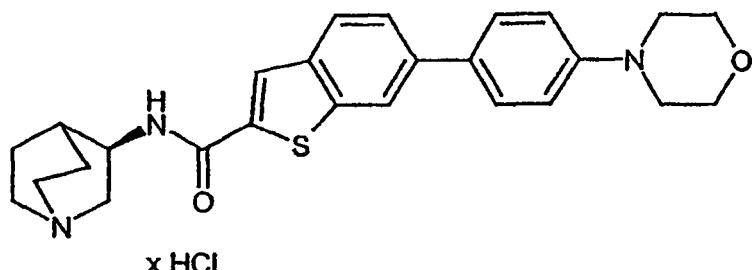
EM (ESIpos): m/z = 420 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

## Ejemplo 52

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[4-(4-morfolinil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida

5

10



15

Se disponen 100 mg (0,25 mmol) de clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 11A) y 51,5 mg (0,25 mmol) de ácido 4-morfolinofenilbórico en 1 ml de DMF. Despues de la adición de 0,37 ml de disolución 2 M de carbonato de sodio y 10,2 mg (0,01 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf), se calienta a 80°C. Despues de 16 horas, se añaden otros 51,5 mg (0,25 mmol) de ácido 4-morfolinofenilbórico, 0,37 ml de disolución 2 M de carbonato de sodio, así como 10,2 mg (0,01 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf). Se calienta durante otras 4 horas a 80°C. Despues del enfriamiento, se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas y se purifica mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se mezclan con una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 4 M en dioxano y se concentran de nuevo. Despues de secado a alto vacío, se obtienen 83 mg (69% d.t.) del compuesto del título.

25

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 10,20 (s a, 1H), 9,07 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,10 (m, 2H), 4,33 (m, 1H), 3,78 (m, 4H), 3,73-3,07 (m, 10H), 2,22 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,75 (m, 1H).

30

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 3,8 min.

EM (ESIpos): m/z= 448 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

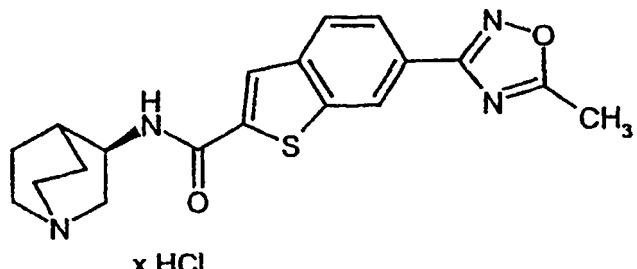
## Ejemplo 53

35

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-benzotiofeno-2-carboxamida

40

45



50

Se disuelven 154 mg (0,37 mmol) de diclorhidrato de 6-[amino(hidroxiimino)metil]-*N*-(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 27A) en 2 ml de DMF y 0,75 ml de THF. Se mezclan 250 mg de tamices moleculares de 4 Å y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Despues de la adición de 44,4 mg (1,11 mmol) de hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite mineral), se calienta durante 20 minutos a 60°C y a continuación se enfriá a temperatura ambiente. A continuación, se añade una disolución de 90 µl (1,11 mmol) de acetato de etilo en 1 ml de THF a la mezcla de reacción, despues se calienta durante 14 horas a 80°C. Despues de la adición de otros 29,6 mg (0,74 mmol) de hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite mineral) y 0,88 ml (11,1 mmol) de acetato de etilo en 1 ml de THF, se calienta durante otras 24 horas a 70°C. La reacción se detiene mediante la adición de agua. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se mezclan con una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se concentran de nuevo. Despues de secado a alto vacío, se obtienen 41,9 mg (23,6% d.t.) del compuesto del título.

60

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 10,15 (s a, 1H), 9,14 (d, 1H), 8,70 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,05 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,75-3,13 (m, 6H), 2,70 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,77 (m, 1H).

65

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 3,8 min.

66

EM (ESIpos): m/z= 369 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

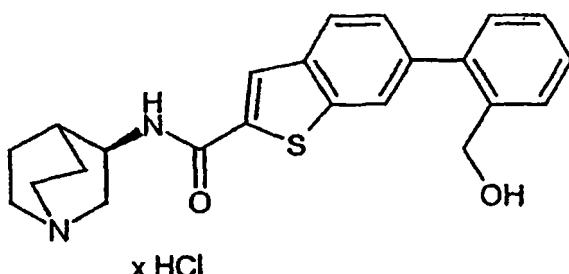
## Ejemplo 54

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[2-(hidroximetil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida

5

10

15



Se disponen 100 mg (0,25 mmol) de clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 11A) y 37,8 mg (0,25 mmol) de ácido 2-(hidroximetil)fenilbórico en 1 ml de DMF. Después de la adición de 0,37 ml de disolución 2 M de carbonato de sodio y 10,2 mg (0,01 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf), se calienta a 80°C. Después de 14 horas, se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas y se purifica mediante separación dos veces mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se mezclan con una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se concentran de nuevo. Después de secado a alto vacío, se obtienen 27 mg (24,4% d.t.) del compuesto del título.

25

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 10,10 (s a, 1H), 9,06 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,54-7,36 (m, 4H), 4,43 (s, 2H), 4,33 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,55-3,12 (m, 5H), 2,23 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,77 (m, 1H).

30

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 3,9 min.

EM (ESIpos): m/z= 393 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

## Ejemplo 55

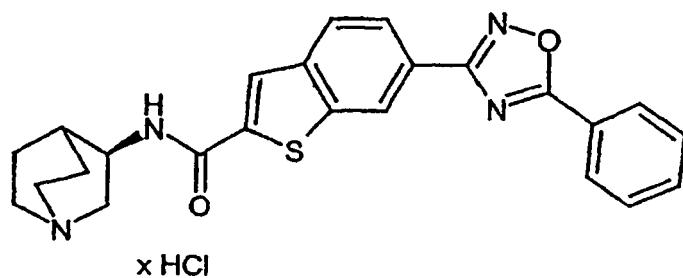
35

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-benzotiofeno-2-carboxamida

40

45

50



55

60

Se disuelven 110 mg (0,26 mmol) de diclorhidrato de 6-[amino(hidroximino)metil]-*N*-(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 27A) en 2 ml de DMF y 0,75 ml de THF. Se mezcla con 250 mg de tamices moleculares de 4 Å y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de la adición de 31,2 mg (0,79 mmol) de hidruro de sodio (suspensión el 60% en aceite mineral), se calienta durante 20 minutos a 60°C y a continuación se enfriá a temperatura ambiente. Se añade una disolución de 100 μl (0,79 mmol) de éster metílico del ácido benzoico en 1 ml de THF a la mezcla de reacción, y se calienta durante 14 horas a 80°C. Se añaden otros 20,8 mg (0,52 mmol) de hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite mineral) y 0,99 ml (7,91 mmol) de éster metílico del ácido benzoico en 1 ml de THF, y se calienta durante otras 24 horas a 70°C. La reacción se detiene mediante la adición de agua. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se mezclan con una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se concentran de nuevo. Después de secado a alto vacío, se obtienen 45,7 mg (32% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 4,5 min.

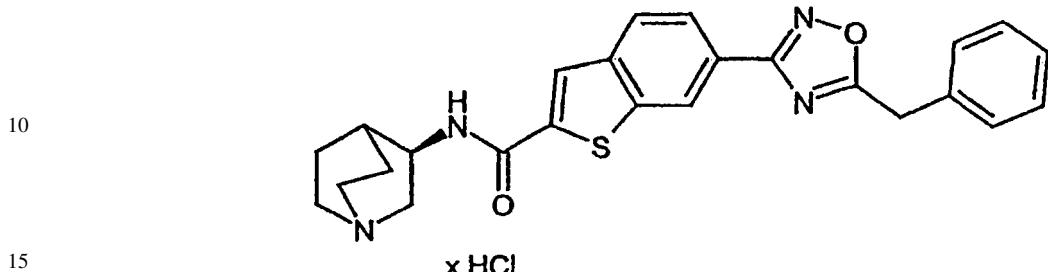
65

EM (ESIpos): m/z= 431 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

## Ejemplo 56

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(5-bencil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1-benzotiofeno-2-carboxamida

5



20 Se disuelven 110 mg (0,26 mmol) de diclorhidrato de 6-[amino(hidroximino)metil]-*N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 27A) en 2 ml de DMF y 0,75 ml de THF. Se mezcla con 250 mg de tamices moleculares de 4 Å y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Despues de la adición de 31,2 mg (0,79 mmol) de hidruro de sodio (suspension al 60% en aceite mineral), se calienta durante 20 minutos a 60°C y a continuación se enfria a temperatura ambiente. Se añade una disolucion de 110 µl (0,79 mmol) de éster metílico del ácido fenilacético en 1 ml de THF y se calienta durante 14 horas a 80°C. Despues de la adición de otros 20,8 mg (0,52 mmol) de hidruro de sodio (suspension al 60% en aceite mineral) y 1,14 ml (7,91 mmol) de éster metílico del ácido fenilacético en 1 ml de THF, se calienta otras 24 horas a 70°C. La reaccion se detiene mediante la adición de agua. La purificacion se realiza mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se mezclan con una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se concentran de nuevo. Despues de secado a alto vacío, se obtienen 4,1 mg (3% d.t.) del compuesto del título.

30 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, metanol-d<sub>4</sub>): δ = 8,63 (s, 1H), 8,11 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,43-7,27 (m, 5H), 4,47 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,52-3,20 (m, 5H), 2,40 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,97 (m, 1H).

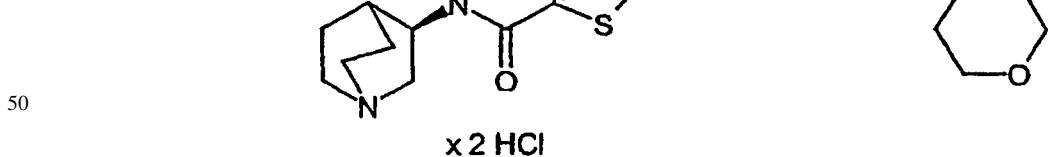
HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub> = 4,4 min.

35 EM (ESIpos): m/z=445 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

## Ejemplo 57

Diclorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[4-(4-morfolinilmetil)-fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida

40



55 Se añaden sucesivamente 330 mg (3,75 mmol) de morfolina y 40 mg (0,56 mmol) de cianoborohidruro de sodio a una disolucion de 80 mg (0,19 mmol) de clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(4-formilfenil)-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 23A) en 1,5 ml de una mezcla 6:1 de metanol y ácido acético. Despues de 2 horas a temperatura ambiente y 6 horas a 80°C, se purifica mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se mezclan con una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 1 N y se concentran de nuevo. Despues de secado a alto vacío, se obtienen 87,7 mg (88% d.t.) del compuesto del título.

60 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 11,26 (s a, 1H), 10,29 (s a, 1H), 9,18 (d, 1H), 8,41 (m, 2H), 8,06 (d, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,74 (m, 2H), 4,39 (m, 2H), 4,34 (m, 1H), 4,05-3,03 (m, 6H), 2,23 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,76 (m, 1H).

65 HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub> = 3,5 min.

EM (ESIpos): m/z= 462 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

## Ejemplo 58

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[4-(dimetilamino)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida

5

10

15

20

25

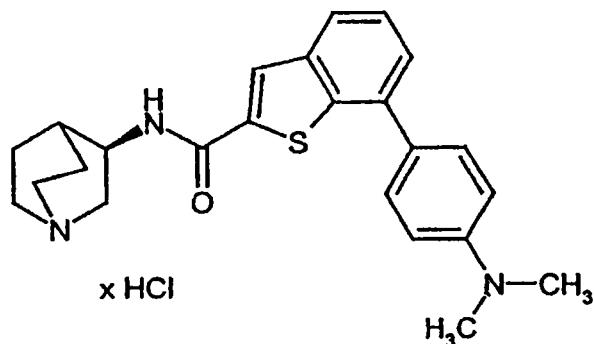
30

35

40

45

50



Se añaden 0,33 ml de disolución 2 M de carbonato de sodio y 9,1 mg (0,01 mmol) de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  a una mezcla de 100 mg (0,22 mmol) de clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A) y 36,8 mg (0,22 mmol) de ácido 4-(dimetilamino)fenilbórico en 1 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante 16 h a 80°C. Se añaden otros 36,8 mg (0,22 mmol) de ácido 4-(dimetilamino)fenilbórico, 36,5 mg (0,04 mmol) de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ , así como 0,67 ml de lejía de sosa 1 N y se calienta otras 3 horas a 80°C. Después del enfriamiento, se filtra a través de tierra de diatomeas y se purifica mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se suspenden en una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 1 N y se concentran de nuevo. Después de secado a alto vacío, se obtienen 50,6 mg (47% d.t.) del compuesto del título.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, metanol-d<sub>4</sub>):  $\delta$  = 8,26 (s, 1H), 7,95 (m, 3H), 7,80 (m, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,53 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,45-3,16 (m, 10H), 2,37 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,95 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1):  $T_R$  = 3,6 min.

EM (ESIpos): m/z = 406 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

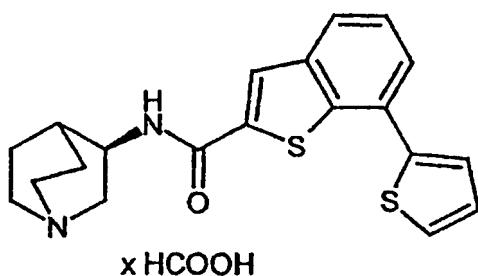
## Ejemplo 59

Formiato de *N*-(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(2-tienil)-1-benzotiofeno-2-carboxamida

40

45

50



Se disponen 100 mg (0,25 mmol) de clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A) y 31,9 mg (0,25 mmol) de ácido 2-tiofenobórico en 1,5 ml en DMF. Después de la adición de 0,37 ml de disolución de carbonato de sodio 2 M y 9,11 mg (0,01 mmol) de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ , se calienta a 85°C. Despues de 14 horas, se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas y se purifica mediante HPLC preparativa (eluyente A: acetonitrilo, eluyente B: agua + ácido fórmico al 0,1%; gradiente: 10% de A → 95% de A). Las fracciones de producto se concentran y se secan a alto vacío. Se obtienen 30 mg (28% d.t.) del compuesto del título.

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8,80 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,55 (dd, 1H), 7,28 (dd, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,18-2,80 (m, 5H), 2,03 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,52 (m, 1H).

65

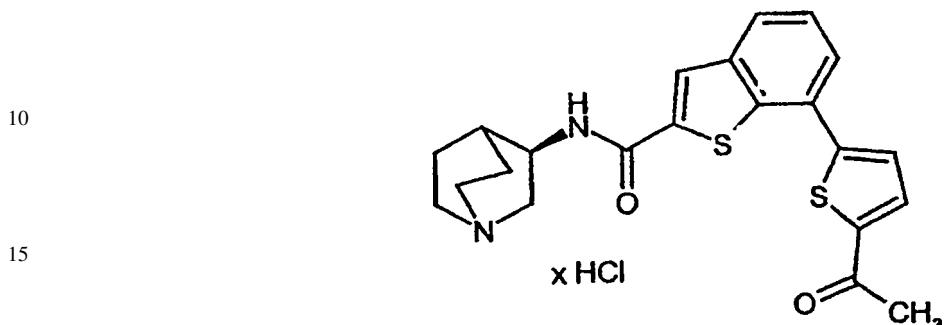
HPLC (procedimiento 1):  $T_R$  = 4,2 min.

EM (ESIpos): m/z = 369 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

## Ejemplo 60

Clorhidrato de 7-(5-acetil-2-tienil)-N-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzotiofeno-2-carboxamida

5



Se disponen 100 mg (0,25 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A) y 42,3 mg (0,25 mmol) de ácido 5-acetil-2-tienilbórico en 1,5 ml de DMF. Después de la adición de 0,37 ml de disolución de carbonato de sodio 2 M y 9,11 mg (0,01 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf), se calienta a 85°C. Después de 14 horas, se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas y se purifica mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se suspenden en una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 1 N, se concentran de nuevo y se secan a alto vacío. Se obtienen 52 mg (46% d.t.) del compuesto del título.

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10,25 (s a, 1H), 9,23 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,73-3,13 (m, 5H), 2,60 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 1,76 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub> = 4,1 min.

EM (ESIpos): m/z = 411 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

35

## Ejemplo 61

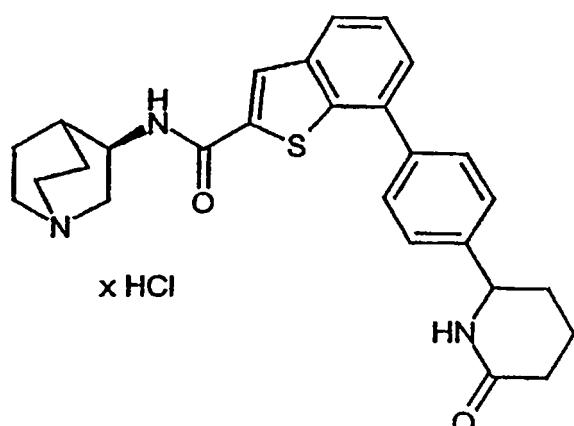
Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[4-(6-oxo-2-piperidinil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida

40

45

50

55



Según las instrucciones generales de trabajo D, se hacen reaccionar 123,4 mg (0,49 mmol) de 6-(4-bromofenil)-2-piperidinona, 142,2 mg (0,56 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 146,6 mg (1,49 mmol) de acetato de potasio, 13,7 mg (0,02 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf), 150 mg (0,37 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A), 0,93 ml de disolución 2 M de carbonato de sodio y otros 13,7 mg (0,02 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf) en 2 ml de DMF. Después de secado a alto vacío, se obtienen 7,3 mg (4% d.t.) del compuesto del título.

65 HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub> = 3,9 min.

EM (ESIpos): m/z = 460 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

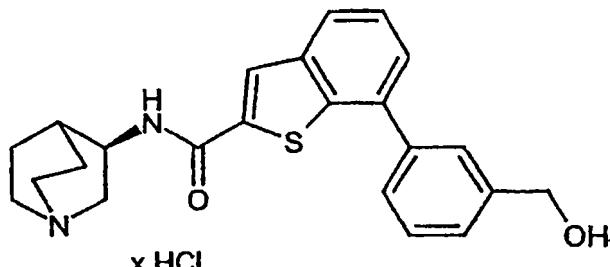
## Ejemplo 62

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-(hidroximetil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida

5

10

15



Se disponen 200 mg (0,45 mmol) de clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A) y 74,6 mg (0,49 mmol) de ácido 3-(hidroximetil)fenilbórico en 3 ml de DMF. Después de la adición de 0,67 ml de disolución 2 M de carbonato de sodio y 18,2 mg (0,02 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf), se calienta a 80°C. Después de 14 horas, se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas y se purifica mediante separación con HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se mezclan con una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se concentran de nuevo. Después de secado a alto vacío, se obtienen 40 mg (19% d.t.) del compuesto del título.

25

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 10,47 (s a, 1H), 9,17 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,63-7,47 (m, 4H), 7,43 (d, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,33 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,20 (m, 3H), 2,11 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,75 (m, 1H).

30

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 3,9 min.

EM (ESIpos): m/z= 393 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

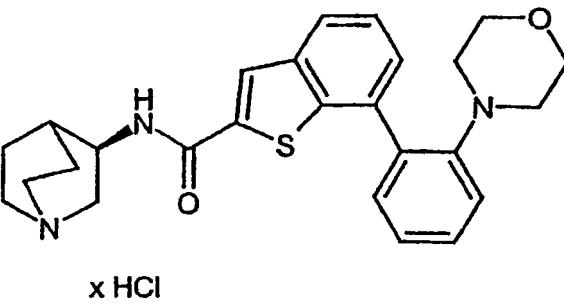
## Ejemplo 63

35

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[2-(4-morfolinil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida

40

45



50

55

Según las instrucciones generales de trabajo D, se hacen reaccionar 100 mg (0,41 mmol) de 4-(2-bromofenil) morfolina, 121,0 mg (0,48 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 101,3 mg (1,03 mmol) de acetato de potasio, 11,6 mg (0,02 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf), 127,6 mg (0,32 mmol), clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A), 0,79 ml de disolución 2 M de carbonato de sodio y otros 11,6 mg (0,02 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf) en 2 ml de DMF. Después de secado a alto vacío, se obtienen 38,9 mg (48% d.t.) del compuesto del título.

60

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 10,20 (s a, 1H), 9,04 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,17 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,48-3,10 (m, 9H), 2,69 (m, 4H), 2,19 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,73 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 4,3 min.

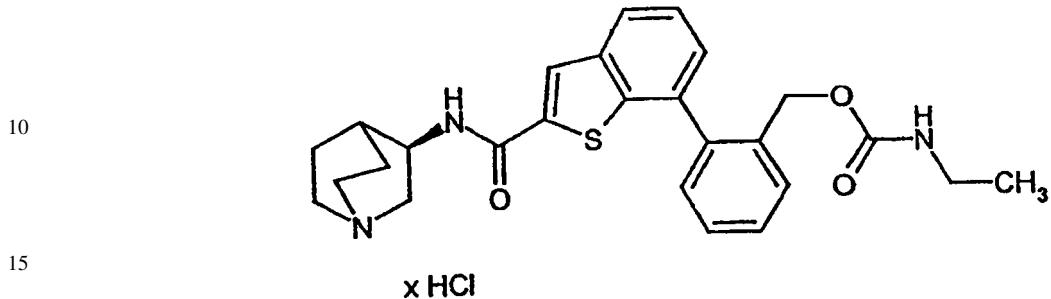
65

EM (ESIpos): m/z= 448 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

## Ejemplo 64

Clorhidrato de carbamato de 2-(2-*{[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}*-1-benzotien-7-il)benciletilo

5



20 Se añaden 32,5  $\mu$ l (0,23 mmol) de trietilamina y 16,6 mg (0,23 mmol) de etilisocianato a una suspensión de 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[2-(hidroximetil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 131) a 1 ml de una mezcla 5:1 de THF y DMF. Después de 18 horas a temperatura ambiente, se añaden otros 16,6 mg (0,23 mmol) de metilisocianato, así como una cantidad catalítica de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina. Se agita otras 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra a vacío y se purifica mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se mezclan con una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 1 N y se concentran de nuevo. Después de secado a alto vacío, se obtienen 29 mg (47% d.t.) del compuesto del título.

25

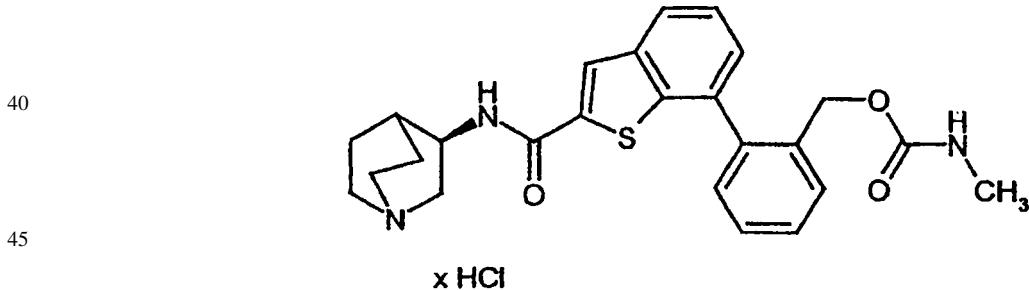
HPLC (procedimiento 1):  $T_R$  = 4,2 min.

30 EM (ESIpos):  $m/z$  = 464 ( $M+H$ )<sup>+</sup> (base libre).

## Ejemplo 65

Clorhidrato de carbamato de 2-(2-*{[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}*-1-benzotien-7-il)bencilmetilo

35



50 Se añaden 32,5  $\mu$ l (0,23 mmol) de trietilamina y 13,3 mg (0,23 mmol) de metilisocianato a una suspensión de 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[2-(hidroximetil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 131) en 1 ml de una mezcla 5:1 de THF y DMF. Después de 18 horas a temperatura ambiente, se añaden otros 16,6 mg (0,23 mmol) de metilisocianato, así como una cantidad catalítica de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina. Se agita otras 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra a vacío y se purifica mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se mezclan con una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 5 N y se concentran de nuevo. Después de secado a alto vacío, se obtienen 18 mg (30% d.t.) del compuesto del título.

55

60 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>):  $\delta$  = 8,18 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,63-7,42 (m, 4H), 7,38 (m, 2H), 4,42 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,40-3,25 (m, 4H), 2,57 (m, 3H), 2,37 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,94 (m, 1H).

EM-CL (procedimiento 4):  $T_R$  = 2,7 min,  $m/z$  = 464 ( $M+H$ )<sup>+</sup> (base libre).

65

## Ejemplo 66

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabici clo[2.2.2]oct-3-il]-7-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida

5

10

15

20

Según las instrucciones generales de trabajo D, se hacen reaccionar 116,5 mg (0,49 mmol) de 1-(4-bromofenil)-2-pirrolidinona, 142,2 mg (0,56 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 119,1 mg (1,21 mmol) de acetato de potasio, 13,7 mg (0,02 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf), 150 mg (0,37 mmol) de clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabici clo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A), 0,93 ml de disolución 2 M de carbonato de sodio y otros 13,7 mg (0,02 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf) en 2 ml de DMF. Después de secado a alto vacío, se obtienen 71 mg (39% d.t.) del compuesto del título.

25

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>): δ= 8,16 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,54 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,42-3,26 (m, 4H), 2,65 (m, 2H), 2,39 (m, 1H), 2,24 (m, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,96 (m, 1H).

30

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 4,0 min.

35

EM (ESIpos): m/z= 446 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

35

## Ejemplo 67

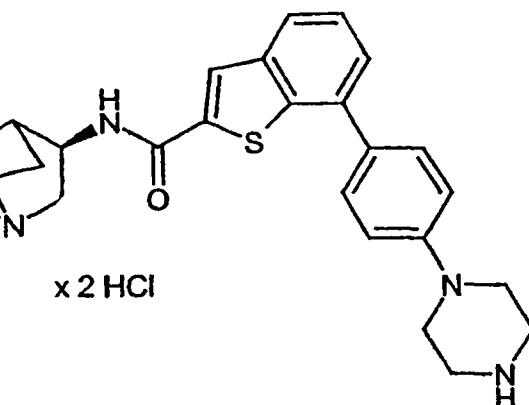
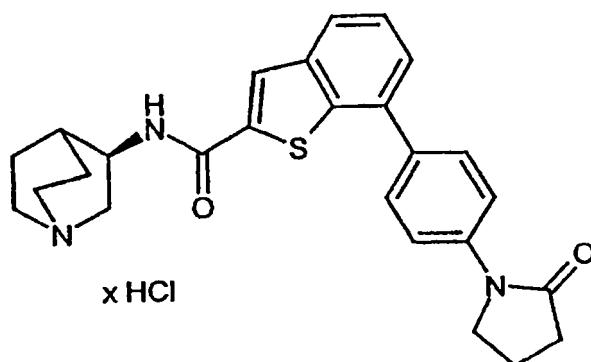
Diclorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabici clo[2.2.2]oct-3-il]-7-[4-(1-piperazinil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida

40

45

50

55



Según las instrucciones generales de trabajo D, se hacen reaccionar 165,6 mg (0,49 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-bromofenil)-1-piperazinocarboxílico, 142,2 mg (0,56 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 119,1 mg (1,21 mmol) de acetato de potasio, 13,7 mg (0,02 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf), 150 mg (0,37 mmol) de clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabici clo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A), 0,93 ml de disolución 2 M de carbonato de sodio y otros 13,7 mg (0,02 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf) en 2 ml de DMF. El compuesto purificado mediante HPLC preparativa se disuelve en 3 ml de metanol, se mezcla con 3 ml de ácido clorhídrico 4 M en dioxano y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. El contenido del matraz se concentra a vacío y el residuo se destila azeotrópicamente dos veces con tolueno. Después de secado a alto vacío, se obtienen 54 mg (28% d.t.) del compuesto del título.

# ES 2 276 072 T3

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, metanol-d<sub>4</sub>): δ= 8,17 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,52 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,18 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,75-3,13 (m, 13H), 2,38 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,95 (m, 1H).

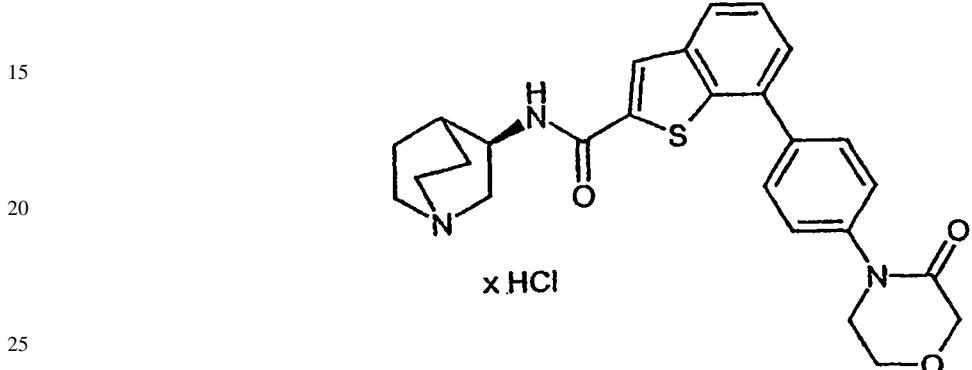
HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 3,7 min.

5

EM (ESIpos): m/z= 447 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

## Ejemplo 68

10 Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[4-(3-oxo-4-morfolinil)-fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida



30 Según las instrucciones generales de trabajo D, se hacen reaccionar 120 mg (0,39 mmol) de 4-(4-bromofenil)-3-morfolinona, 115,3 mg (0,45 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 96,6 mg (0,98 mmol) de acetato de potasio, 11,1 mg (0,02 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf), 121,6 mg (0,30 mmol) de clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A), 0,76 ml de disolución 2 M de carbonato de sodio y otros 11,1 mg (0,02 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf) en 2 ml de DMF. Después de secado a alto vacío, se obtienen 24 mg (16% d.t.) del compuesto del título.

35

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>): δ= 8,17 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,55 (m, 4H), 4,46 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,09 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,41-3,26 (m, 4H), 2,39 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,95 (m, 1H).

40

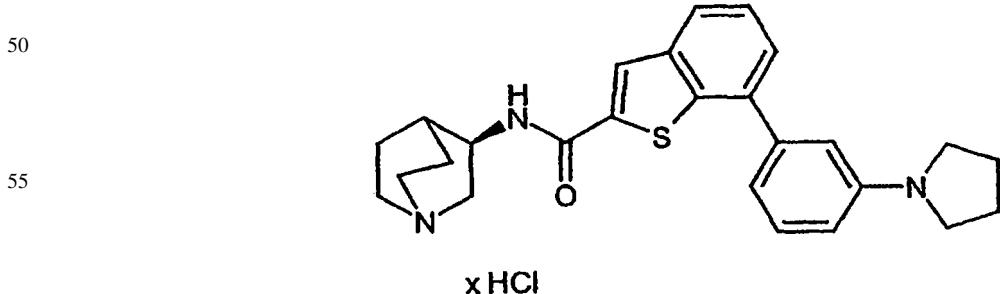
HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 3,8 min.

EM (ESIpos): m/z= 462 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

## Ejemplo 69

45

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-(1-pirrolidinil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida



Según las instrucciones generales de trabajo D, se hacen reaccionar 109,8 mg (0,49 mmol) de 1-(3-bromofenil)pirrolidina, 142,2 mg (0,56 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 119,1 mg (1,21 mmol) de acetato de potasio, 13,7 mg (0,02 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf), 150,0 mg (0,37 mmol) de clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A), 0,93 ml de disolución 2 M de carbonato de sodio y otros 13,7 mg (0,02 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf) en 2 ml de DMF. Después de secado a alto vacío, se obtienen 88,4 mg (51% d.t.) del compuesto del título.

# ES 2 276 072 T3

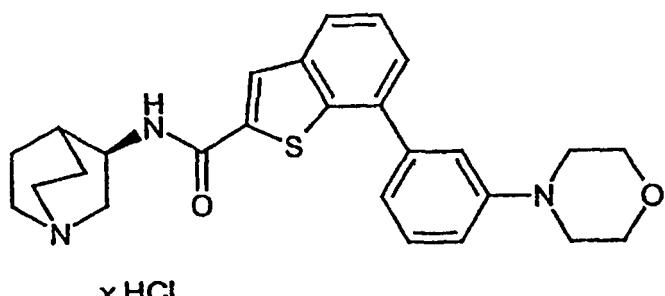
RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 10,28 (s a, 1H), 9,11 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,36 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,68 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,80-3,10 (m, 10H), 2,21 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,95 (m, 6H), 1,75 (m, 1H).

5 HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 4,2 min.

EM (ESIpos): m/z= 432 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

Ejemplo 70

10 *Clorhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-(4-morfolinil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida*



25

Según las instrucciones generales de trabajo D, se hacen reaccionar 151,1 mg (0,49 mmol) de trifluorometanosulfonato de 3-(4-morfolinil)fenilo (ejemplo 17A), 142,2 mg (0,56 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 119,1 mg (1,21 mmol) de acetato de potasio, 13,7 mg (0,02 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf), 150,0 mg (0,37 mmol) de clorhidrato de N-[(3R)-30 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A), 0,93 ml de disolución de carbonato de sodio 2 M y otros 13,7 mg (0,02 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf) en 2 ml de DMF. Después de secado a alto vacío, se obtienen 125,3 mg (68% d.t.) del compuesto del título.

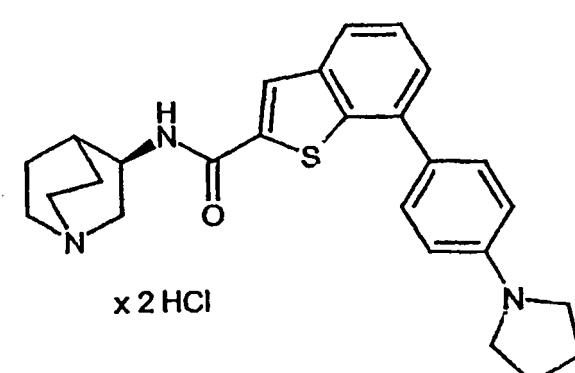
35 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>): δ= 8,26 (s, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,10 (m, 4H), 3,83 (m, 1H), 3,76 (m, 4H), 3,73 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,37 (m, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,96 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 3,9 min.

40 EM (ESIpos): m/z= 448 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

Ejemplo 71

45 *Diclorhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[4-(1-pirrolidinil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida*



Según las instrucciones generales de trabajo D, se hacen reaccionar 109,8 mg (0,49 mmol) de 1-(4-bromofenil)pirrolidina, 142,2 mg (0,56 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 119,1 mg (1,21 mmol) de acetato de potasio, 13,7 mg (0,02 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf), 150,0 mg (0,37 mmol) de clorhidrato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A), 0,93 ml de disolución 2 M de carbonato de sodio y otros 13,7 mg (0,02 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf) en 2,5 ml de DMF. Después de secado a alto vacío, se obtienen 24,8 mg (13% d.t.) del compuesto del título.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>):  $\delta$  = 8,26 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,92-3,76 (m, 5H), 3,51 (m, 1H), 3,45-3,18 (m, 4H), 2,42-2,23 (m, 6H), 2,10 (m, 2H), 1,96 (m, 1H).

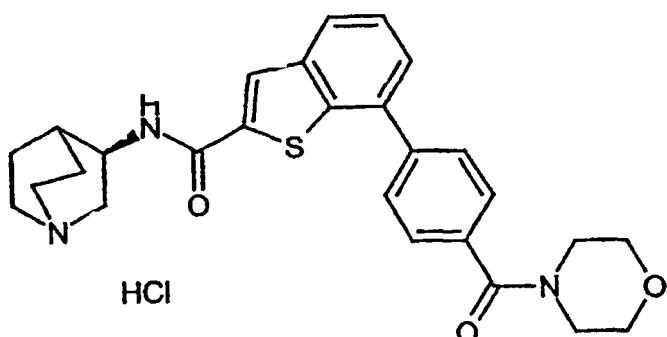
5 HPLC (procedimiento 1):  $T_R$  = 4,1 min.

EM (ESIpos): m/z = 432 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

Ejemplo 72

10 *Clorhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[4-(4-morfolinilcarbonil)-fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida*

15



20

25

30 Según las instrucciones generales de trabajo D, se hacen reaccionar 164,7 mg (0,49 mmol) de trifluorometanosulfonato de 4-(4-morfolinilcarbonil)fenilo (ejemplo 18A), 142,2 mg (0,56 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 119,1 mg (1,21 mmol) de acetato de potasio, 13,7 mg (0,02 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf), 150,0 mg (0,37 mmol) de clorhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A), 0,93 ml de disolución 2 M de carbonato de sodio y otros 13,7 mg (0,02 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf) en 2,5 ml de DMF. A continuación de una primera purificación mediante HPLC preparativa, se lleva a cabo una cromatografía en columna en gel de sílice (fase móvil: diclorometano-metanol-amoniaco 90:9:1). Después de secado a alto vacío, se obtienen 24,8 mg (13% d.t.) del compuesto del título.

35 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>):  $\delta$  = 8,22 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,90-3,26 (m, 14H), 2,38 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,96 (m, 1H).

40

HPLC (procedimiento 1):  $T_R$  = 3,8 min.

EM (ESIpos): m/z = 476 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

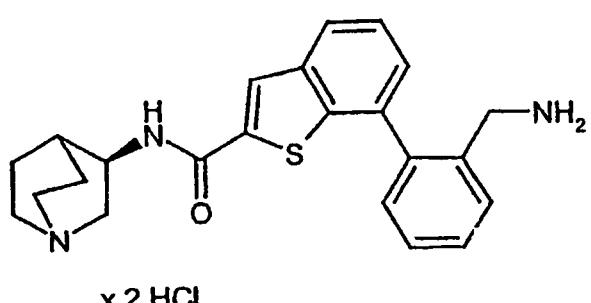
45 Ejemplo 73

*Diclorhidrato de 7-[2-(aminometil)fenil]-N-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzotiofeno-2-carboxamida*

50

55

60



55 Según las instrucciones generales de trabajo D, se hacen reaccionar 534,2 mg (1,87 mmol) de 2-bromobencilcarbamato de *terc*-butilo, 474,1 mg (1,87 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 397,0 mg (4,04 mmol) de acetato de potasio, 45,5 mg (0,06 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf), 500 mg (1,24 mmol) de clorhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A), 3,11 ml de disolución 2 M de carbonato de sodio y otros 45,5 mg (0,06 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf) en 6,0 ml de DMF. A continuación de la purificación mediante HPLC preparativa, se

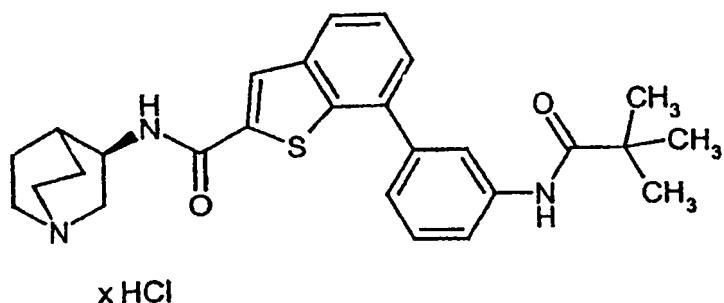
concentran las fracciones de producto combinadas, se suspenden en metanol, se mezclan con ácido clorhídrico 1 N y se agitan durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de la concentración y secado a alto vacío, se obtienen 121 mg (20% d.t.) del compuesto del título.

5 HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 3,6$  min.

EM (ESIpos):  $m/z = 392$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (base libre).

Ejemplo 74

10 *Clorhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-{3-[(2,2-dimetilpropanoil)-amino]fenil}-1-benzotiofeno-2-carboxamida*



Según las instrucciones generales de trabajo D, se hacen reaccionar 143,5 mg (0,56 mmol) de *N*-(3-bromofenil)-2,2-dimetilpropanamida, 142,2 mg (0,56 mmol) de bis(pinacolato)dibuto, 119,1 mg (1,21 mmol) de acetato de potasio, 30 13,7 mg (0,02 mmol) de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ , 150,0 mg (0,37 mmol) de clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A), 0,93 ml de disolución 2 M de carbonato de sodio y otros 13,7 mg (0,02 mmol) de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  en 2,0 ml de DMF. A continuación de una primera purificación mediante HPLC preparativa, se lleva a cabo una cromatografía en columna en gel de sílice (fase móvil: diclorometano-metanol-amoniaco 90:9:1). Después de secado a alto vacío, se obtienen 32,4 mg (17% d.t.) del compuesto del título.

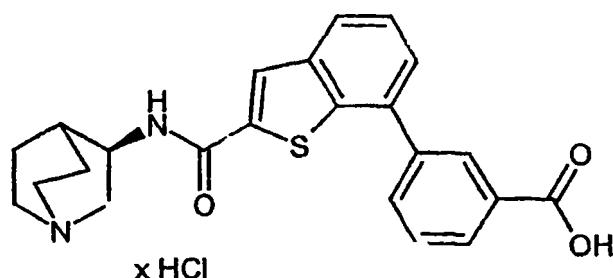
35 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>):  $\delta = 8,16$  (s, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,63-7,48 (m, 3H), 7,47 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,41-3,27 (m, 4H), 2,38 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,32 (s, 9H).

40 HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 4,3$  min.

EM (ESIpos):  $m/z = 462$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (base libre).

Ejemplo 75

45 *Clorhidrato del ácido 3-(2-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil)-1-benzotien-7-il)benzoico*



60 Se disponen 200 mg (0,50 mmol) de clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A) y 82,6 mg (0,50 mmol) de ácido 3-carboxifenilbórico en 1,5 ml de DMF. Después de la adición de 0,78 ml de disolución de carbonato de sodio 2 M y 20,3 mg (0,02 mmol) de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ , se calienta a 60°C. Después de 18 horas, se añaden otros 20,3 mg (0,02 mmol) de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  y se calienta durante otras 18 horas a 90°C. Después del enfriamiento, se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas y se purifica mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se mezclan con una mezcla 3:1 de acetonitrilo y ácido clorhídrico 1 N y se concentran de nuevo. Después de secado a alto vacío, se obtienen 103 mg (45% d.t.) del compuesto del título.

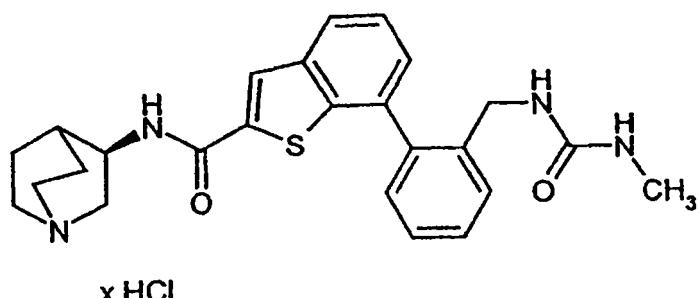
50 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 10,28 (s a, 1H), 9,13 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,08-7,95 (m, 3H), 7,71 (dd, 1H), 7,60 (m, 2H), 4,33 (m, 1H), 3,85-3,12 (m, 6H), 2,22 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,75 (m, 1H).

51 HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 3,9 min.

52 EM (ESIpos): m/z= 407 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

Ejemplo 76

- 53 10 Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[2-({[(metilamino)-carbonil]amino}metil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida



30

35 Se añaden 51,0  $\mu$ l (0,37 mmol) de trietilamina y 43,5  $\mu$ l (0,73 mmol) de metilisocianato a una suspensión de 85 mg (0,18 mmol) de diclorhidrato de 7-[2-(aminometil)fenil]-*N*-(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 73) en 1 ml de una mezcla 5:1 de THF y DMF. Después de 18 horas a temperatura ambiente, se concentra a vacío la mezcla de reacción y se purifica mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se mezclan con una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 1 N y se concentran de nuevo. Después de secado a alto vacío, se obtienen 65,5 mg (74% d.t.) del compuesto del título.

40

45 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>): δ= 8,18 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,58-7,44 (m, 3H), 7,43-7,29 (m, 3H), 4,43 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,41-3,27 (m, 4H), 2,62 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,94 (m, 1H).

50 HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 3,8 min.

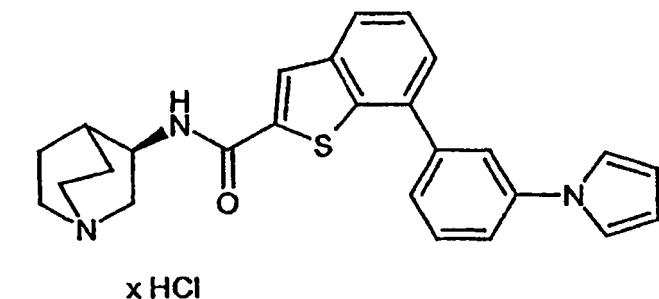
55 EM-CL (procedimiento 4): T<sub>R</sub>= 2,5 min.

60

65 EM (ESIpos): m/z 448 (M+H)<sup>+</sup> (base libre)

Ejemplo 77

- 66 15 Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-(1*H*-pirrol-1-il)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida



65

70 Según las instrucciones generales de trabajo D, se hacen reaccionar 124,4 mg (0,56 mmol) de 1-(3-bromofenil)-1*H*-pirrol, 142,2 mg (0,56 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 119,1 mg (1,21 mmol) de acetato de potasio, 13,7 mg (0,02 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf), 150,0 mg (0,37 mmol) de clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A), 0,93 ml de disolución 2 M de carbonato de sodio y otros 13,7 mg (0,02 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf) en 2,0 ml de DMF. Después de secado a alto vacío, se obtienen 86,9 mg (48% d.t.) del compuesto del título.

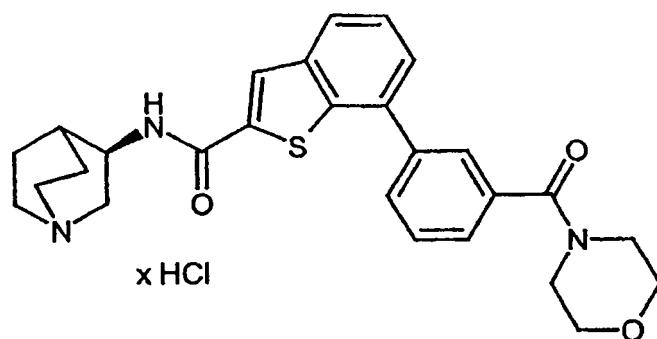
RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 9,92 (s a, 1H), 9,03 (d, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77-7,57 (m, 5H), 7,49 (m, 2H), 6,31 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,57-3,13 (m, 5H), 2,21 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,75 (m, 1H).

5 HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 4,5 min.

EM (ESIpos): m/z= 428 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

Ejemplo 78

10 *Clorhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-(4-morfolinilcarbonil)-fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida*



30 Se añaden 103 mg (0,27 mmol) de HATU y 70,8 μl (0,41 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina a una disolución de 50 g (0,11 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil)-1-benzotien-7-il) benzoico (ejemplo 75) y 19,7 μl (0,23 mmol) de morfolina en 0,5 ml de DMF a 0°C. Se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de purificación mediante HPLC preparativa, se concentran las fracciones de producto, se mezclan con una mezcla 3:1 de acetonitrilo y ácido clorhídrico 1 N y se concentran de nuevo. Después de secado a alto vacío, se obtienen 43 mg (74% d.t.) del compuesto del título.

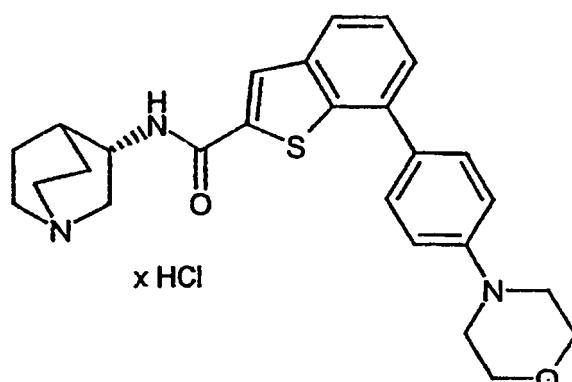
35 RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 10,66 (s a, 1H), 9,33 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,87-7,45 (m, 6H), 4,34 (m, 1H), 3,87-3,06 (m, 14H), 2,18 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,74 (m, 1H).

40 HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 3,8 min.

EM (ESIpos): m/z= 476 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

Ejemplo 79

45 *Clorhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[4-(4-morfolinil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida*



65 Se añaden 330,7 mg (0,87 mmol) de HATU y 112,4 mg (0,87 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina a una mezcla de 144,3 mg (0,72 mmol) de diclorhidrato de *S*-3-aminoquinuclidina y 300 mg (0,72 mmol) de ácido 7-[4-(4-morfolinil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxílico (ejemplo 20A) en 3 ml de DMF a 0°C. Después de 30 minutos, se añaden a 0°C otros 224,8 mg (1,74 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y se agita durante 19 horas a temperatura ambiente.

La disolución de reacción se mezcla con algo de agua y acetonitrilo y se purifica mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se purifican, se mezclan con una mezcla 3:1 de metanol y ácido clorhídrico 1 N y se concentran de nuevo. Después de secado a alto vacío, se obtienen 158 mg (45% d.t.) del compuesto del título.

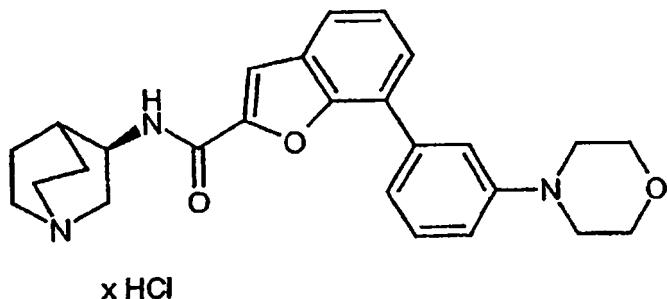
5 Los datos espectroscópicos coinciden con los del compuesto enantiomérico (ejemplo 19).

Ejemplo 80

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-(4-morfolinil)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida

10

15



20

25

30

35

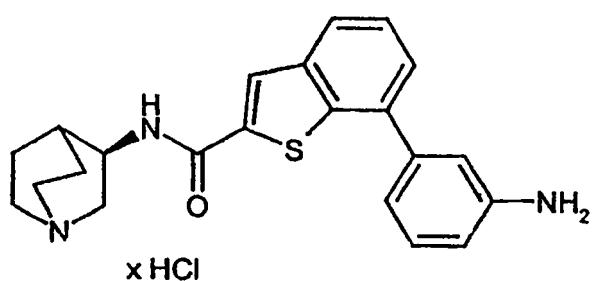
40 Ejemplo 81

Clorhidrato de 7-(3-aminofenil)-*N*-(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzotiofeno-2-carboxamida

45

50

55



60

65

Se disponen 200 mg (0,50 mmol) de clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A) y 68,2 mg (0,50 mmol) de ácido 3-aminofenilbórico en 1,5 ml de DMF. Después de la adición de 0,78 ml de disolución 2 M de carbonato de sodio y 20,3 mg (0,02 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf), se calienta durante 18 horas a 60°C. Después del enfriamiento, se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas y se purifica mediante separación con HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se mezclan con una mezcla 3:1 de acetonitrilo y ácido clorhídrico 1 N y se concentran de nuevo. Después de secado a alto vacío, se obtienen 201 mg (98% d.t.) del compuesto del título.

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 10,63 (s a, 1H), 9,33 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,76-7,58 (m, 4H), 7,55 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,19 (m, 3H), 2,19 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,73 (m, 1H),

HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 3,5$  min.

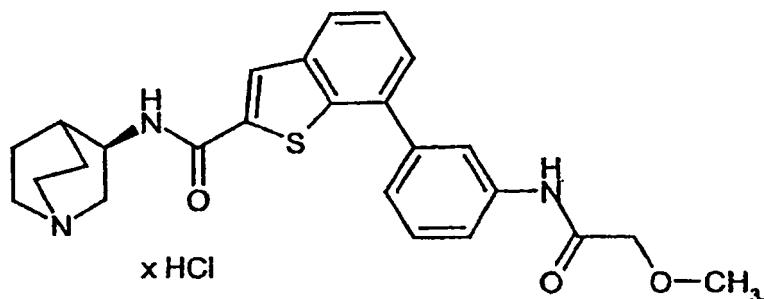
EM (ESIpos):  $m/z = 378$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (base libre).

5 Ejemplo 82

*Clorhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-{3-[(metoxiacetil)amino]fenil}-1-benzotiofeno-2-carboxamida*

10

15



20

25

30

Se añaden 96,4 mg (0,25 mmol) de HATU y 71,5  $\mu$ l (0,41 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina a una disolución de 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato de 7-(3-aminofenil)-*N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 81) y 18,5  $\mu$ l (0,24 mmol) de ácido metoxiacético en 0,5 ml de DMF a 0°C. Se agita posteriormente durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de purificación mediante HPLC preparativa, se concentran las fracciones de producto, se mezclan con una mezcla 3:1 de acetonitrilo y ácido clorhídrico 1 N y se concentran de nuevo. Despues de secado a alto vacío, se obtienen 7 mg (11% d.t.) del compuesto del título.

35

HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 4,0$  min.

EM (ESIpos):  $m/z = 450$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (base libre).

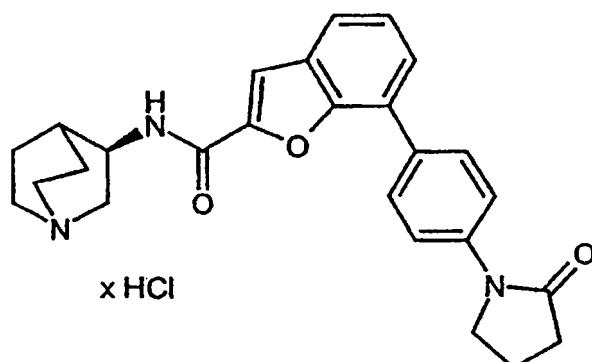
40 Ejemplo 83

*Clorhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-{4-(2-oxo-1-pirrolidinil)-fenil}-1-benzofurano-2-carboxamida*

45

50

55



60

65

Según las instrucciones generales de trabajo D, se hacen reaccionar 161,9 mg (0,67 mmol) de 1-(4-bromofenil)-2-pirrolidinona, 197,5 mg (0,78 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 165,4 mg (1,69 mmol) de acetato de potasio, 19,0 mg (0,03 mmol) de  $PdCl_2(dppf)$ , 200 mg (0,52 mmol) de clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il-7-bromo-1-benzofuran-2-carboxamida (ejemplo 30A), 1,30 ml de disolución 2 M de carbonato de sodio y otros 19,0 mg (0,03 mmol) de  $PdCl_2(dppf)$  en 2,5 ml de DMF. Despues de secado a alto vacío, se obtienen 166,6 mg (65% d.t.) del compuesto del título.

66

67

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 10,06$  (s a, 1H), 8,96 (d, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,83 (m, 3H), 7,78 (dd, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,43 (dd, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,00-3,75 (m, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,49-3,10 (m, 5H), 2,55 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,10 (m, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,75 (m, 1H).

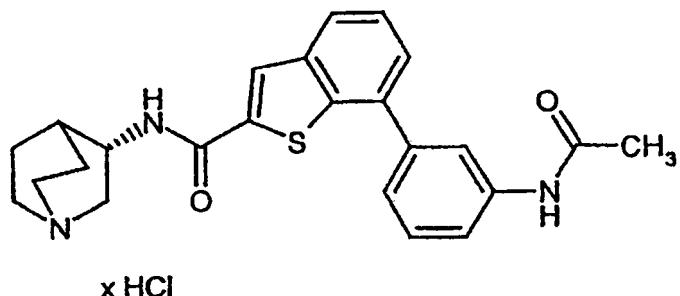
HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 4,0$  min.

EM (ESIpos):  $m/z = 430,5$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (base libre).

5 Ejemplo 84

*Clorhidrato de 7-[3-(acetilamino)fenil]-N-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzotiofeno-2-carboxamida*

10



20

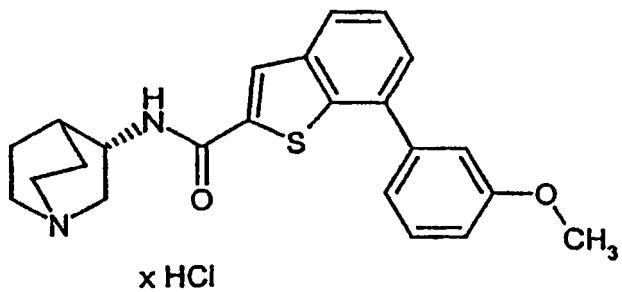
25 Se añaden 0,67 ml de disolución de carbonato de sodio 2 M y 18,3 mg (0,02 mmol) de  $PdCl_2(dppf)$  a una mezcla de 200 mg (0,45 mmol) de clorhidrato de  $N$ -(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 22A) y 80,2 mg (0,45 mmol) de ácido 3-(acetamido)fenilbórico en 2 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante 17 horas a 80°C. Se añaden otros 40,1 mg (0,22 mmol) de ácido 3-(acetamido)fenilbórico, 1,34 ml de lejía de sosa 1 N, así como 73,2 mg (0,09 mmol) de  $PdCl_2(dppf)$ , y se calienta otras 18 horas a 70°C. Después del enfriamiento, se filtra a través de tierra de diatomeas y se purifica mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se mezclan con una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 1 N y se concentran de nuevo. 30 Despues de secado a alto vacío, se obtienen 124,5 mg (59% d.t.) del compuesto del título.

Los datos espectroscópicos coinciden con el compuesto enantiomérico (ejemplo 51).

Ejemplo 85

35 *Clorhidrato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(3-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxamida*

40



45

50 Se añaden 0,67 ml de disolución acuosa 2 M de carbonato de sodio y 18,3 mg (0,02 mmol) de  $PdCl_2(dppf)$  a una mezcla de 200 mg (0,45 mmol) de clorhidrato de  $N$ -(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 22A) y 68,1 mg (0,45 mmol) de ácido 3-metoxifenilbórico en 2 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante 17 horas a 80°C, se filtra a través de tierra de diatomeas y se concentra hasta sequedad. A continuación de una purificación mediante HPLC preparativa, se lleva a cabo una cromatografía en columna en gel de sílice (fase móvil: diclorometano-metanol-amoniaco 90:9:1). Las fracciones de producto se concentran, se suspenden en una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 2 N y se concentran de nuevo. Despues de secado a alto vacío, se obtienen 97,7 mg (48% d.t.) del compuesto del título.

60 RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 10,25$  (s a, 1H), 9,11 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,63 (m, 1H), 3,49-3,10 (m, 5H), 2,20 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,74 (m, 1H).

65 Los datos analíticos coinciden con los del compuesto enantiomérico (ejemplo 17).

## Ejemplo 86

Clorhidrato del ácido 4-{[(3R)-1-azabicielo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}-1-benzofuran-7-ilbenzoico

5

10

15

20

25

30

35

## Ejemplo 87

40

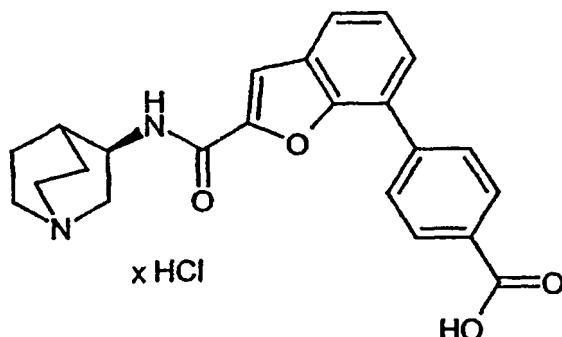
45

50

55

60

65



Se disponen 150 mg (0,43 mmol) de clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabicielo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofuran-2-carboxamida (ejemplo 30A) y 71,3 mg (0,43 mmol) de ácido 4-carboxifenilbórico en 1,5 ml de DMF. Después de la adición de 0,64 ml de disolución 2 M de carbonato de sodio y 17,5 mg (0,02 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf), se calienta durante 18 horas a 80°C. Después del enfriamiento, se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas, se concentra el filtrado y se reparte entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se lava con acetato de etilo y se concentra a continuación. El producto en bruto se purifica mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se combinan, se concentran, se mezclan con una mezcla 3:1 de acetonitrilo y ácido clorhídrico 1 N y se concentran de nuevo. El producto en bruto se agita con acetonitrilo. Después de la separación por filtración con succión del sedimento, así como el secado a alto vacío, se obtienen 37 mg (20% d.t.) del compuesto del título.

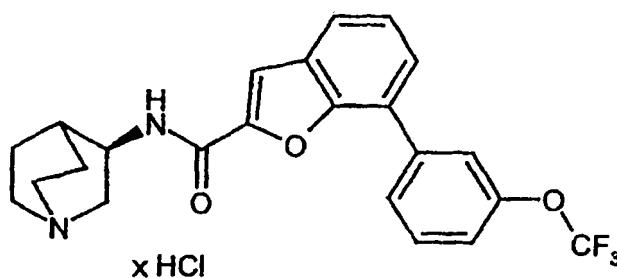
RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 10,37 (s a, 1H), 9,15 (d, 1H), 8,08 (m, 4H), 7,93 (s, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,77-3,32 (m, 3H), 3,32 (m, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,76 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 3,9 min.

EM (ESIpos): m/z= 391 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

## Ejemplo 87

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabicielo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1-benzofuran-2-carboxamida



Se disponen 200 mg (0,52 mmol) de clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabicielo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofuran-2-carboxamida (ejemplo 30A) y 106,8 mg (0,52 mmol) de ácido 3-(trifluorometoxi)fenilbórico en 2,0 ml de DMF. Después de la adición de 0,78 ml de disolución de carbonato de sodio 2 M y 21,2 mg (0,03 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf), se calienta durante 17 horas a 70°C. Después del enfriamiento, se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas y se purifica mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se combinan, se concentran, se mezclan con una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 1 N y se concentran de nuevo. Después de secado a alto vacío, se obtienen 48,8 mg (20% d.t.) del compuesto del título.

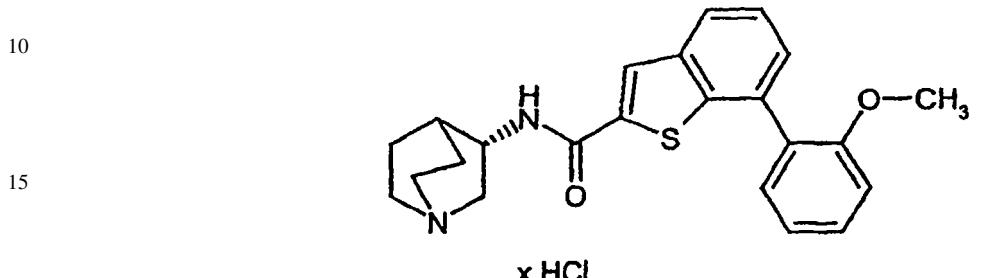
RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 10,18 (s a, 1H), 9,00 (d, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 4,34 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,23 (m, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,76 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 4,5$  min.

EM (ESIpos):  $m/z = 431$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (base libre).

5 Ejemplo 88

*Clorhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(2-metoxifenil)-1-benzotiofeno-2-carboxamida*



20 Se añaden 0,67 ml de disolución de carbonato de sodio 2 M y 18,3 mg (0,02 mmol) de  $PdCl_2$ (dppf) a una mezcla de 200 mg (0,45 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 22A) y 68,1 mg (0,45 mmol) de ácido 2-metoxifenilbórico en 2 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante 17 horas a 70°C, después del enfriamiento se filtra a través de tierra de diatomeas y se purifica mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se suspenden en una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 1 N y se concentran de nuevo. Después de secado a alto vacío, se obtienen 112 mg (58% d.t.) del compuesto del título.

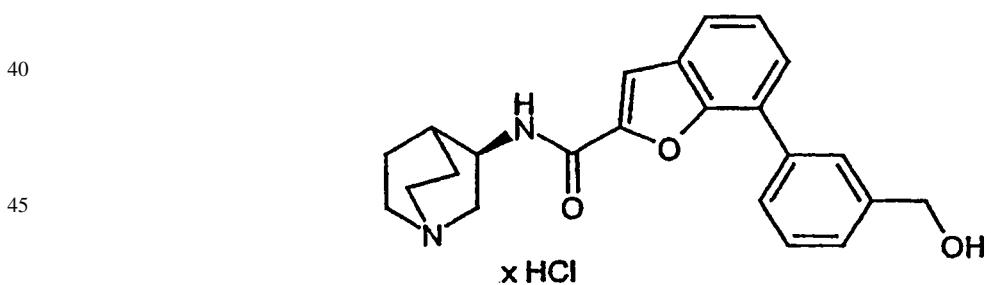
25

30 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 10,38$  (s a, 1H), 9,07 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,62 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,19 (m, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,73 (m, 1H).

Los datos analíticos restantes coinciden con los del compuesto enantiomérico (ejemplo 18).

Ejemplo 89

35 *Clorhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-(hidroximetil)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida*



50 Se disponen 150 mg (0,43 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 30A) y 65,3 mg (0,43 mmol) de ácido 3-(hidroximetil)fenilbórico en 1,5 ml de DMF. Después de la adición de 0,64 ml de disolución 2 M de carbonato de sodio y 17,5 mg (0,02 mmol) de  $PdCl_2$ (dppf), se calienta durante 18 horas a 60°C. Se añaden otros 17,5 mg (0,02 mmol) de  $PdCl_2$ (dppf) y se agita otras 18 horas a 90°C. 55 Despues del enfriamiento, se filtra la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas. A continuación de una primera purificación mediante HPLC preparativa, se lleva a cabo una cromatografía en columna en gel de sílice (fase móvil: diclorometano-metanol-amoniaco 90:9:1). Las fracciones de producto se combinan, se concentran, se mezclan con una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se concentran de nuevo. Después de secado a alto vacío, se obtienen 45 mg (24%) del compuesto del título.

60 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>):  $\delta = 7,98$  (m, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,52 (dd, 1H), 7,42 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,51 (m, 1H), 3,87-3,26 (m, 6H), 2,39 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,95 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 3,9$  min.

65 EM (ESIpos):  $m/z = 377$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (base libre).

## Ejemplo 90

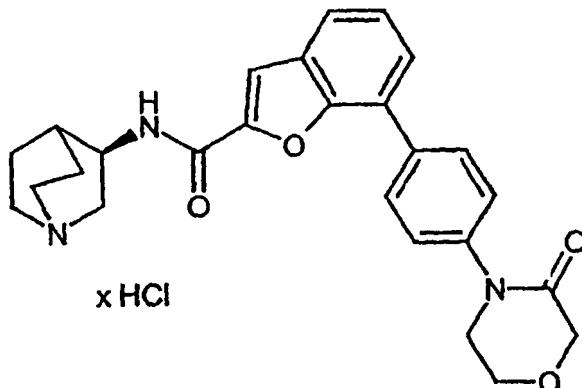
Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabici clo[2.2.2]oct-3-il]-7-[4-(3-oxo-4-morfolinil)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida

5

10

15

20



Según las instrucciones generales de trabajo D, se hacen reaccionar 205,4 mg (0,70 mmol) de 4-(4-bromofenil)-3-morfolinona (ejemplo 16A), 204,4 mg (0,81 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 171,2 mg (1,74 mmol) de acetato de potasio, 19,6 mg (0,03 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf), 207 mg (0,54 mmol) de clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabici clo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 30A), 1,34 ml de disolución 2 M de carbonato de sodio y otros 19,6 mg (0,03 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf) en 2 ml de DMF. Después de secado a alto vacío, se obtienen 233 mg (85% d.t.) del compuesto del título.

30 RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 10,32 (s a, 1H), 9,07 (d, 1H), 7,95 (m, 3H), 7,80 (dd, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,21 (m, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,74 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 4,5 min.

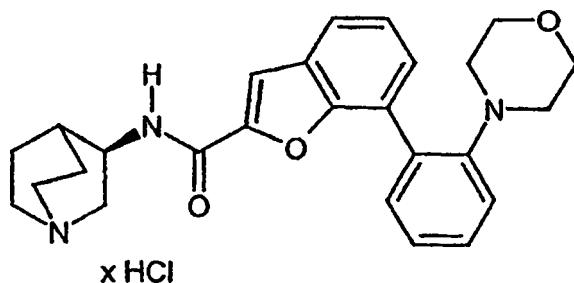
35 EM (ESIpos): m/z= 446 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

## Ejemplo 91

40 Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabici clo[2.2.2]oct-3-il]-7-[2-(4-morfolinil)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida

45

50



Según las instrucciones generales de trabajo D, se hacen reaccionar 225 mg (0,93 mmol) de trifluorometanosulfonato de 2-(4-morfolinil)fenilo (ejemplo 32A), 272 mg (1,07 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 228 mg (2,33 mmol) de acetato de potasio, 26 mg (0,04 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf), 250 mg (0,72 mmol) de *N*-(3*R*)-1-azabici clo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 30A), 1,8 ml de disolución 2 M de carbonato de sodio y otros 26 mg (0,04 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf) en 2 ml de DMF. Después de secado a alto vacío, se obtienen 82 mg (24% d.t.) del compuesto del título.

60 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 9,76 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,46-7,37 (m, 3H), 7,23-7,14 (m, 2H), 4,33 (m, 1H), 3,83-3,04 (m, 6H), 3,55 (s, 4H), 2,68 (s, 4H), 2,16 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,95-1,84 (m, 2H), 1,79-1,67 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 4,1 min.

65 EM (ESIpos): m/z= 432 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

## Ejemplo 92

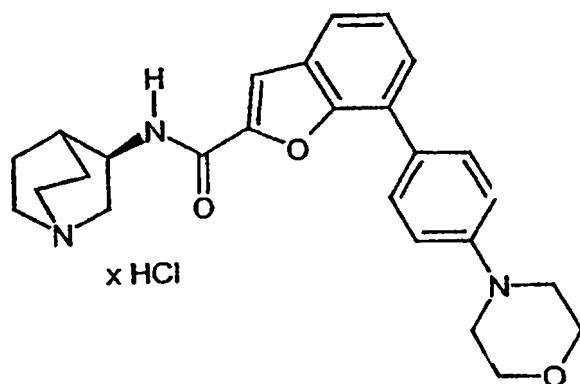
Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[4-(4-morfolinil)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida

5

10

15

20



Se añaden 444 mg (2,15 mmol) de ácido 4-(4-morfolinil)fenilbórico y 4,3 ml de lejía de sosa 1 N a una mezcla de 500 mg (0,143 mmol) de clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 30A) y 105 mg (0,14 mmol) de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  en 5 ml de DMF. Se calienta la mezcla de reacción durante toda la noche a 100°C. El disolvente se separa a presión reducida, y el producto en bruto se suspende en metanol y se filtra a través de tierra de diatomeas. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se disuelven en metanol y se mezclan con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Después de secado a alto vacío, se obtienen 393 mg (59% d.t.) del compuesto del título.

30 RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 10,45 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,75-7,55 (m, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,18 (d, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,80 (m, 4H), 3,75-3,00 (m, 6H), 3,20 (m, 4H), 2,30-2,02 (m, 2H), 2,00-1,62 (m, 3H).

35 HPLC (procedimiento 1):  $T_R$  = 3,79 min.

36 EM (ESIpos):  $m/z$  = 432 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

## Ejemplo 93

40

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-[4-(4-morfolinil)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida

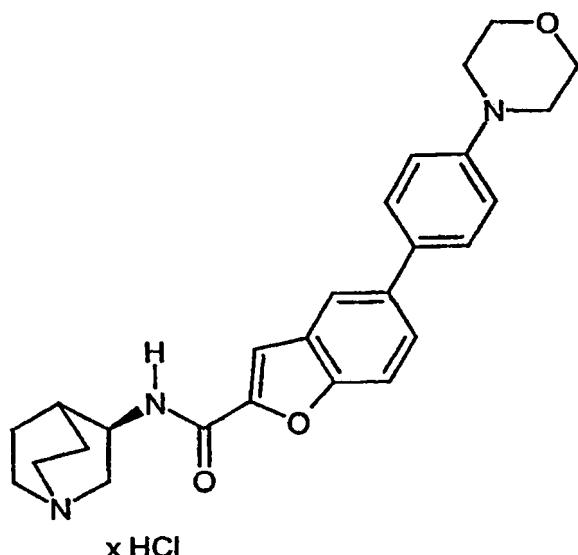
45

50

55

60

65



Se añaden 177 mg (0,86 mmol) de ácido 4-(4-morfolinil)fenilbórico y 2,15 ml de lejía de sosa 1 N a una mezcla de 250 mg (0,72 mmol) de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 3A) y 52 mg (0,07 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf) en 3 ml de DMF. Se calienta la mezcla de reacción durante toda la noche a 90°C. El disolvente se separa a presión reducida y el producto en bruto se suspende en metanol y se filtra a través de tierra 5 diatomeas. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se disuelven en acetonitrilo/agua y se mezclan con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Después de secado a alto vacío, se obtienen 23 mg (7% d.t.) del compuesto del título.

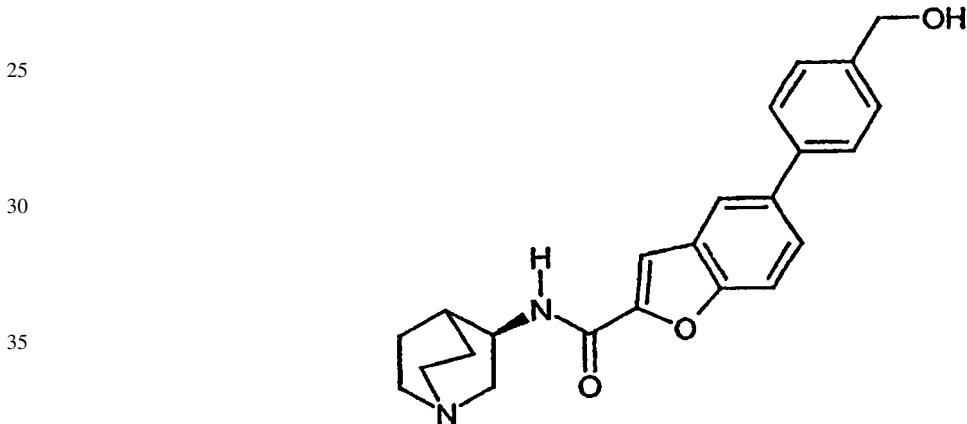
10 RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 10,40 (s, 1H), 9,15 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,76-7,68 (m, 2H), 7,67-7,58 (m, 2H), 7,20-7,10 (d, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,80 (m, 4H), 3,75-3,30 (m, 6H), 3,20 (m, 4H), 2,30-2,02 (m, 2H), 2,00-1,62 (m, 3H).

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 3,52 min.

15 EM (ESIpos): m/z= 432 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

Ejemplo 94

20 *N*-(3*R*)-1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-[4-(hidroximetil)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida



Se añaden 110 mg (0,73 mmol) de ácido 4-(hidroximetil)fenilbórico y 1,46 ml de lejía de sosa 1 N a una mezcla de 170 mg (0,49 mmol) de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 3A) y 35 mg (0,05 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf) en 2 ml de DMF. Se calienta la mezcla de reacción durante toda la noche a 85°C. El disolvente se separa a presión reducida. Después de la adición de una mezcla de lejía de sosa 1 N y acetato de etilo al residuo, se extrae la fase acuosa otra vez con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan dos veces con lejía de sosa 1 N y disolución saturada de cloruro de sodio cada vez, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida en rotavapor. El producto en bruto se suspende en metanol y se agita junto con intercambiador iónico ácido (Dowex® WX2-200) durante unos 20 minutos. El intercambiador iónico cargado se lava 3 veces con 30 ml de metanol cada vez, después con DMF, de nuevo con metanol, con diclorometano, de nuevo con metanol, con agua y finalmente de nuevo con metanol. El producto se eluye con metanol-triethylamina 95:5. El disolvente se separa a presión reducida en rotavapor. Se aíslan 148 mg (80% d.t.) del compuesto del título.

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 7,85 (s, 1H), 7,70-7,35 (m, 7H), 6,77 (d, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,28-4,12 (m, 1H), 3,56-3,38 (m, 1H), 3,04-2,78 (m, 4H), 2,75-2,59 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,93-1,66 (m, 3H), 1,66-1,50 (m, 1H).

55 HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 3,65 min.

EM (ESIpos): m/z= 377 (M+H)<sup>+</sup>.

60

65

## Ejemplo 95

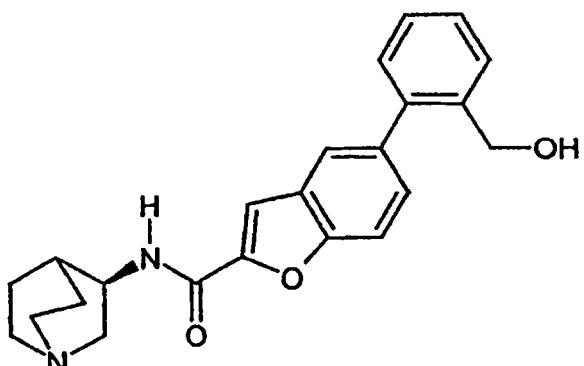
N-[(3R)-1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-[2-(hidroximetil)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida

5

10

15

20



Se añaden 110 mg (0,73 mmol) de ácido 2-(hidroximetil)fenilbórico y 1,46 ml de lejía de sosa 1 N a una mezcla de 170 mg (0,49 mmol) de *N*-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 3A) y 35 mg (0,05 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf) en 2 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante toda la noche a 85°C. El disolvente se separa a presión reducida. Despues de la adición de una mezcla de lejía de sosa 1 N y acetato de etilo al residuo, se extrae la fase acuosa de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan dos veces con lejía de sosa 1 N y disolución saturada de cloruro de sodio cada vez, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida en rotavapor. El producto en bruto se suspende en metanol y se agita junto con intercambiador iónico ácido (Dowex® WX2-200) durante unos 20 minutos. El intercambiador iónico cargado se lava tres veces con 30 ml de metanol cada vez, después con DMF, de nuevo con metanol, con diclorometano, de nuevo con metanol, con agua y finalmente de nuevo con metanol. El producto se eluye con metanol-trietilamina 95:5. El disolvente se separa a presión reducida en rotavapor. Se aíslan 140 mg (76% d.t.) del compuesto del título.

35 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ= 7,70-7,25 (m, 8H), 6,75 (d, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,28-4,12 (m, 1H), 3,56-3,38 (m, 1H), 3,04-2,78 (m, 4H), 2,75-2,59 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,93-1,66 (m, 3H), 1,66-1,50 (m, 1H).

36 HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 3,76 min.

40 EM (ESIpos): m/z= 377 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 96

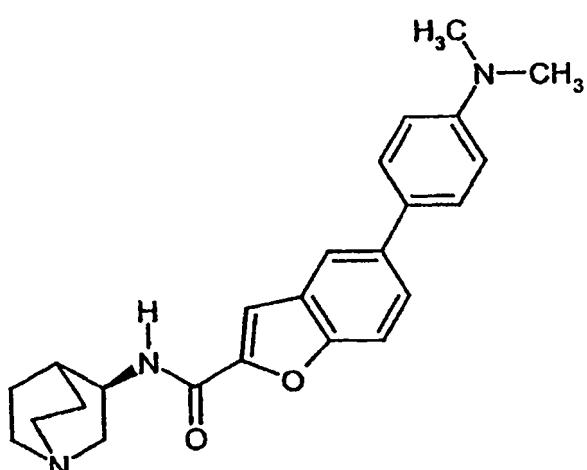
45 N-[(3R)-1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-[4-(dimetilamino)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida

50

55

60

65



# ES 2 276 072 T3

Se añaden 120 mg (0,73 mmol) de ácido 4-(dimetilamino)fenilbórico y 1,46 ml de lejía de sosa 1 N a una mezcla de 170 mg (0,49 mmol) de *N*-(*3R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 3A) y 35 mg (0,05 mmol) de  $PdCl_2(dppf)$  en 2 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante toda la noche a 85°C. El disolvente se separa a presión reducida. Despues de la adición de una mezcla de lejía de sosa 1 N y acetato de etilo al residuo, se extrae la fase acuosa de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan dos veces con lejía de sosa 1 N y disolución saturada de cloruro de sodio cada vez, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida en rotavapor. El producto en bruto se suspende en metanol y se agita junto con intercambiador iónico ácido (Dowex® WX2-200) durante unos 20 mintos. El intercambiador iónico cargado se lava tres veces con 30 ml de metanol cada vez, despues con DMF, de nuevo con díclorometano, de nuevo con metanol, con agua y finalmente de nuevo con metanol. El producto se eluye con metanol-triethylamina 95:5. El disolvente se separa a presión reducida en rotavapor. Se aíslan 138 mg (73% d.t.) del compuesto del título.

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7,78 (d, 1H), 7,70-7,39 (m, 4H), 6,88-6,75 (m, 3H), 4,28-4,12 (m, 1H), 3,56-3,38 (m, 1H), 3,04-2,78 (m, 4H), 3,00 (s, 6H), 2,75-2,59 (m, 1H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,93-1,66 (m, 3H), 1,66-1,50 (m, 1H).

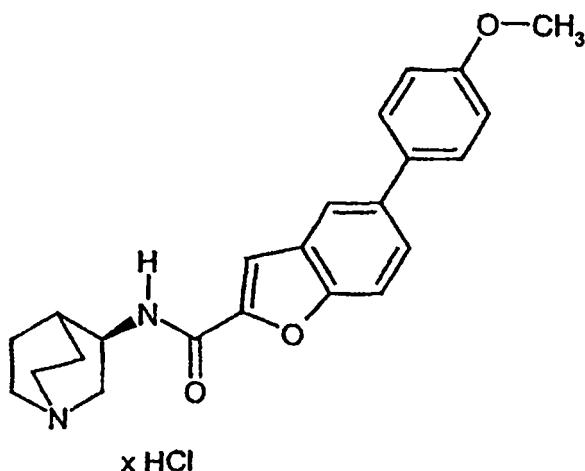
HPLC (procedimiento 1):  $T_R$  = 3,36 min.

EM (ESIpos):  $m/z$  = 390 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Ejemplo 97

*Clorhidrato de *N*-(*3R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-[4-(metoxi)fenil]-1-benzo-furano-2-carboxamida*

25



30

35

40

45 Se añaden 130 mg (0,86 mmol) de ácido 4-(metoxi)fenilbórico y 2,15 ml de lejía de sosa 1 N a una mezcla de 250 mg (0,72 mmol) de *N*-(*3R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 3A) y 52 mg (0,07 mmol) de  $PdCl_2(dppf)$  en 3 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante toda la noche a 90°C. El disolvente se separa a presión reducida y el producto en bruto se suspende en metanol y se filtra a través de tierra de diatomeas. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se mezclan con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Despues de secado a alto vacío, se obtienen 127 mg (39% d.t.) del compuesto del título.

50 RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  = 9,90 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,75-7,60 (m, 4H), 7,10-7,02 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,85 (m, 3H), 3,75-3,00 (m, 6H), 3,20 (m, 4H), 2,30-2,02 (m, 2H), 2,00-1,62 (m, 3H).

55 HPLC (procedimiento 1):  $T_R$  = 4,15 min.

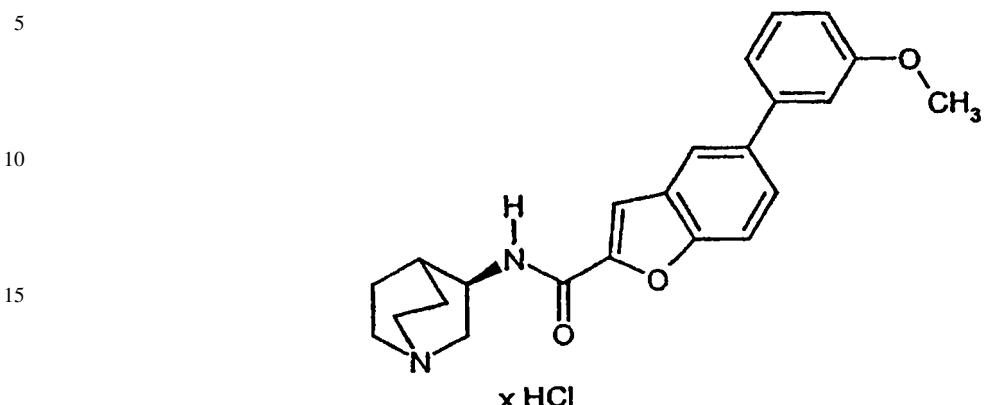
EM (ESIpos):  $m/z$  = 377 ( $M+H$ )<sup>+</sup> (base libre).

60

65

## Ejemplo 98

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-[3-(metoxi)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida



Se añaden 130 mg (0,86 mmol) de ácido 3-(metoxi)fenilbórico y 2,15 ml de lejía de sosa 1 N a una mezcla de 250 mg (0,72 mmol) de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 3A) y 52 mg (0,07 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf) en 3 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante toda la noche a 90°C. El disolvente se separa a presión reducida, se suspende el producto en bruto en metanol y se filtra a través de tierra de diatomeas. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se mezclan con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Despues de secado a alto vacío, se obtienen 208 mg (63% d.t.) del compuesto del título.

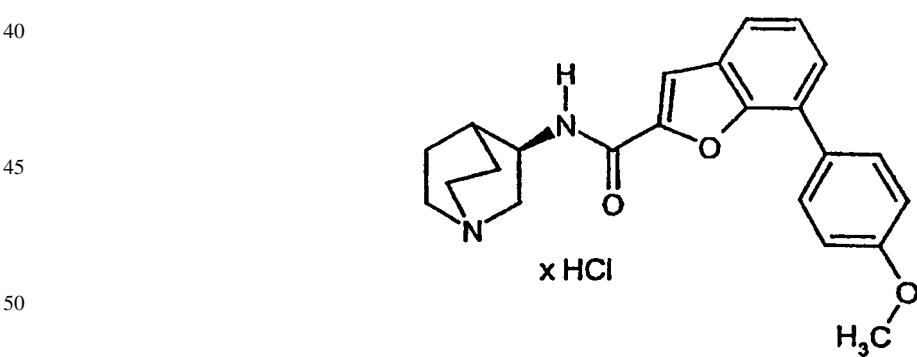
RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 10,0 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,80-7,65 (m, 3H), 7,42-7,18 (m, 3H), 6,93 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,75-3,00 (m, 6H), 3,20 (m, 4H), 2,30-2,02 (m, 2H), 2,00-1,62 (m, 3H).

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 4,19 min.

EM (ESIpos): m/z= 377 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

## Ejemplo 99

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[4-(metoxi)fenil]-1-benzofuran-2-carboxamida



Se añaden 130 mg (0,86 mmol) de ácido 4-(metoxi)fenilbórico y 2,58 ml de lejía de sosa 1 N a una mezcla de 300 mg (0,86 mmol) de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 30A) y 63 mg (0,09 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf) en 4 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante toda la noche a 95°C. El disolvente se separa a presión reducida, el producto en bruto se suspende en metanol y se filtra a través de tierra de diatomeas. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se mezclan con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Despues de secado a alto vacío, se obtienen 165 mg (47% d.t.) del compuesto del título.

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 10,4 (s, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,90-7,82 (m, 3H), 7,75 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,15-7,05 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,48-3,30 (m, 2H), 3,25-3,10 (m, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 4,18 min.

EM (ESIpos): m/z= 377 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

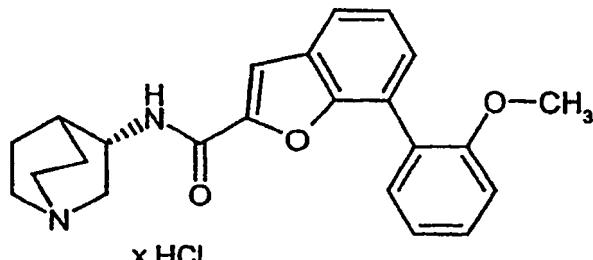
## Ejemplo 100

Clorhidrato de *N*-(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(2-metoxifenil)-1-benzofurano-2-carboxamida

5

10

15



Se añaden 3,4 g (8,95 mmol) de HATU y 2,34 ml (13,42 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina a una mezcla de 890 mg (4,47 mmol) de diclorhidrato de *S*-3-aminoquinuclidina y 1000 mg (3,73 mmol) de ácido 7-(2-metoxifenil)-1-benzofurano-1-carboxílico (ejemplo 21A) en 10 ml de DMF a 0°C. Después de 18 horas de agitación a temperatura ambiente, se purifica la disolución de reacción mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se mezclan con 5 ml de ácido clorhídrico 1 N y se concentran de nuevo. Después de secado a alto vacío, se obtienen 209 mg (13,6% d.t.) del compuesto del título.

Los datos analíticos coinciden con los del compuesto enantiomérico (ejemplo 102).

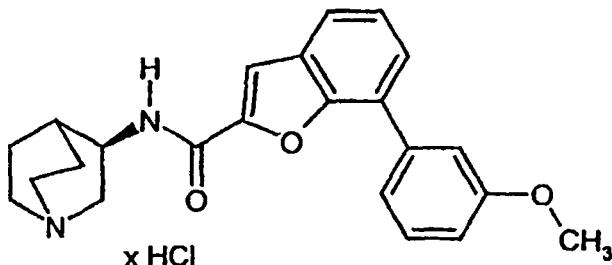
25

## Ejemplo 101

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-(metoxifenil)]-1-benzofurano-2-carboxamida

35

40



Se añaden 98 mg (0,64 mmol) de ácido 3-(metoxi)fenilbórico y 1,29 ml de lejía de sosa 1 N a una mezcla de 150 mg (0,43 mmol) de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 30A) y 31 mg (0,04 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf) en 2 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante toda la noche a 90°C. El disolvente se separa a presión reducida y el producto en bruto se suspende en metanol y se filtra a través de tierra de diatomeas. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida y el residuo se cristaliza con un poco de isopropanol. Después de secado a alto vacío, se obtienen 159 mg (85% d.t.) del compuesto del título.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 10,05 (s, 1H), 8,95 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,50-7,40 (m, 4H), 7,00 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,48-3,30 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 1H).

55

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub> = 4,21 min.

60

EM (ESIpos): m/z= 377 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

65

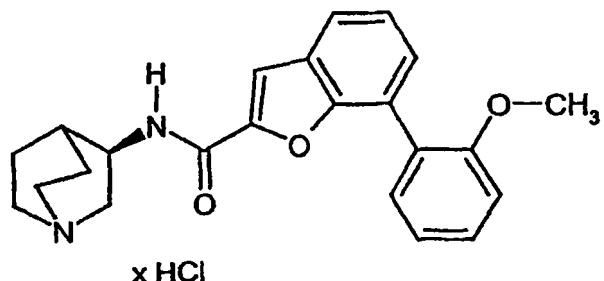
## Ejemplo 102

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[2-(metoxi)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida

5

10

15



## Procedimiento a)

20 Se añaden 98 mg (0,64 mmol) de ácido 2-(metoxi)fenilbórico y 1,29 ml de lejía de sosa 1 N a una mezcla de 150 mg (0,43 mmol) de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 30A) y 31 mg (0,04 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf) en 2 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante toda la noche a 85°C. El disolvente se separa a presión reducida, el producto en bruto se suspende en metanol y se filtra a través de tierra de diatomeas. La purificación adicional se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida y el residuo se cristaliza con un poco de isopropanol. Después de secado a alto vacío, se obtienen 100 mg (62% d.t.) del compuesto del título.

25 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 10,08 (s, 1H), 8,91 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84-7,74 (m, 2H), 7,53-7,33 (m, 3H), 7,25-7,00 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,48-3,30 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 3H), 2,25 (m, 1H), 30 2,18-2,05 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 4,16 min.

35 EM (ESIpos): m/z= 377 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

## Procedimiento b)

30 Se añaden 2,51 g (13,1 mmol) de EDC, 1,77 g (13,1 mmol) de HOBr y 5,47 ml (39,2 mmol) de trietilamina a una disolución de 2,92 g (10,9 mmol) de ácido 7-(2-metoxifenil)-1-benzofurano-2-carboxílico (ejemplo 21A) y 2,17 g (10,9 mmol) de diclorhidrato de (*R*)-3-aminoquinuclidina en 35 ml de DMF a 0°C. Despues de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, se añaden otros 434 mg (2,2 mmol) de diclorhidrato de (*R*)-3-aminoquinuclidina, así como 418 mg (2,2 mmol) de EDC. Despues de 2 horas a 55°C, se concentra la disolución de reacción y el residuo se reparte entre 200 ml de cada uno de acetato de etilo y lejía de sosa 2 N. Las fases acuosas combinadas se vuelven a extraer con 250 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se concentran, se mezcla el residuo con una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 1 N, se concentra de nuevo y se seca a alto vacío. Despues de la cristalización del residuo con 10 ml de una mezcla 10:1 de isopropanol y etanol, se obtienen 2,73 g (60,5% d.t.) del compuesto del título.

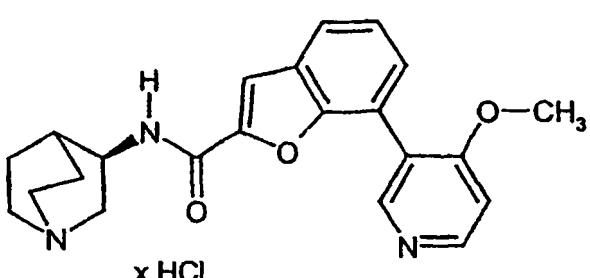
## Ejemplo 103

50 Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[4-(metoxi)-3-piridinil]-1-benzofurano-2-carboxamida

55

60

65



Se añaden 98 mg (0,64 mmol) de ácido 4-metoxi-3-piridinilbórico y 0,86 ml de lejía de sosa 1 N a una mezcla de 100 mg (0,29 mmol) de *N*-(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 30A) y 21 mg (0,03 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf) en 2 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante toda la noche a

# ES 2 276 072 T3

85°C. El disolvente se separa a presión reducida y el producto en bruto se suspende en metanol y se filtra a través de tierra de diatomeas. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se mezclan con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Después de secado a alto vacío, se obtienen 58 mg (49% d.t.) del compuesto del título.

5

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 10,55 (s, 1H), 9,20 (d, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,95 (d, 1H), 7,96-7,89 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,65-3,15 (m, 6H), 2,20 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 1H).

10 HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 3,35 min.

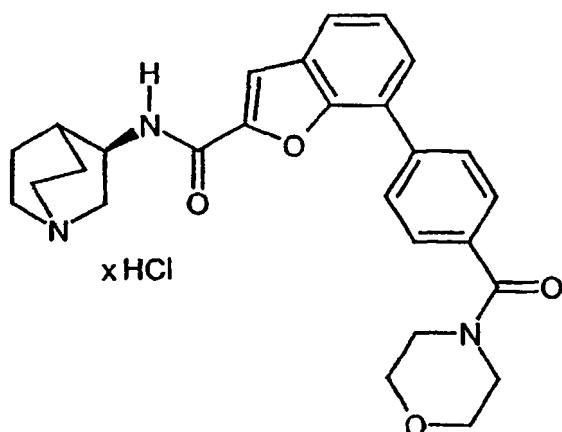
EM (ESIpos): m/z= 378 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

Ejemplo 104

15

Clorhidrato de *N*-(*3R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[4-(4-morfolinilcarbonil)-fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida

20



25

30

35

Según las instrucciones generales de trabajo D, se hacen reaccionar 631 mg (1,43 mmol) de trifluorometanosulfonato de 4-(4-morfolinilcarbonil)fenilo (ejemplo 18A), 545 mg (2,15 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 456 mg (4,65 mmol) de acetato de potasio, 52 mg (0,07 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf), 500 mg (1,43 mmol) de *N*-(*3R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 30A), 3,6 ml de disolución 2 M de carbonato de sodio y otros 52 mg (0,07 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf) en 8 ml de DMF. Después de secado a alto vacío, se obtienen 455 mg (61% d.t.) del compuesto del título.

40

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 10,45 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,02-7,92 (m, 3H), 7,78 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,45 (t, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,75-3,35 (m, 11H), 3,25-3,15 (m, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 1H).

45

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 3,79 min.

50

EM (ESIpos): m/z= 460 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

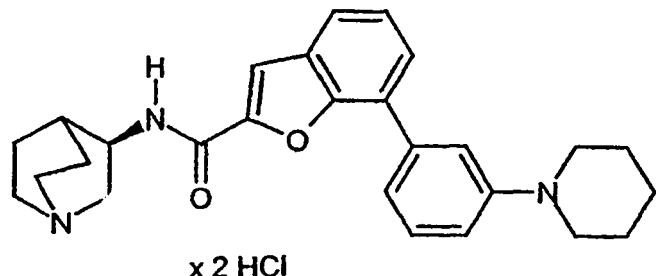
Ejemplo 105

55

Diclorhidrato de *N*-(*3R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-(1-piperidinil)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida

60

65



Se añaden 311 mg (1,29 mmol) de ácido 3-(1-piperidinil)fenilbórico y 3,44 ml de lejía de sosa a una mezcla de 300 mg (0,86 mmol) de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 30A) y 63 mg (0,09 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf) en 4 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante toda la noche a 95°C. El disolvente se separa a presión reducida, el producto en bruto se suspende en metanol y se filtra a través de tierra de diatomeas. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Después de secado a alto vacío, se obtienen 164 mg (41% d.t.) del compuesto del título.

10 RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 10,55 (s, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,95-7,63 (m, 7H), 7,45 (t, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,13-3,40 (m, 7H), 3,35-3,10 (m, 3H), 2,15-1,50 (m, 11H).

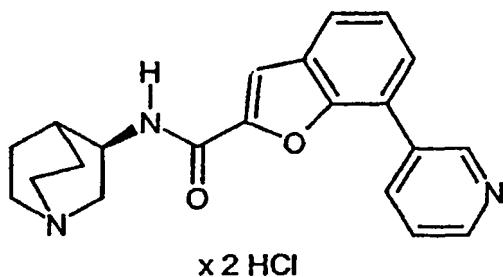
HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 3,72 min.

15 EM (ESIpos): m/z= 430 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

Ejemplo 106

*Diclorhidrato de N-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(3-piridinil)-1-benzofurano-2-carboxamida*

20



35 Se añaden 70 mg (0,57 mmol) de ácido 3-piridinbórico y 0,86 ml de lejía de sosa 1 N a una mezcla de 100 mg (0,86 mmol) de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 30A) y 63 mg (0,09 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf) en 4 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante toda la noche a 95°C. El disolvente se separa a presión reducida, el producto en bruto se suspende en metanol y se filtra a través de tierra de diatomeas. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Después de secado a alto vacío, se obtienen 49 mg (45% d.t.) del compuesto del título.

40

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 10,55 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,30 (d, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,94-8,80 (m, 2H), 8,07-7,80 (m, 4H), 7,55 (t, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,65-3,15 (m, 6H), 2,20 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 1H).

45

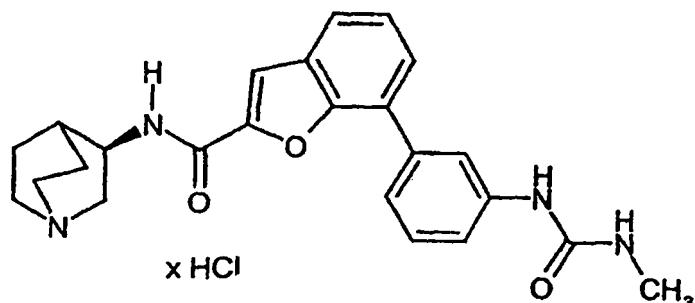
HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 3,27 min.

EM (ESIpos): m/z= 348 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

50 Ejemplo 107

*Clorhidrato de N-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(3-[(metilamino)carbonil]-amino)fenil)-1-benzofurano-2-carboxamida*

55



# ES 2 276 072 T3

Se calientan a 40°C durante toda la noche 63 mg (0,18 mmol) de 7-(3-aminofenil)-N-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 114), 40 mg (0,70 mmol) de metilisocianato y 0,12 ml (0,88 mmol) de trietilamina en 3 ml de THF/DMF (1:1). Se añaden otros 40 mg (0,70 mmol) de metilisocianato y una cantidad catalítica de DMAP, y se calienta durante toda la noche a 50°C. Después del enfriamiento, se mezcla con agua, se filtra y se separa el disolvente a presión reducida. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Despues de secado a alto vacío, se obtienen 18 mg (23% d.t.) del compuesto del título.

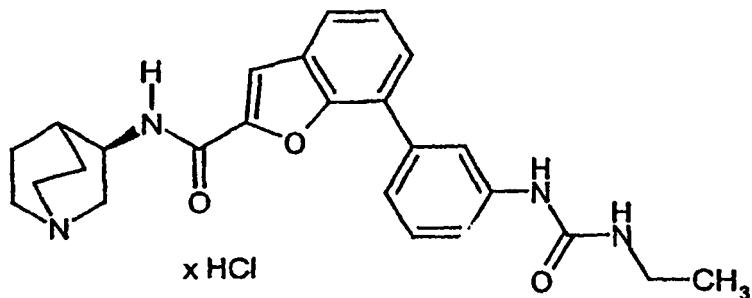
10 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 9,98 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,38 (s, 2H), 6,20 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,75-3,63 (m, 1H), 3,60-3,15 (m, 5H), 2,65 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 3,89 min.

15 EM (ESIpos): m/z= 419 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

## Ejemplo 108

20 *Clorhidrato de N-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(3-[(etilamino)carbonil]-amino)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida*



35 Se calientan durante toda la noche a 40°C 63 mg (0,18 mmol) de 7-(3-aminofenil)-N-[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 114), 50 mg (0,70 mmol) de etilisocianato y 0,12 ml (0,88 mmol) de trietilamina en 3 ml de THF/DMF (1:1). Se añaden otros 50 mg (0,70 mmol) de etilisocianato y una cantidad catalítica de DMAP, y se calienta a 50°C durante toda la noche. Después del enfriamiento, se mezcla con agua, se filtra y el disolvente se separa a presión reducida. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Despues de secado a alto vacío, se obtienen 15 mg (18% d.t.) del compuesto del título.

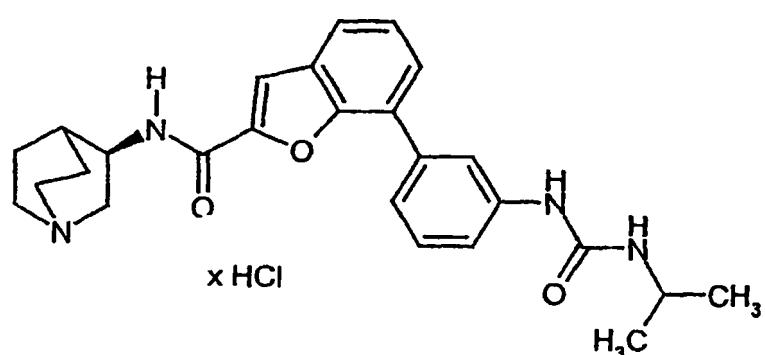
40 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 9,80 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,38 (s, 2H), 6,20 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,75-3,63 (m, 1H), 3,60-3,15 (m, 5H), 3,10 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 1H), 1,05 (t, 3H).

45 HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 4,01 min.

EM (ESIpos): m/z= 433 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

## Ejemplo 109

50 *Clorhidrato de N-[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-((1-metiletil)amino)-carbonil]amino)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida*



Se calientan a 40°C durante toda la noche 50 mg (0,14 mmol) de 7-(3-aminofenil)-N-[(3R)-1-azabicielo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 114), 47 mg (0,55 mmol) de isopropilisocianato y 0,12 ml (0,88 mmol) de trietilamina en 3 ml de THF/DMF (1:1). Se añaden otros 47 mg (0,55 mmol) de isopropilisocianato y una cantidad catalítica de DMAP, y se calienta durante toda la noche a 50°C. Después del enfriamiento, se mezcla con agua, se filtra y el disolvente se separa a presión reducida. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Después de secado a alto vacío, se obtienen 13 mg (18% d.t.) del compuesto del título.

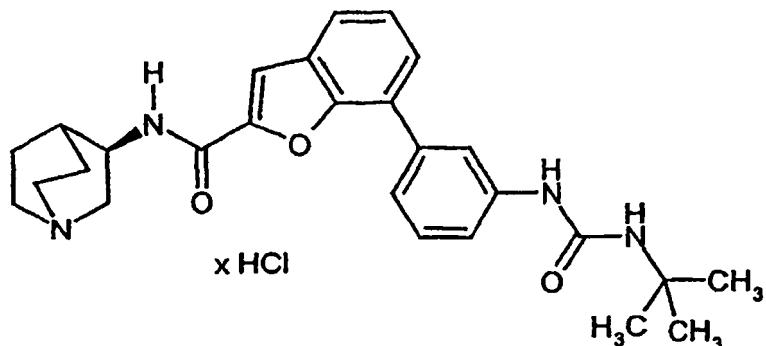
10 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 9,80 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,38 (s, 2H), 6,20 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,80-3,72 (m, 1H), 3,70-3,63 (m, 1H), 3,50-3,05 (m, 5H), 2,30 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 1H), 1,10 (d, 6H).

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 4,12 min.

15 EM (ESIpos): m/z= 447 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

Ejemplo 110

20 *Clorhidrato de N-[(3R)-1-azabicielo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-{{[(1,1-dimetiletil)-amino]carbonil}amino}fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida*



# ES 2 276 072 T3

Se calientan a 50°C durante toda la noche 73 mg (0,20 mmol) de 7-(3-aminofenil)-*N*-(*3R*)-1-azabicielo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 114), 69 mg (0,61 mmol) de cloruro del ácido metanosulfónico y 0,14 ml (1,01 mmol) de trietilamina en 3 ml de THF/DMF (1:1). Después del enfriamiento, se mezcla con agua, se filtra y el disolvente se separa a presión reducida. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Despues de secado a alto vacío, se obtienen 16 mg (14% d.t.) del compuesto del título.

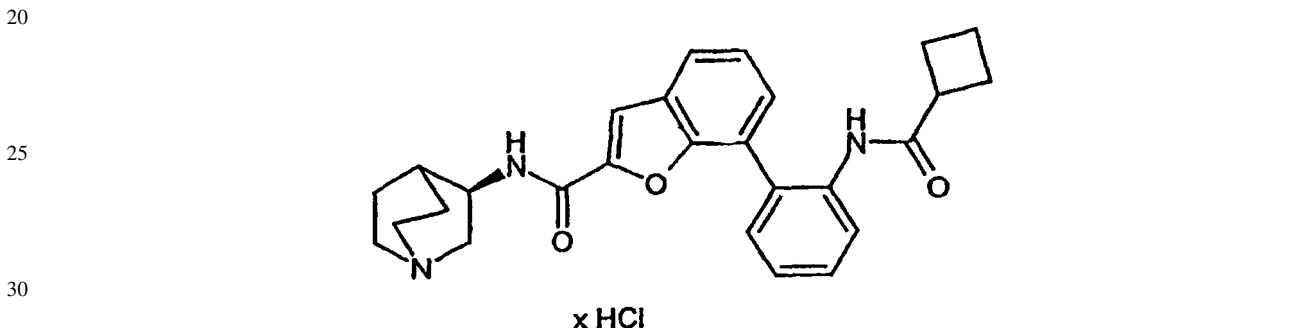
5 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 10,15 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85-7,75 (m, 2H),  
10 7,66-7,60 (m, 2H), 7,55-7,53 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,70-3,63 (m, 1H), 3,45-3,05 (m, 5H), 3,10 (s, 3H),  
2,30 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 3,97 min.

15 EM (ESIpos): m/z= 440 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

## Ejemplo 112

Clorhidrato de *N*-(*3R*)-1-azabicielo[2.2.2]oct-3-il]-7-{2-[(ciclobutilcarbonil)-amino]fenil}-1-benzofurano-2-carboxamida



Se agitan durante toda la noche a TA 60 mg (0,15 mmol) de 7-(2-aminofenil)-*N*-(*3R*)-1-azabicielo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 132), 26 mg (0,22 mmol) de cloruro del ácido ciclobutanocarboxílico (ejemplo 132) y 0,06 ml (0,44 mmol) de trietilamina en 2 ml de THF/DMF (1:1). El disolvente se separa a presión reducida. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Despues de secado a alto vacío, se obtienen 39 mg (56% d.t.) del compuesto del título.

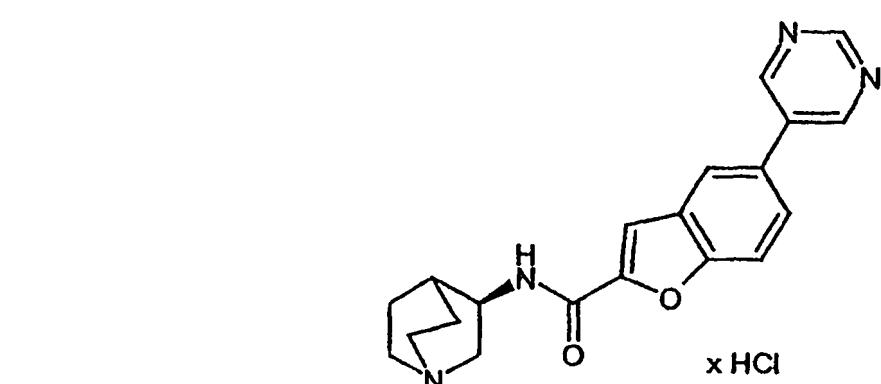
RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 10,15 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80-7,70 (m, 2H),  
7,55-7,30 (m, 6H), 4,32 (m, 1H), 3,70-3,63 (m, 1H), 3,45-3,05 (m, 5H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,18-2,05  
(m, 1H), 1,98-1,55 (m, 9H).

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 3,95 min.

EM (ESIpos): m/z= 444 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

## Ejemplo 113

Clorhidrato de *N*-(*3R*)-1-azabicielo[2.2.2]oct-3-il]-5-(5-pirimidinil)-1-benzofurano-2-carboxamida



Se añaden 177 mg (0,86 mmol) de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina y 2,15 ml de lejía de sosa 1 N a una mezcla de 250 mg (0,72 mmol) de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 3A) y 52 mg (0,07 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf) en 3 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante toda la noche a 90°C. El disolvente se separa a presión reducida, el producto en bruto se suspende en metanol y se filtra a través de tierra de diatomeas. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Después de la cristalización del residuo con isopropanol y secado a alto vacío, se obtienen 28 mg (10% d.t.) del compuesto del título.

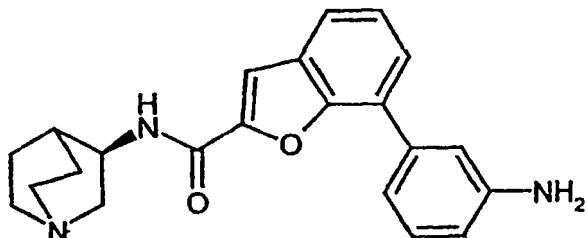
10 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 10,30 (s, 1H), 9,22-9,13 (m, 4H), 8,24 (m, 1H), 7,93-7,81 (m, 3H), 4,39 (m, 1H), 3,68-3,48 (m, 1H), 3,45-3,13 (m, 5H), 2,28-2,20 (m, 1H), 2,18-2,07 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,80-1,57 (m, 1H).

15 HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 3,26 min.

15 EM (ESIpos): m/z= 349 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

Ejemplo 114

20 7-(3-Aminofenil)-*N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida



Procedimiento a)

35 Se añaden 622 mg (1,68 mmol) de hemisulfato del ácido 3-aminofenilbórico y 11,2 ml de lejía de sosa 1 N a una mezcla de 978 mg (2,80 mmol) de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 30A) y 205 mg (0,28 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf) en 15 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante toda la noche a 95°C. El producto en bruto se filtra a través de tierra de diatomeas, se lava con DMF y se libera de disolvente a presión reducida. El residuo se mezcla con 200 ml de lejía de sosa 1 N y 200 ml de acetato de etilo. Despues de la separación de las fases, se lava la fase orgánica otras dos veces con 100 ml de lejía de sosa 1 N cada vez, y a continuación una vez con 100 ml de una disolución saturada de sal común. Despues del secado sobre sulfato de magnesio, se realiza la purificación del producto en bruto mediante HPLC preparativa. Despues de la separación del disolvente en rotavapor, pueden obtenerse 875 mg (73% d.t.) del compuesto del título mediante mezclado dos veces con diclorometano y una nueva concentración en forma de una espuma blanca.

40 45 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 8,48 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,76-7,69 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,45-7,37 (m, 1H), 7,20-7,00 (m, 3H), 6,67-6,61 (m, 1H), 4,13-4,06 (m, 1H), 3,48-3,26 (m, 1H), 3,10-3,01 (m, 1H), 2,93-2,79 (m, 4H), 2,03 (m, 1H), 2,00-1,88 (m, 1H), 1,79-1,67 (m, 2H), 1,58-1,42 (m, 1H).

50 HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 3,46 min.

EM (ESIpos): m/z= 362 (M+H)<sup>+</sup>.

55 Procedimiento b)

55 Se añaden 419 mg (1,13 mmol) de sulfato de bis-[3-(dihidroxiboranol)benzolaminio] y 7,56 ml de lejía de sosa 1 N a una mezcla de 660 mg (1,89 mmol) de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 30A) y 138 mg (0,19 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf) en 8 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante toda la noche a 95°C. El disolvente se separa a presión reducida, el producto en bruto se suspende en metanol y se filtra a través de tierra de diatomeas. La purificación adicional se realiza mediante HPLC preparativa. El disolvente se separa de las fracciones de producto a presión reducida. Despues de secado a alto vacío, se obtienen 485 mg (71% d.t.) del compuesto del título.

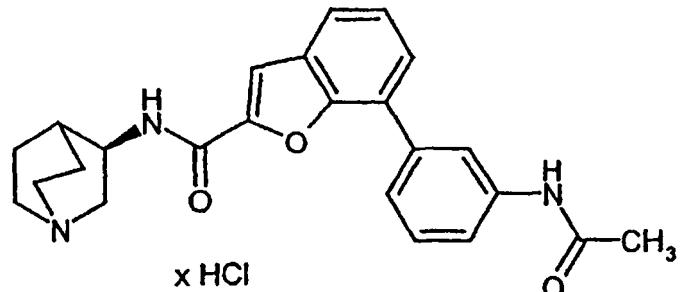
60 65 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 8,48 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,10-7,00 (m, 2H), 6,66 (m, 1H), 4,20 (s a, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,90-2,70 (m, 4H), 2,05 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,65 (m, 2H), 1,45 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 3,50$  min.

EM (ESIpos):  $m/z = 362$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

5 Ejemplo 115

*Clorhidrato de 7-[3-(acetilamino)fenil]-N-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida*



20 Se agitan durante toda la noche a TA 75 mg (0,16 mmol) de 7-(3-aminofenil)-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 114), 18  $\mu$ l (0,24 mmol) de cloruro de acetilo y 68  $\mu$ l (0,49 mmol) de trietilamina en 2 ml de THF. El disolvente se separa a presión reducida. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. Después de la 25 separación del disolvente a presión reducida y secado a alto vacío, se obtienen 51 mg (72% d.t.) del compuesto del título.

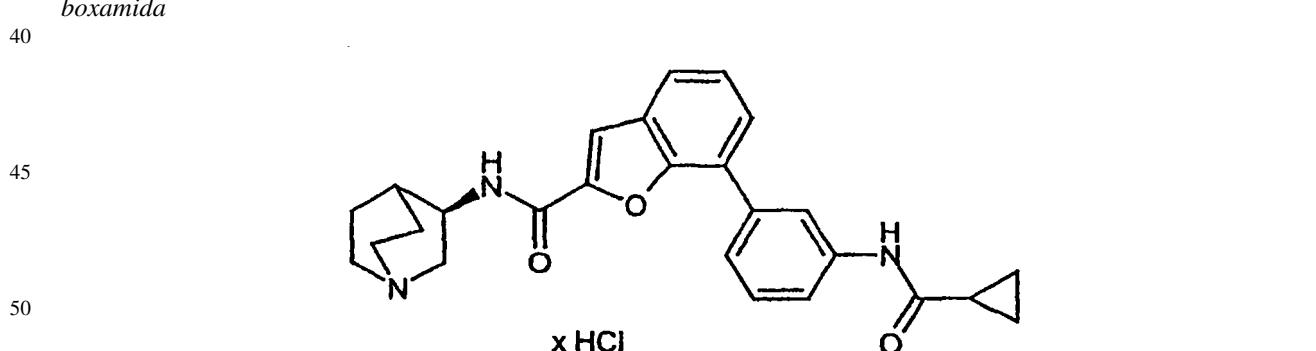
30 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 10,37$  (s, 1H), 10,30 (s a, 1H), 8,67-8,59 (m, 2H), 7,82-7,68 (m, 3H), 7,58-7,41 (m, 4H), 4,40 (m, 1H), 3,73-3,60 (m, 1H), 3,48-3,37 (m, 1H), 3,78-3,15 (m, 4H), 2,29 (m, 1H), 2,19-2,09 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,81-1,69 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 4,04$  min.

EM (ESIpos):  $m/z = 404$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (base libre).

35 Ejemplo 116

*Clorhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-[(ciclopropilcarbonil)-amino]fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida*



55 Se agitan durante toda la noche a TA 75 mg (0,21 mmol) de 7-(3-aminofenil)-*N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 114), 28  $\mu$ l (0,31 mmol) de cloruro de ácido ciclopropilcarboxílico y 87  $\mu$ l (0,62 mmol) de trietilamina en 2 ml de THF. Después de mezclar con agua, el disolvente se separa a presión reducida. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. Después de la separación del disolvente a presión reducida y secado a alto vacío, se obtienen 55 mg (57% d.t.) del compuesto del título.

60 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 10,53$  (s, 1H), 10,08 (s a, 1H), 8,83 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,82-7,75 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,58-7,50 (m, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 4,38 (m, 1H), 3,71-3,60 (m, 1H), 3,50-3,15 (m, 5H), 2,27 (m, 1H), 2,21-2,11 (m, 1H), 1,99-1,82 (m, 3H), 1,80-1,71 (m, 1H), 0,88-0,77 (m, 4H).

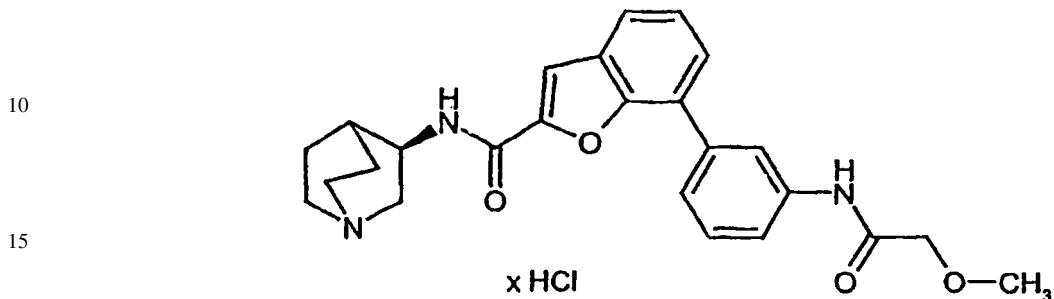
65 HPLC (Procedimiento 1):  $T_R = 4,07$  min.

EM (ESIpos):  $m/z = 430$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (base libre).

## Ejemplo 117

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(3-[(metoxi)acetil]amino)-fenil)-1-benzofurano-2-carboxamida

5



20 Se agitan durante toda la noche a TA 75 mg (0,21 mmol) de 7-(3-aminofenil)-*N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 114), 21  $\mu$ l (0,31 mmol) de cloruro del ácido metoxiacético y 87  $\mu$ l (0,62 mmol) de trietilamina en 2 ml de THF. Después de mezclado con agua, el disolvente se separa a presión reducida. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. Después de la separación del disolvente a presión reducida y secado a alto vacío, se obtienen 56 mg (55% d.t.) del compuesto del título.

30

HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 4,07$  min.

EM (ESIpos):  $m/z = 434$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (base libre).

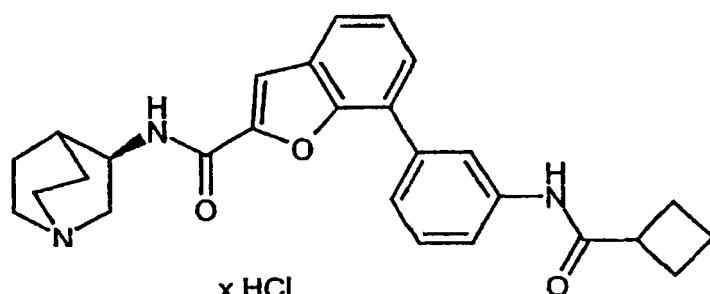
## 35 Ejemplo 118

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(3-[(ciclobutilcarbonil)-amino]fenil)-1-benzofurano-2-carboxamida

40

45

50



55 Se agitan durante toda la noche a TA 75 mg (0,21 mmol) de 7-(3-aminofenil)-*N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 114), 37 mg (0,31 mmol) de cloruro del ácido ciclobutanocarboxílico y 87  $\mu$ l (0,62 mmol) de trietilamina en 2 ml de THF. Después de mezclado con agua, el disolvente se separa a presión reducida. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. Después de la separación del disolvente a presión reducida y secado a alto vacío, se obtienen 57 mg (57% d.t.) del compuesto del título.

60

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 10,14$  (s a, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,80-7,78 (m, 2H), 7,74-7,61 (m, 2H), 7,57-7,41 (m, 3H), 4,36 (m, 1H), 3,70-3,61 (m, 1H), 3,45-3,13 (m, 5H), 2,30-1,67 (m, 12H).

HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 4,22$  min.

65

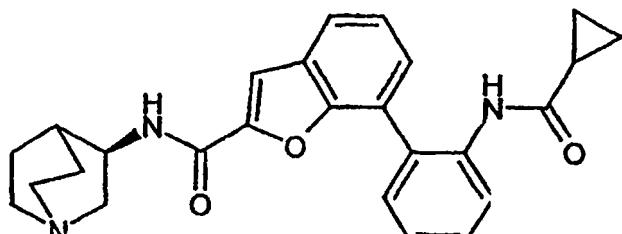
EM (ESIpos):  $m/z = 444$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (base libre).

## Ejemplo 119

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-{2-[(ciclopropilcarbonil)-amino]fenil}-1-benzofurano-2-carboxamida

5

10



15

 $\times \text{HCl}$ 

20 Se agitan durante toda la noche a TA 60 mg (0,15 mmol) de 7-(2-aminofenil)-*N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 132), 20  $\mu\text{l}$  (0,31 mmol) de cloruro del ácido ciclopropilcarboxílico y 87  $\mu\text{l}$  (0,62 mmol) de trietilamina en 2 ml de THF/DMF (1:1). Después de mezclado con agua, el disolvente se separa a presión reducida. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. Después de la separación del disolvente a presión reducida y secado a 25 alto vacío, se obtienen 27 mg (40% d.t.) del compuesto del título.

30 RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  = 10,07 (s a, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 7,83-7,77 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,54-7,31 (m, 6H), 4,30 (m, 1H), 3,70-3,61 (m, 1H), 3,37-3,03 (m, 5H), 2,23 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 2H), 1,79-1,68 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,31-1,15 (m, 4H).

30

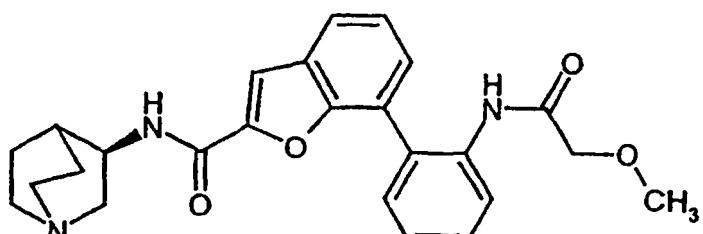
HPLC (procedimiento 1):  $T_R$  = 3,85 min.EM (ESIpos):  $m/z$  = 430 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  (base libre).

## 35 Ejemplo 120

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-{2-[(metoxi)acetil]amino}-fenil)-1-benzofurano-2-carboxamida

40

45



50

 $\times \text{HCl}$ 

55 Se agitan durante toda la noche a TA 60 mg (0,15 mmol) de 7-(2-aminofenil)-*N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 132), 20  $\mu\text{l}$  (0,22 mmol) de cloruro del ácido metoxiacético y 61  $\mu\text{l}$  (0,44 mmol) de trietilamina en 2 ml de THF/DMF (1:1). Después de mezclado con agua, el disolvente se separa a presión reducida. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. Después de la separación del disolvente a presión reducida y secado a alto vacío, se obtienen 29 mg (40% d.t.) del compuesto del título.

60

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  = 10,15 (s a, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,88-7,73 (m, 3H), 7,52-7,34 (m, 5H), 4,33 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,69-3,59 (m, 1H), 3,44-3,14 (m, 5H), 3,04 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,96-1,84 (m, 2H), 1,80-1,67 (m, 1H).

65

HPLC (procedimiento 1):  $T_R$  = 3,84 min.EM (ESIpos):  $m/z$  = 434 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  (base libre).

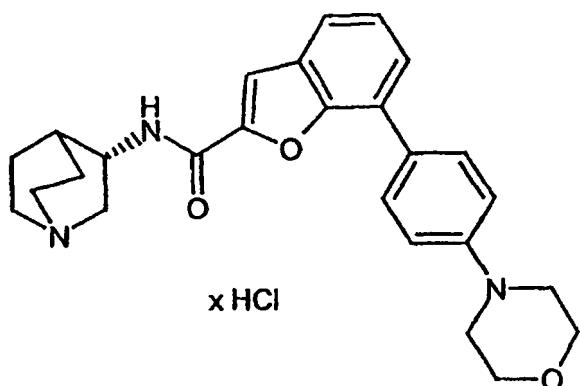
## Ejemplo 121

*Clorhidrato de N-[*(3S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[4-(4-morfolinil)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida*

5

10

15



20 Se añaden 107 mg (0,52 mmol) de ácido 4-morfolinofenilbórico y 1,72 ml de lejía de sosa 1 N a una mezcla de 150 mg (0,43 mmol) de *N*-[*(3S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 31A) y 35 mg (0,04 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf) en 4 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante toda la noche a 95°C. El producto en bruto se filtra a través de tierra de diatomeas, se lava después con DMF y se libera de disolvente a presión reducida. Para la separación de los últimos restos de catalizador, se filtra otra vez a través de gel de sílice y se lava con diclorometano y metanol. La purificación del producto en bruto se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. Después de la separación del disolvente a presión reducida y secado a alto vacío, se obtienen 84 mg (42% d.t.) del compuesto del título.

30 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 10,48 (s a, 1H), 9,05 (d, 1H), 7,90-7,82 (m, 3H), 7,70 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 2H), 4,40-4,31 (m, 1H), 3,84-3,77 (m, 4H), 3,69-3,57 (m, 1H), 3,48-3,12 (m, 9H), 2,22 (m, 1H), 2,19-2,08 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,80-1,71 (m, 1H).

35 HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 3,82 min.

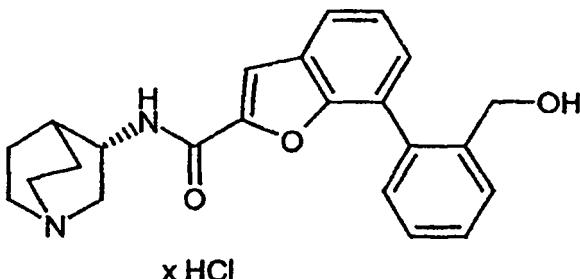
EM (ESIpos): m/z= 432 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 122

40 *N*-[*(3S*)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[2-(hidroximetil)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida

45

50



55 Se añaden 78 mg (0,52 mmol) de ácido 2-(hidroximetil)fenilbórico y 1,72 ml de lejía de sosa 1 N a una mezcla de 150 mg (0,43 mmol) de *N*-[*(3S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 31A) y 35 mg (0,04 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf) en 3 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante toda la noche a 95°C. El producto en bruto se filtra a través de tierra de diatomeas, se lava con DMF y se libera de disolvente a presión reducida. Para la separación de los últimos restos de catalizador, se filtra otra vez a través de gel de sílice y se lava con diclorometano y metanol. La purificación del producto en bruto se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. Después de la separación del disolvente a presión reducida y secado a alto vacío, se obtienen 81 mg (46% d.t.) del compuesto del título.

60 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 10,12 (s a, 1H), 8,94 (d, 1H), 7,91-7,79 (m, 3H), 7,69 (d, 1H), 7,53-7,32 (m, 5H), 4,33-4,22 (m, 3H), 3,68-3,57 (m, 1H), 3,48-3,12 (m, 5H), 2,19 (m, 1H), 2,15-2,04 (m, 1H), 1,94-1,83 (m, 2H), 1,79-1,67 (m, 1H).

65 HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 3,87 min.

EM (ESIpos): m/z= 377 (M+H)<sup>+</sup>.

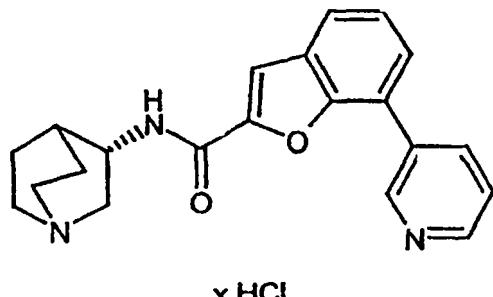
## Ejemplo 123

Clorhidrato de *N*-(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(3-piridinil)-1-benzofurano-2-carboxamida

5

10

15



20 Se añaden 63 mg (0,57 mmol) de ácido 3-piridinbórico y 1,72 ml de lejía de sosa 1 N a una mezcla de 150 mg (0,43 mmol) de *N*-(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 31A) y 35 mg (0,04 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf) en 4 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante toda la noche a 95°C. El disolvente se separa a presión reducida y el producto en bruto se suspende en metanol y se filtra a través de tierra de diatomeas. Para la separación de los últimos restos de catalizador, se filtra otra vez a través de gel de sílice y se lava con diclorometano y metanol. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Después de secado a alto vacío, se obtienen 76 mg (42% d.t.) del compuesto del título.

30 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 10,49 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,30 (d, 1H), 8,94-8,80 (m, 2H), 8,07-7,80 (m, 4H), 7,55 (t, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,65-3,15 (m, 6H), 2,20 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 3,30 min.

35 EM (ESIpos): m/z= 348 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

## Ejemplo 124

Clorhidrato de *N*-(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[4-(metoxi)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida

40

45

50



55

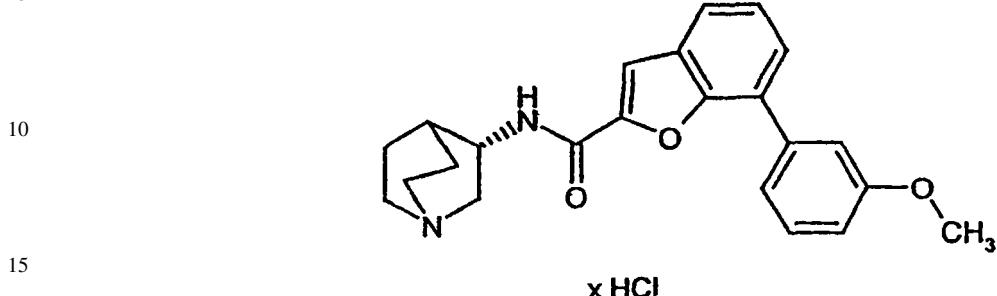
Se añaden 78 mg (0,52 mmol) de ácido 4-(metoxi)fenilbórico y 1,72 ml de lejía de sosa 1 N a una mezcla de 150 mg (0,43 mmol) de *N*-(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 31A) y 35 mg (0,04 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf) en 4 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante toda la noche a 95°C. El disolvente se separa a presión reducida, el producto en bruto se suspende en metanol y se filtra a través de gel de sílice. Para la separación de los últimos restos de catalizador, se filtra otra vez a través de gel de sílice y se lava con diclorometano y metanol. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se mezclan con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Después de secado a alto vacío, se obtienen 27 mg (15% d.t.) del compuesto del título.

65 Los datos analíticos coinciden con los del compuesto enantiomérico (ejemplo 99).

## Ejemplo 125

Clorhidrato de *N*-(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-(metoxi)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida

5



20 Se añaden 78 mg (0,52 mmol) de ácido 3-(metoxi)fenilbórico y 1,72 ml de lejía de sosa 1 N a una mezcla de 150 mg (0,43 mmol) de *N*-(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 31A) y 35 mg (0,04 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf) en 3 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante toda la noche a 95°C. El disolvente se separa a presión reducida, el producto en bruto se suspende en metanol y se filtra a través de tierra de diatomeas. Para la separación de los últimos restos de catalizador, se filtra otra vez a través de gel de sílice y se lava con diclorometano y metanol. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Después de secado a alto vacío, se obtienen 23 mg (13% d.t.) del compuesto del título.

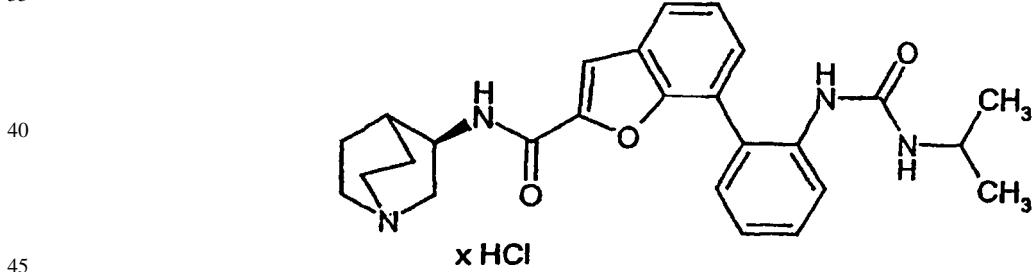
25

Los datos analíticos coinciden con los del compuesto enantiomérico (ejemplo 101).

## 30 Ejemplo 126

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[2-({[(1-metiletil)amino]-carbonil}amino)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida

35



50 Se calientan durante 48 horas a 50°C 75 mg (0,16 mmol) de 7-(2-aminofenil)-*N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 132), 65 µl (0,66 mmol) de isopropilisocianato y 114 µl (0,82 mmol) de trietilamina en 3 ml de THF/DMF (1:1). Después del enfriamiento, se mezcla con agua, se filtra y se separa el disolvente a presión reducida. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Después de secado a alto vacío, se obtienen 21 mg (26% d.t.) del compuesto del título.

55 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 10,09 (s a, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,88-7,77 (m, 3H), 7,46-7,33 (m, 3H), 7,29 (dd, 1H), 7,19-7,10 (m, 1H), 6,22 (s a, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,75-3,54 (m, 2H), 3,39-3,13 (m, 5H), 2,22 (m, 1H), 2,15-2,02 (m, 1H), 1,96-1,86 (m, 2H), 1,80-1,69 (m, 1H), 0,96 (d, 6H).

60 HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 3,92 min.

EM (ESIpos): m/z= 447 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

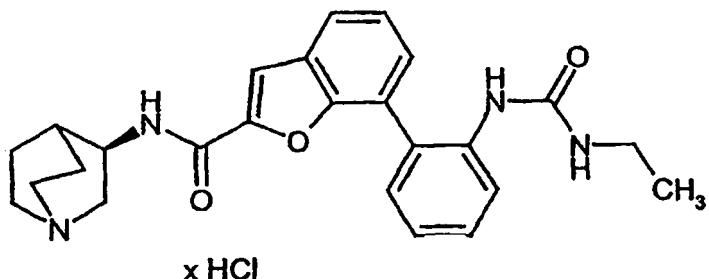
65

## Ejemplo 127

Clorhidrato de *N*-(*3R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(2-[(etilamino)carbonil]-amino)fenil)-1-benzofurano-2-carboxamida

5

10



15

Se calientan a 50°C durante 48 horas 75 mg (0,16 mmol) de 7-(2-aminofenil)-*N*-(*3R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 132), 50  $\mu$ l (0,66 mmol) de etilisocianato y 110  $\mu$ l (0,82 mmol) de trietilamina junto con una cantidad catalítica de DMAP en 3 ml de THF/DMF (1:2). Después del enfriamiento, se mezcla con agua, se filtra y el disolvente se separa a presión reducida. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Después de secado a alto vacío, se obtienen 10 mg (12% d.t.) del compuesto del título.

25

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ = 10,41 (s a, 1H), 9,30 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 7,96-7,78 (m, 3H), 7,59-7,11 (m, 4H), 4,30 (m, 1H), 3,69-3,54 (m, 1H), 3,40-3,13 (m, 5H), 2,99 (c, 2H), 2,24-2,19 (m, 1H), 2,17-2,04 (m, 1H), 1,96-1,84 (m, 2H), 1,80-1,64 (m, 1H), 0,92 (t, 3H).

30

HPLC (procedimiento 1):  $T_R$ = 3,86 min.

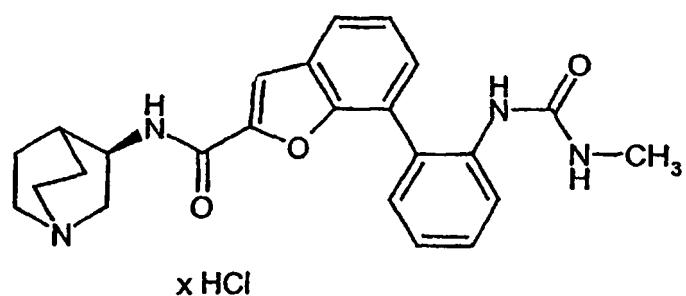
EM (ESIpos): m/z= 433 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

## Ejemplo 128

35

Clorhidrato de *N*-(*3R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(2-[(metilamino)carbonil]-amino)fenil)-1-benzofurano-2-carboxamida

40



45

50

Se calientan a 50°C durante toda la noche 75 mg (0,16 mmol) de 7-(2-aminofenil)-*N*-(*3R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 132), 37 mg (0,66 mmol) de metilisocianato y 110  $\mu$ l (0,82 mmol) de trietilamina junto con una cantidad catalítica de DMAP en 3 ml de THF/DMF (1:1). Después del enfriamiento, se mezcla con agua, se filtra y el disolvente se separa a presión reducida. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Después de secado a alto vacío, se obtienen 39 mg (35% d.t.) del compuesto del título.

55

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ = 10,22 (s a, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 7,86-7,74 (m, 3H), 7,51-7,28 (m, 5H), 7,18-7,11 (m, 1H), 6,21 (s a, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,69-3,58 (m, 1H), 3,83-3,13 (m, 5H), 2,51 (s, 3H), 2,28-2,22 (m, 1H), 2,18-2,04 (m, 1H), 1,99-1,87 (m, 2H), 1,82-1,68 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1):  $T_R$ = 3,72 min.

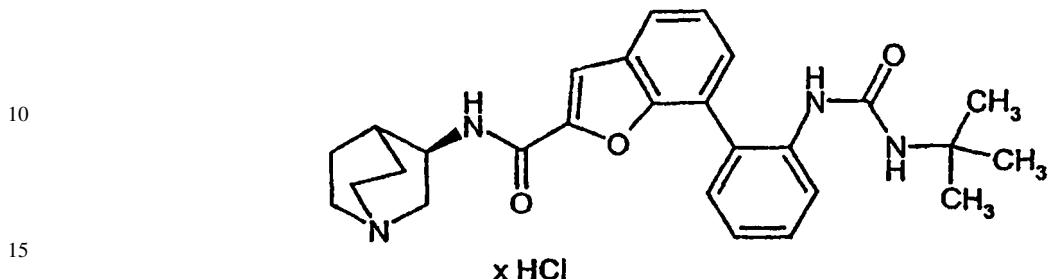
65

EM (ESIpos): m/z= 419 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

## Ejemplo 129

Clorhidrato de *N*-(3*R*-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il)-7-[2-((1,1-dimetiletil)-amino)carbonil]amino)fenil]-1-benzofuran-2-carboxamida

5



20 Se calientan a 50°C durante toda la noche 75 mg (0,16 mmol) de 7-(2-aminofenil)-*N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofuran-2-carboxamida (ejemplo 132), 65 mg (0,66 mmol) de (1,1-dimetiletil)isocianato y 110  $\mu$ l (0,82 mmol) de trietilamina junto con una cantidad catalítica de DMAP en 3 ml de THF/DMF (1:1). Después del enfriamiento, se mezcla con agua, se filtra y el disolvente se separa a presión reducida. La purificación se realiza mediante HPLC preparativa. El producto se disuelve en metanol y se mezcla con un exceso de ácido clorhídrico 1 N. El disolvente se separa a presión reducida. Después de secado a alto vacío, se obtienen 10 mg (12% d.t.) del compuesto del título.

25

HPLC (procedimiento 1):  $T_R$  = 4,06 min.

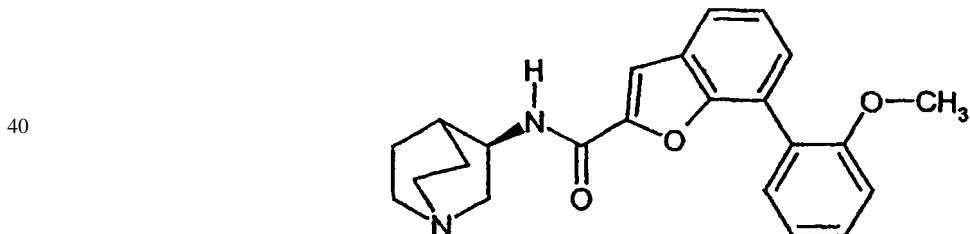
EM (ESIpos):  $m/z$  = 461 ( $M+H$ )<sup>+</sup> (base libre).

30

## Ejemplo 130

*N*-(3*R*)-1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[2-(metoxi)fenil]-1-benzofuran-2-carboxamida

35



50 Se disuelven 600 mg (1,45 mmol) de clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[2-(metoxi)fenil]-1-benzofuran-2-carboxamida (ejemplo 102) en 15 ml de acetato de etilo y se extrae tres veces con lejía de sosa 1 N. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y a continuación se concentra. Después de secado a alto vacío, se obtienen 534 mg (97,6% d.t.) del compuesto del título.

55 RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8,34 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50-7,30 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,11 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,69 (m, 4H), 1,86 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,58 (m, 2H), 1,32 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1):  $T_R$  = 4,1 min.

EM (ESIpos):  $m/z$  = 377 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

60

65

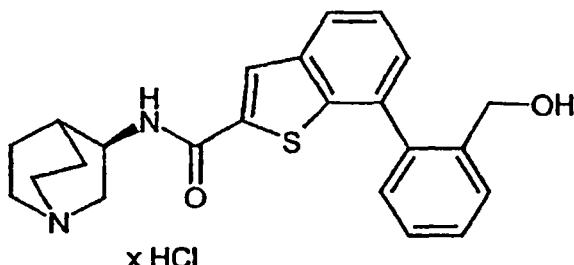
## Ejemplo 131

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[2-(hidroximetil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida

5

10

15



Se disponen 200 mg (0,45 mmol) de clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 8A) y 67,9 mg (0,45 mmol) de ácido 2-(hidroximetil)fenilbórico en 2 ml de DMF. Después de la adición de 0,67 ml de disolución 2 M de carbonato de sodio y 18,2 mg (0,02 mmol) de  $\text{PdCl}_2$ (dppf), se calienta a 80°C. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se filtra a través de tierra de diatomeas y se purifica mediante separación con HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se mezclan con una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 4 N en dioxano y se concentran de nuevo. Después de secado a alto vacío, se obtienen 148 mg (72% d.t.) del compuesto del título.

25

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 10,30 (s a, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,68-7,54 (m, 2H), 7,52-7,39 (m, 3H), 4,40 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,53-3,20 (m, 5H), 2,29 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,82 (m, 1H).

30

HPLC (procedimiento 1):  $T_R$  = 3,9 min.

EM (ESIpos): m/z = 393 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

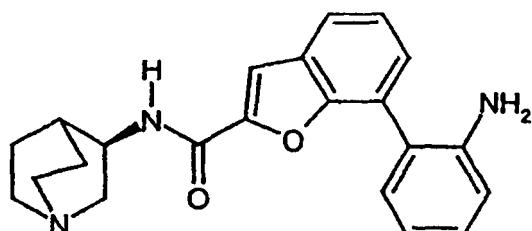
## Ejemplo 132

35

7-(2-Aminofenil)-*N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida

40

45



50

Se añaden 752 mg (3,44 mmol) de 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilamina y 11,45 ml de lejía de sosa 1 N a una mezcla de 1,0 g (2,86 mmol) de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 30A) y 234 mg (0,29 mmol) de  $\text{PdCl}_2$ (dppf) en 15 ml de DMF. La mezcla de reacción se calienta durante toda la noche a 95°C y después se filtra a través de tierra de diatomeas. A continuación, se separa el disolvente a presión reducida y se suspende el residuo en 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de lejía de sosa. La fase orgánica se lava dos veces con lejía de sosa 1 N y una vez con disolución saturada de cloruro de sodio. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio y el disolvente se destila a presión reducida en rotavapor. El producto en bruto se suspende en metanol y se agita junto con intercambiador iónico ácido (Dowex® WX2-200) durante unos 30 minutos. El intercambiador iónico cargado se lava tres veces con 30 ml de metanol cada vez, después con DMF. Se lava sucesivamente con metanol, diclorometano, metanol, agua, metanol, diclorometano, metanol, THF y finalmente de nuevo metanol. El producto se eluye con metanol-triethylamina 95:5. El disolvente se separa a presión reducida en rotavapor. Después de secado a alto vacío, se obtienen 601 mg (48% d.t.) del compuesto del título de pureza suficiente para las siguientes reacciones.

55

HPLC (procedimiento 1):  $T_R$  = 3,51 min.

60

EM (ESIpos): m/z = 362 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 133

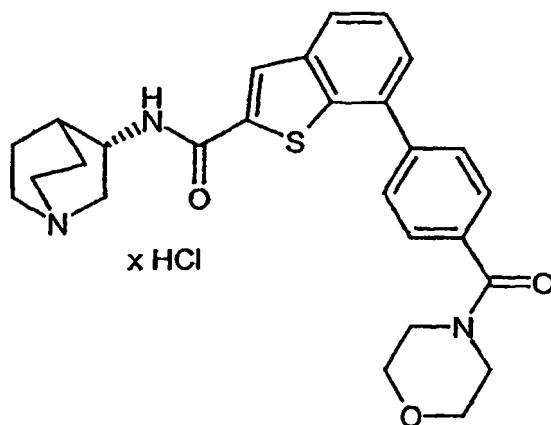
Clorhidrato de *N*-(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[4-(4-morfolinilcarbonil)-fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida

5

10

15

20



Según las instrucciones generales de trabajo D, se hacen reaccionar 244,0 mg (0,65 mmol) de trifluorometansulfonato de 4-(4-morfolinilcarbonil)fenilo (ejemplo 18A), 189,6 mg (0,75 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 158,8 mg (1,62 mmol) de acetato de potasio, 18,2 mg (0,02 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf), 200,0 mg (0,50 mmol) de clorhidrato de *N*-(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 22A), 1,24 ml de disolución de carbonato de sodio 2 M y otros 18,2 mg (0,02 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf) en 2,5 ml de DMF. Después de secado a alto vacío, se obtienen 76,8 mg (30,1% d.t.) del compuesto del título.

30

Los datos espectroscópicos coinciden con los del compuesto enantiomérico (ejemplo 72).

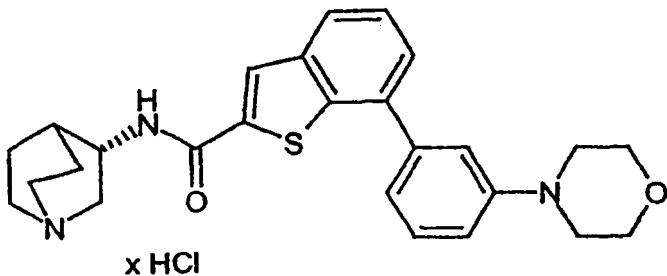
## Ejemplo 134

35

Clorhidrato de *N*-(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-(4-morfolinil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida

40

45



50

55

Según las instrucciones generales de trabajo D, se hacen reaccionar 143,3 mg (0,49 mmol) de trifluorometansulfonato de 3-(4-morfolinil)fenilo ejemplo 17A), 142,2 mg (0,56 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 119,1 mg (1,21 mmol) de acetato de potasio, 13,7 mg (0,02 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf), 150 mg (0,37 mmol) de clorhidrato de *N*-(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 22A), 0,93 ml de disolución de carbonato de sodio 2 M y otros 13,7 mg (0,02 mmol) de PdCl<sub>2</sub>(dppf) en 2,0 ml de DMF. Después de secado a alto vacío, se obtienen 67 mg (37,1% d.t.) del compuesto del título.

Los datos espectroscópicos coinciden con el compuesto enantiomérico (Ejemplo 70).

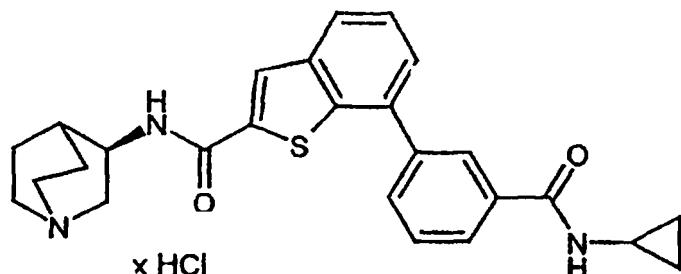
60

65

## Ejemplo 135

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-{3-[(ciclopropilamino)-carbonil]fenil}-1-benzotiofeno-2-carboxamida

5



20 Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,11 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil)-1-benzotien-7-il)benzoico (ejemplo 75) y 12,9 mg (0,23 mmol) de ciclopropilamina entre sí. Se obtienen 17,6 mg (31,1% d.t.) del compuesto del título.

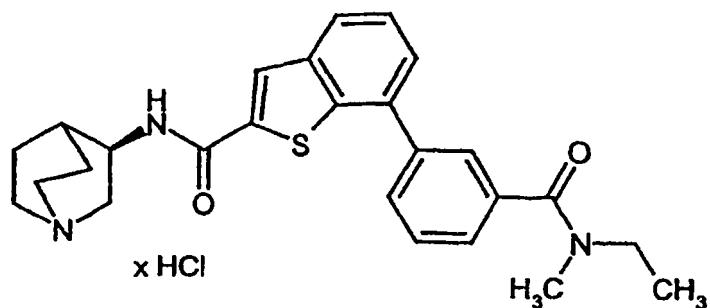
25 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>):  $\delta$  = 8,18 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,62 (dd, 1H), 7,56 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,42-3,27 (m, 4H), 2,89 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 0,82 (m, 2H), 0,67 (m, 2H).

HPLC (procedimiento 1):  $T_R$  = 3,95 min.

30 EM-CL (procedimiento 6):  $T_R$  = 3,36 min, m/z = 445 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

## Ejemplo 136

35 Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-{3-[(etil(metil)amino)-carbonil]fenil}-1-benzotiofeno-2-carboxamida



50 Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,11 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil)-1-benzotien-7-il)benzoico (ejemplo 75) y 13,3 mg (0,23 mmol) de etilmethylamina entre sí. Se obtienen 20,1 mg (36,8% d.t.) del compuesto del título.

55 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>):  $\delta$  = 8,19 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,60-7,46 (m, 3H), 4,45 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,51-3,28 (m, 6H), 3,10 (m, 3H), 2,39 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,23 (m, 3H).

60 HPLC (procedimiento 1):  $T_R$  = 4,00 min.

EM-CL (procedimiento 6):  $T_R$  = 3,40 min, m/z = 447 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

65

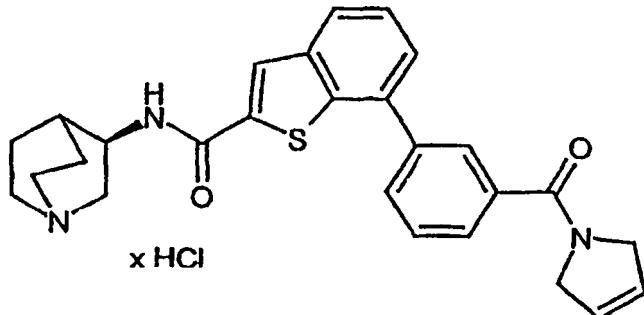
## Ejemplo 137

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-(2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-ilcarbonil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida

5

10

15



Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,11 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil)-1-benzotien-7-ilbenzoico (ejemplo 75) y 15,6 mg (0,23 mmol) de 3-pirrolina entre sí. Se obtienen 20 mg (35,9% d.t.) del compuesto del título.

20 HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 4,00$  min.

25 EM-CL (procedimiento 6):  $T_R = 3,40$  min,  $m/z = 457$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (base libre).

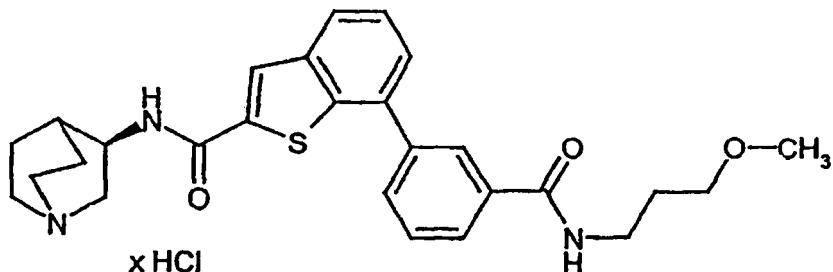
## Ejemplo 138

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(3-[(3-metoxipropil)-amino]carbonil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida

30

35

40



Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,11 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil)-1-benzotien-7-ilbenzoico (ejemplo 75) y 20,1 mg (0,23 mmol) de 3-metoxipropilamina entre sí. Se obtienen 29,2 mg (49,8% d.t.) del compuesto del título.

45 HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 3,94$  min.

EM-CL (procedimiento 6):  $T_R = 3,37$  min,  $m/z = 477$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (base libre).

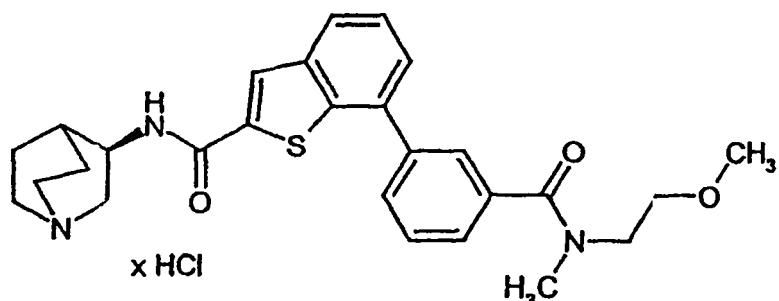
## Ejemplo 139

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(3-[(2-metoxietil)(metil)-amino]carbonil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida

50

60

65



# ES 2 276 072 T3

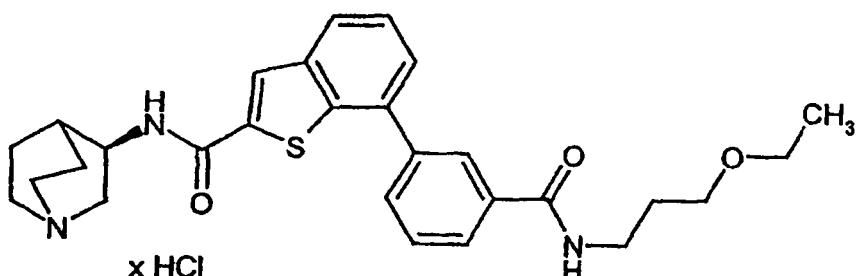
Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,11 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-{{(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino}carbonil}-1-benzotien-7-il)benzoico (ejemplo 75) y 20,1 mg (0,23 mmol) de (2-metoxietil)metilamina entre sí. Se obtienen 20,5 mg (31,8% d.t.) del compuesto del título.

5 HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 3,93$  min.

EM-CL (procedimiento 6):  $T_R = 3,35$  min,  $m/z = 477$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (base libre).

Ejemplo 140

10 *Clorhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(3-[(3-etoxipropil)amino]-carbonil)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida*



Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,11 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-{{(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino}carbonil}-1-benzotien-7-il)benzoico (ejemplo 75) y 20,1 mg (0,23 mmol) de 3-etoxipropilamina entre sí. Se obtienen 23,4 mg (37,1% d.t.) del compuesto del título.

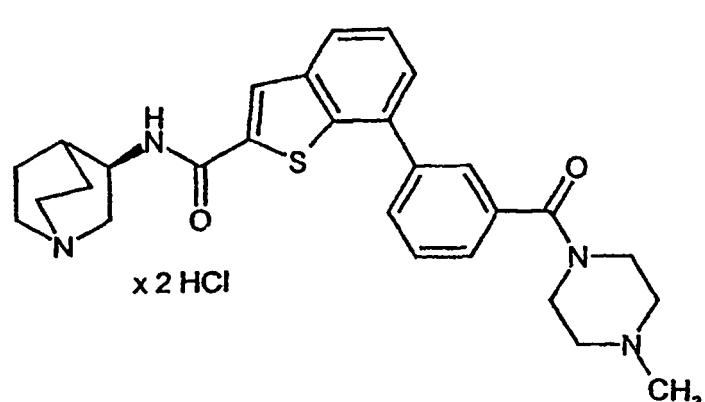
30 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>):  $\delta = 8,18$  (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,64 (dd, 1H), 7,56 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,53-3,25 (m, 9H), 2,39 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,17 (m, 3H).

35 HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 4,07$  min.

EM-CL (procedimiento 6):  $T_R = 3,46$  min,  $m/z = 491$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (base libre).

Ejemplo 141

40 *Diclorhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-{3-[(4-metil-1-piperazinil)carbonil]fenil}-1-benzotiofeno-2-carboxamida*



60 Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,11 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-{{(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino}carbonil}-1-benzotien-7-il)benzoico (ejemplo 75) y 22,6 mg (0,23 mmol) de N-metilpiperazina entre sí. Se obtienen 4,2 mg (6,6% d.t.) del compuesto del título.

65 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>):  $\delta = 8,23$  (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,57 (m, 3H), 4,46 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,46-3,25 (m, 12H), 2,97 (s, 3H), 2,39 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,96 (m, 1H).

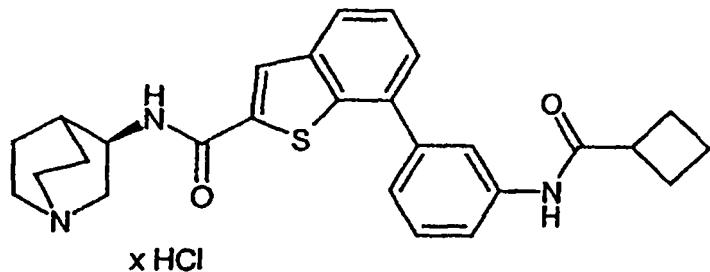
HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 3,62$  min.

EM-CL (procedimiento 6):  $T_R = 2,94$  min,  $m/z = 488$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (base libre).

5 Ejemplo 142

*Clorhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-{3-[(ciclobutilcarbonil)-amino]fenil}-1-benzotiofeno-2-carboxamida*

10



20

Según las instrucciones generales de trabajo F, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato de 7-(3-aminofenil)-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 21) y 28,6 mg (0,24 mmol) de cloruro del ácido ciclobutanoico entre sí. Se obtienen 38 mg (61,3% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 4,22$  min.

EM (ESIpos):  $m/z = 460$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (base libre).

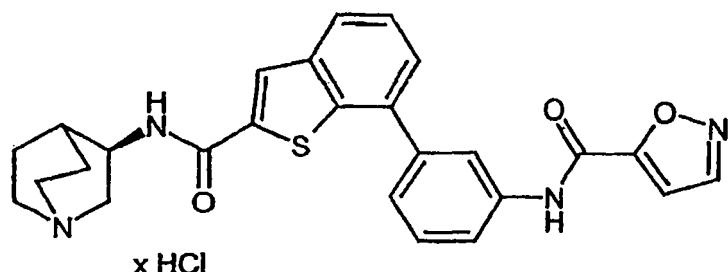
30

Ejemplo 143

*Clorhidrato de N-[3-(2-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil)-1-benzotien-7-il]fenil]-5-isoxazolcarboxamida*

35

40



45

Según las instrucciones generales de trabajo F, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato de 7-(3-aminofenil)-N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 21) y 31,8 mg (0,24 mmol) de cloruro del ácido isoxazol-5-carboxílico entre sí. Se obtienen 44,4 mg (72,6% d.t.) del compuesto del título.

55

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>):  $\delta = 8,58$  (d, 1H), 8,18 (s, 2H), 7,93 (dd, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,13 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,42-3,27 (m, 4H), 2,39 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,96 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 4,12$  min.

EM (ESIpos):  $m/z = 473$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (base libre).

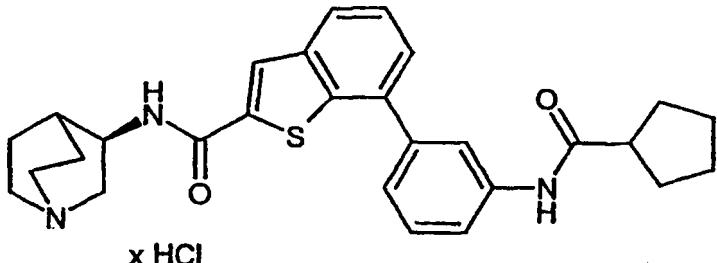
60

65

## Ejemplo 144

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-{3-[(ciclopentilcarbonil)-amino]fenil}-1-benzotiofeno-2-carboxamida

5



15

Según las instrucciones generales de trabajo F, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato de 7-(3-aminofenil)-*N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 21) y 32 mg (0,24 mmol) de cloruro del ácido ciclopentilcarboxílico entre sí. Se obtienen 30,5 mg (52,8% d.t.) del compuesto del título.

20

RMN  $^1$ H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>):  $\delta$  = 8,17 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,57-7,38 (m, 4H), 4,45 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,42-3,27 (m, 4H), 2,86 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,96 (m, 3H), 1,90-1,72 (m, 4H), 1,66 (m, 2H).

25

HPLC (procedimiento 1):  $T_R$  = 4,40 min.

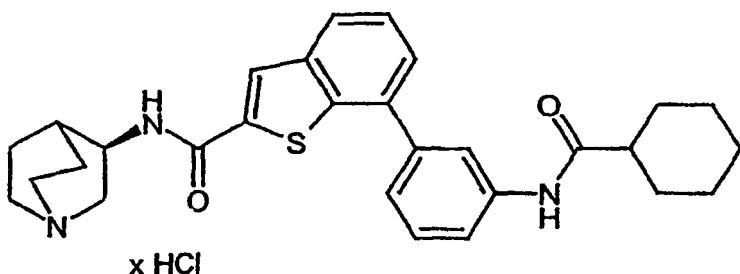
EM (ESIpos): m/z = 474 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

## Ejemplo 145

30

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-{3-[(ciclohexilcarbonil)-amino]fenil}-1-benzotiofeno-2-carboxamida

35



40

Según las instrucciones generales de trabajo F, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato de 7-(3-aminofenil)-*N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 21) y 35,4 mg (0,24 mmol) de cloruro del ácido ciclohexilcarboxílico entre sí. Se obtienen 9,8 mg (16,2% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1):  $T_R$  = 4,51 min.

50

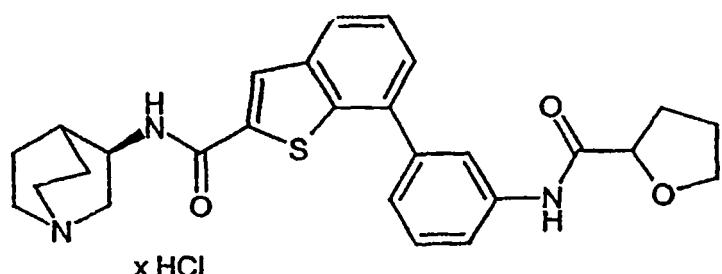
EM (ESIpos): m/z = 488 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

## Ejemplo 146

55

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-{3-[(tetrahidro-2-furanilcarbonil)amino]fenil}-1-benzotiofeno-2-carboxamida

60



65

Según las instrucciones generales de trabajo F, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato de 7-(3-aminofenil)-N-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 21) y 32,5 mg (0,24 mmol) de cloruro del ácido tetrahidrofurano-2-carboxílico entre sí. Se obtienen 40,9 mg (68,1% d.t.) del compuesto del título.

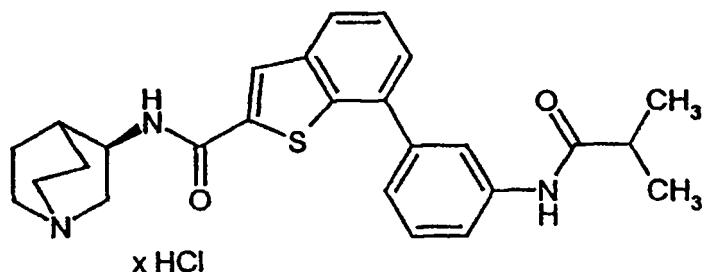
5 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>): δ= 8,17 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,58-7,40 (m, 4H), 4,46 (m, 1H), 4,04 (dd, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,42-3,27 (m, 4H), 3,23 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,96 (m, 1H).

10 HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 3,99 min.

10 EM (ESIpos): m/z= 476 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

Ejemplo 147

15 Clorhidrato de *N*-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-isobutirilamino]fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida



30 Según las instrucciones generales de trabajo F, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato de 7-(3-aminofenil)-N-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 21) y 25,7 mg (0,24 mmol) de cloruro del ácido isobutírico entre sí. Se obtienen 35,1 mg (64,9% d.t.) del compuesto del título.

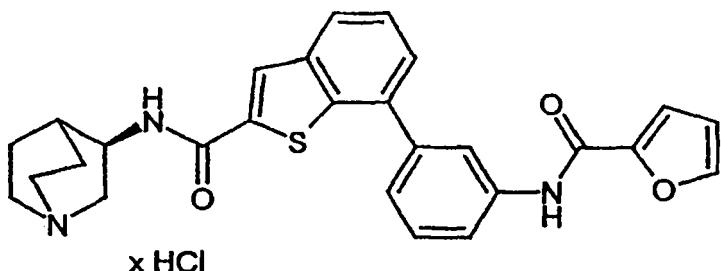
35 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>): δ= 8,17 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,57-7,40 (m, 4H), 4,45 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,42-3,27 (m, 4H), 2,68 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,21 (d, 6H).

35 HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 4,19 min.

40 EM (ESIpos): m/z= 448 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

Ejemplo 148

45 Clorhidrato de *N*-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-(2-furoilamino)fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida



55 Según las instrucciones generales de trabajo F, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato de 7-(3-aminofenil)-N-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 21) y 31,5 mg (0,24 mmol) de cloruro del ácido furano-2-carboxílico entre sí. Se obtienen 29,1 mg (51,1% d.t.) del compuesto del título.

60 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>): δ= 8,17 (s, 2H), 7,91 (d, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,58-7,47 (m, 4H), 7,29 (d, 1H), 6,65 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,42-3,27 (m, 4H), 2,38 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,96 (m, 1H).

65 HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 4,19 min.

EM (ESIpos): m/z= 472 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

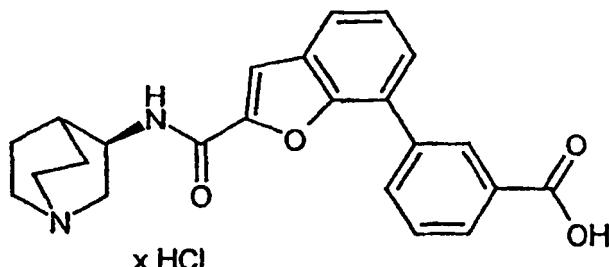
## Ejemplo 149

Clorhidrato del ácido 3-*{[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}-1-benzofuran-7-ilbenzoico*

5

10

15



Se añaden 4,3 ml de una disolución acuosa 2 M de carbonato de sodio y 116,9 mg (0,14 mmol) de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  a una mezcla de 1104 mg (2,86 mmol) de clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofuran-2-carboxamida (ejemplo 30A) y 475 mg (2,86 mmol) de ácido 3-carboxifenilbórico en 10 ml de DMF. Se calienta la mezcla de reacción durante 18 h a 90°C, después se filtra a través de tierra de diatomeas y se concentra hasta sequedad. Después de la purificación del producto en bruto mediante HPLC preparativa, el posterior mezclado con una mezcla 3:1 de acetonitrilo y ácido clorhídrico 1 N, la concentración, así como el secado a alto vacío, se obtienen 724 mg (59,2% d.t.) del compuesto del título.

25

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>):  $\delta$  = 8,62 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,73-7,61 (m, 3H), 7,46 (dd, 1H), 4,49 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,43-3,27 (m, 4H), 2,40 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,96 (m, 1H).

30

HPLC (procedimiento 1):  $T_R$  = 3,89 min.

EM (ESIpos): m/z = 391 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

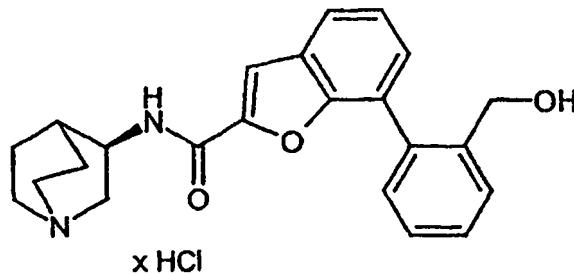
## Ejemplo 150

35

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[2-(hidroximetil)fenil]-1-benzofuran-2-carboxamida

40

45



50

Se añaden 0,64 ml de una disolución acuosa 2 M de carbonato de sodio y 17,5 mg (0,02 mmol) de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  a una mezcla de 150 mg (0,43 mmol) de clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofuran-2-carboxamida (ejemplo 30A) y 65,3 mg (0,43 mmol) de ácido 2-(hidroximetil)fenilbórico en 1,5 ml de DMF. Se calienta la mezcla de reacción durante 18 h a 90°C, después se filtra a través de tierra de diatomeas y se concentra hasta sequedad. Después de la purificación del producto en bruto mediante HPLC preparativa, el posterior mezclado con una mezcla 3:1 de acetonitrilo y ácido clorhídrico 1 N, la concentración, así como el secado a alto vacío, se obtienen 13 mg (7,1% d.t.) del compuesto del título.

60

HPLC (procedimiento 1):  $T_R$  = 3,87 min.

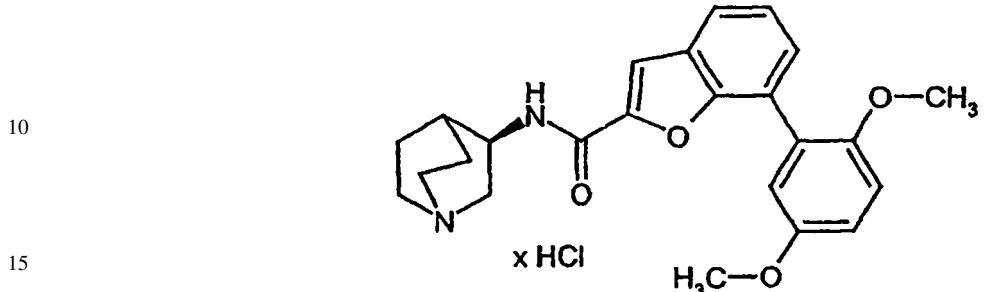
EM (ESIpos): m/z = 377 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

65

## Ejemplo 151

*Clorhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(2,5-dimetoxifenil)-1-benzofurano-2-carboxamida*

5



20 Se añaden 0,78 ml de una disolución acuosa 2 M de carbonato de sodio y 21,2 mg (0,03 mmol) de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  a una mezcla de 200 mg (0,52 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-  
25 carboxamida (ejemplo 30A) y 94,4 mg (0,52 mmol) de ácido 2,5-dimetoxifenilbórico en 2 ml de DMF. Se calienta la mezcla de reacción durante 17 h a 70°C, después se filtra a través de tierra de diatomeas y se concentra hasta sequedad. Después de la purificación del producto en bruto mediante HPLC preparativa, el posterior mezclado con una mezcla 3:1 de metanol y ácido clorhídrico 1 N, la concentración, así como el secado a alto vacío, se obtienen 75 mg (31,7% d.t.) del compuesto del título.

25

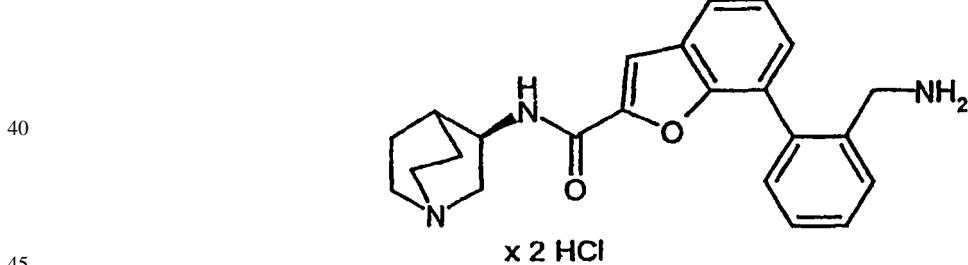
HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 4,15$  min.

EM (ESIpos):  $m/z = 407$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ )<sup>+</sup> (base libre).

## 30 Ejemplo 152

*Diclorhidrato de 7-[2-(aminometil)fenil]-N-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida*

35



50 Según las instrucciones generales de trabajo D, se hacen reaccionar 500 mg (1,75 mmol) de 2-bromobencilcarbamato de *terc*-butilo, 512 mg (2,02 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 428,7 mg (4,7 mmol) de acetato de potasio, 49,2 mg (0,07 mmol) de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ , 518,4 mg (1,34 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-  
55 carboxamida (ejemplo 30A), 3,36 ml de disolución 2 M de carbonato de sodio y otros 49,2 mg (0,07 mmol) de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  en 5 ml de DMF. El producto en bruto secado a alto vacío se agita en 8 ml de una mezcla 1:1 de metanol y ácido clorhídrico 4 M en dioxano durante 2 h a temperatura ambiente. Se concentra la disolución de reacción y se purifica el producto en bruto obtenido mediante HPLC preparativa. Se concentran las fracciones de producto, se mezclan con una mezcla 3:1 de metanol y ácido clorhídrico 1 N, se concentran de nuevo y se secan a alto vacío. Se obtienen 245,5 mg (44,5% d.t.) del compuesto del título.

60 RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 10,48$  (s a, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,47 (s a, 3H), 8,05 (s, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,62-7,40 (m, 5H), 4,31 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,51-3,10 (m, 5H), 2,18 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,71 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 7):  $T_R = 3,55$  min.

EM (ESIpos):  $m/z = 376$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ )<sup>+</sup> (base libre).

65

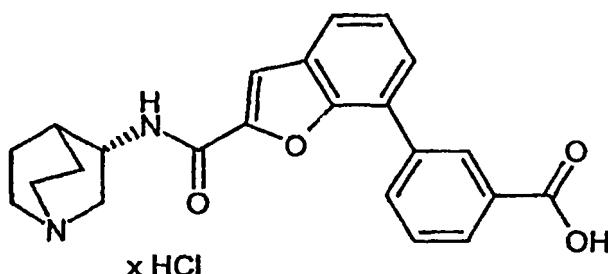
## Ejemplo 153

Clorhidrato del ácido 3-*{[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}*-1-benzofuran-7-il)benzoico

5

10

15



Se añaden 3,89 ml de una disolución acuosa 2 M de carbonato de sodio y 105,9 mg (0,13 mmol) de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  a una mezcla de 1000 mg (2,59 mmol) de clorhidrato de *N*-(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il)-7-bromo-1-benzofuran-2-carboxamida (base libre: ejemplo 31A) y 430,2 mg (2,59 mmol) de ácido 3-carboxifenilbórico en 8 ml de DMF. Se calienta la mezcla de reacción durante 18 h a 70°C, después se filtra a través de tierra de diatomeas y se concentra hasta sequedad. Después de la purificación del producto en bruto mediante HPLC preparativa, el posterior mezclado con una mezcla 3:1 de metanol y ácido clorhídrico 1 N, la concentración, así como el secado a alto vacío, se obtienen 142,5 mg (12% d.t.) así como otros 627,9 mg (con 80% de pureza) del compuesto del título.

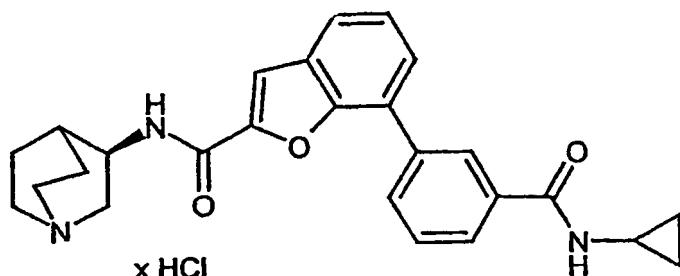
25 Los datos espectroscópicos coinciden con los del compuesto enantiomérico (ejemplo 149).

## Ejemplo 154

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il)-7-*{[ciclopropilamino]-carbonil}*fenil-1-benzofuran-2-carboxamida

35

40



Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-*{[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}*-1-benzofuran-7-il)benzoico (ejemplo 149) y 13,4 mg (0,23 mmol) de ciclopropilamina entre sí. Se obtienen 20 mg (32,2% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 3,93$  min.

EM-CL (procedimiento 6):  $T_R = 3,33$  min,  $m/z = 429$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> (base libre).

50

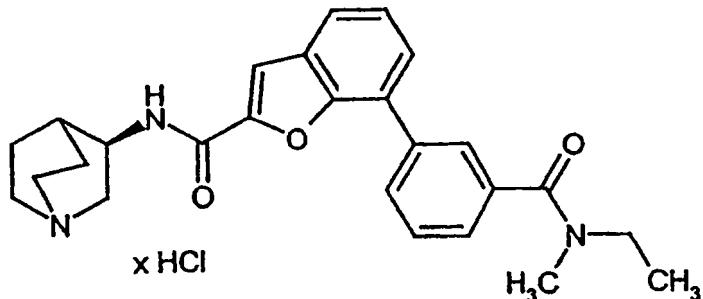
## Ejemplo 155

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il)-7-*{[etil(metil)amino]-carbonil}*fenil-1-benzofuran-2-carboxamida

55

60

65



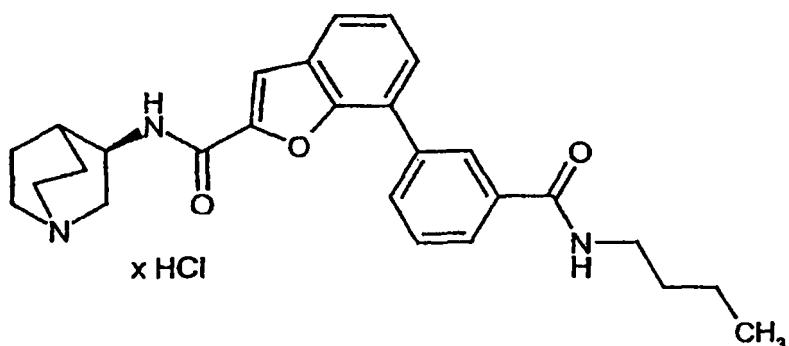
Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}-1-benzofuran-7-il)benzoico (ejemplo 149) y 13,9 mg (0,23 mmol) de metiletilamina entre sí. Se obtienen 19,8 mg (29,4% d.t.) del compuesto del título.

5 HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 4,03$  min.

EM-CL (procedimiento 6):  $T_R = 3,38$  min,  $m/z = 431$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (base libre).

Ejemplo 156

10 *Clorhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-{3-[(butilamino)carbonil]-fenil}-1-benzofurano-2-carboxamida*



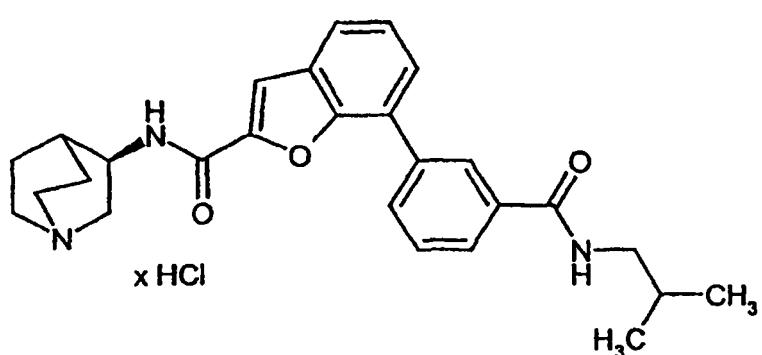
30 Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}-1-benzofuran-7-il)benzoico (ejemplo 149) y 17,1 mg (0,23 mmol) de n-butilamina entre sí. Se obtienen 15,2 mg (26,2% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 4,21$  min.

35 EM-CL (procedimiento 6):  $T_R = 3,49$  min,  $m/z = 445$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (base libre).

Ejemplo 157

40 *Clorhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-{3-[(isobutilamino)-carbonil]fenil}-1-benzofurano-2-carboxamida*



60 Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}-1-benzofuran-7-il)benzoico (ejemplo 149) y 17,1 mg (0,23 mmol) de isobutilamina entre sí. Se obtienen 15,2 mg (26,9% d.t.) del compuesto del título.

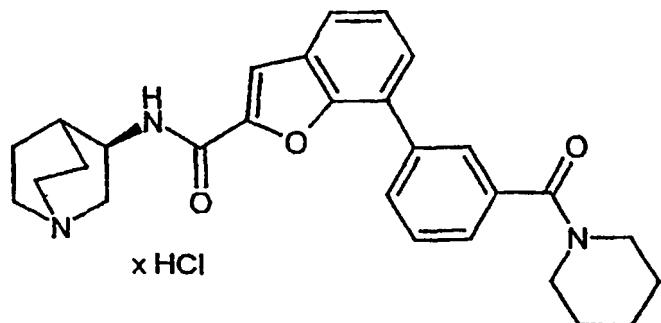
HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 4,18$  min.

65 EM-CL (procedimiento 6):  $T_R = 3,49$  min,  $m/z = 445$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (base libre).

## Ejemplo 158

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-(1-piperidinilcarbonil)-fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida

5



Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil)-1-benzofuran-7-il)benzoico (ejemplo 149) y 20,0 mg (0,23 mmol) de piperidina entre sí. Se obtienen 16,4 mg (27,6% d.t.) del compuesto del título.

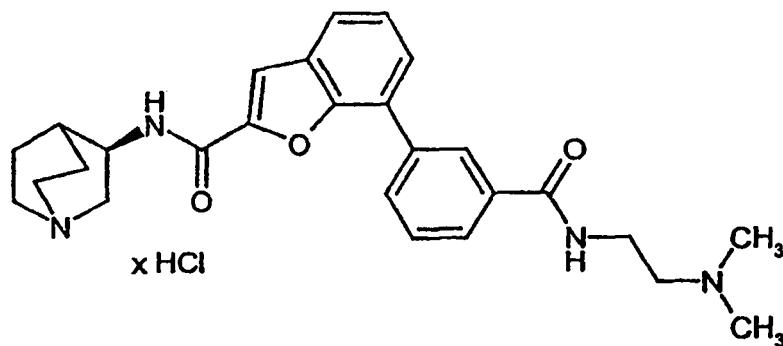
25 HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 4,22$  min.

EM-CL (procedimiento 6):  $T_R = 3,51$  min,  $m/z = 457$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (base libre).

## 30 Ejemplo 159

Clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-({{2-(dimetilamino)ethyl}-amino}carbonil)fenil]-1-benzofuran-2-carboxamida

35



50 Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil)-1-benzofuran-7-il)benzoico (ejemplo 149) y 20,7 mg (0,23 mmol) de *N*-(2-aminoethyl)-*N,N*-dimetilamina entre sí. Se obtienen 17,4 mg (24,8% d.t.) del compuesto del título.

55 HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 3,64$  min.

EM-CL (procedimiento 6):  $T_R = 2,93$  min,  $m/z = 460$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (base libre).

60

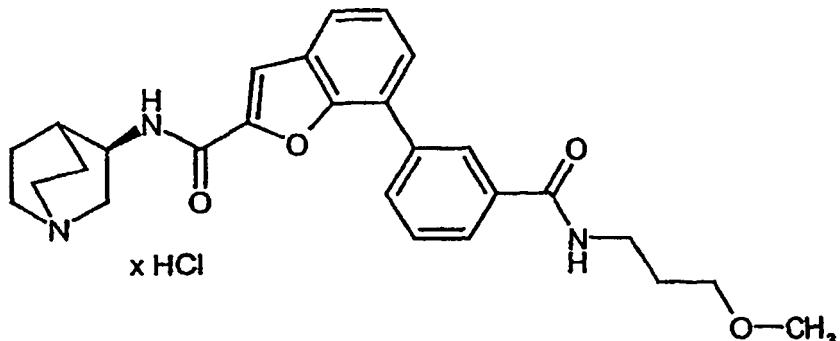
65

# ES 2 276 072 T3

## Ejemplo 160

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(3-[(3-metoxipropil)-amino]carbonil)fenil)-1-benzofuran-2-carboxamida

5



20

Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil)-1-benzofuran-7-il)benzoico (ejemplo 149) y 20,9 mg (0,023 mmol) de 3-metoxipropilamina entre sí. Se obtienen 22,7 mg (36,4% d.t.) del compuesto del título.

25

HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 3,93$  min.

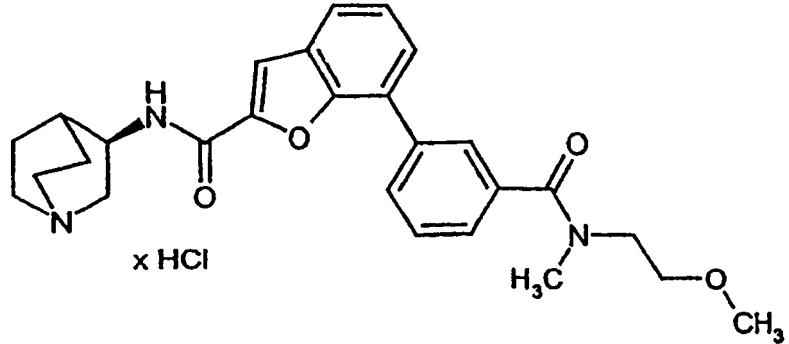
EM-CL (procedimiento 6):  $T_R = 3,36$  min,  $m/z = 461$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (base libre).

30

## Ejemplo 161

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(3-[(2-metoxietil)(metil)-amino]carbonil)fenil)-1-benzofuran-2-carboxamida

35



50

Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil)-1-benzofuran-7-il)benzoico (ejemplo 149) y 20,9 mg (0,023 mmol) de *N*-(2-metoxietil)-*N*-metilamina entre sí. Se obtienen 20,4 mg (31,3% d.t.) del compuesto del título.

55

HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 3,96$  min.

EM-CL (procedimiento 6):  $T_R = 3,34$  min,  $m/z = 461$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (base libre).

60

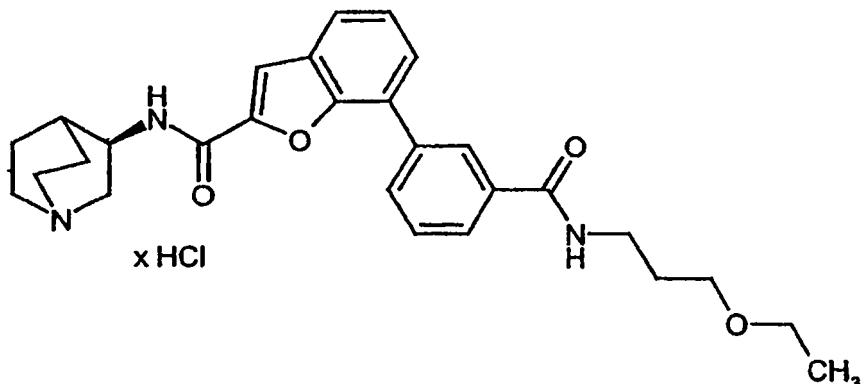
65

## Ejemplo 162

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(3-[(3-etoxypropil)amino]-carbonil]fenil)-1-benzofurano-2-carboxamida

5

10



15

20

Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-{[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}-1-benzofuran-7-il)benzoico (ejemplo 149) y 24,2 mg (0,23 mmol) de 3-etoxypropilamina entre sí. Se obtienen 17,8 mg (28,9% d.t.) del compuesto del título.

25

HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 4,06$  min.

30

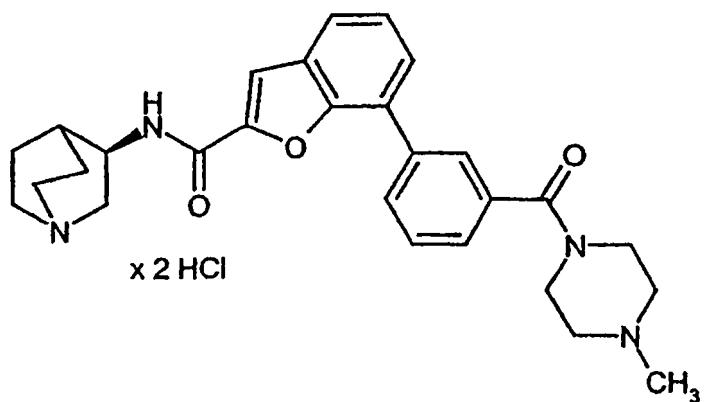
EM-CL (procedimiento 6):  $T_R = 3,43$  min,  $m/z = 475$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (base libre).

35

## Ejemplo 163

Diclorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(3-[(4-metil-1-piperazinil)carbonil]fenil)-1-benzofurano-2-carboxamida

40



45

50

Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-{[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}-1-benzofuran-7-il)benzoico (ejemplo 149) y 23,5 mg (0,23 mmol) de *N*-metilpiperazina entre sí. Se obtienen 29,6 mg (41,9% d.t.) del compuesto del título.

55

HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 3,60$  min.

60

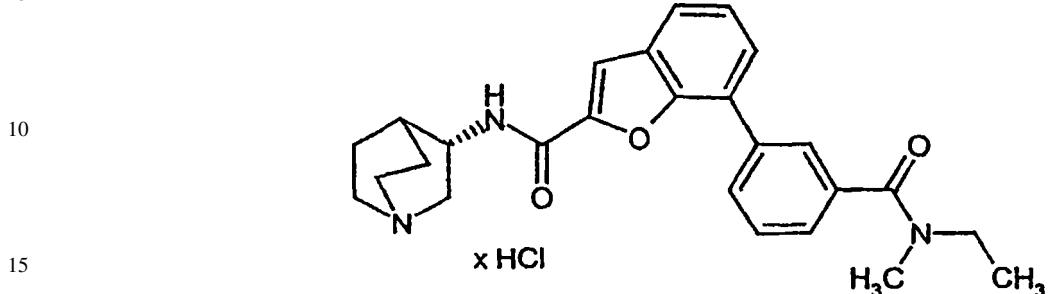
EM-CL (procedimiento 6):  $T_R = 2,91$  min,  $m/z = 472$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (base libre).

65

## Ejemplo 164

Clorhidrato de *N*-(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(3-{{[etil(metil)amino]-carbonil]fenil}-1-benzofurano-2-carboxamida

5



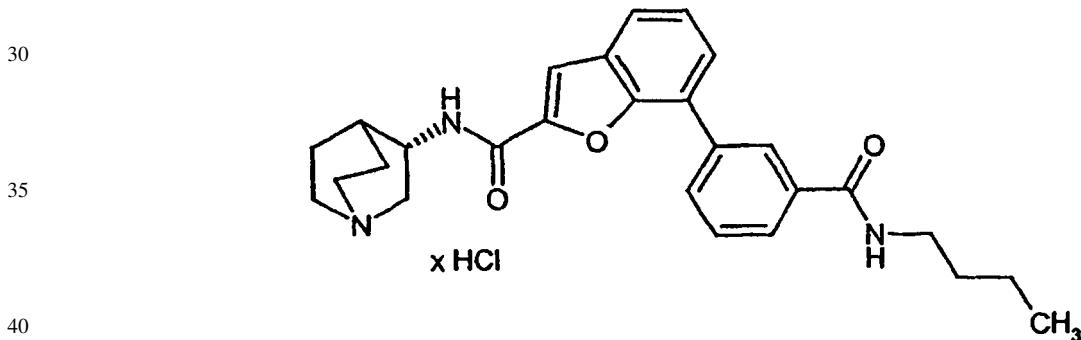
Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-{{(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}-1-benzofuran-7-il)benzoico (ejemplo 153) y 13,9 mg (0,23 mmol) de metiletilamina entre sí. Se obtienen 50,1 mg (91,4% d.t.) del compuesto del título.

Los datos espectroscópicos coinciden con los del compuesto enantiomérico (ejemplo 155).

## Ejemplo 165

25

Clorhidrato de *N*-(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-{3-{{[butilamino]carbonil]fenil}-1-benzofurano-2-carboxamida



Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-{{(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil}-1-benzofuran-7-il)benzoico (ejemplo 153) y 17,1 mg (0,23 mmol) de n-butilamina entre sí. Se obtienen 49,4 mg (87,5% d.t.) del compuesto del título.

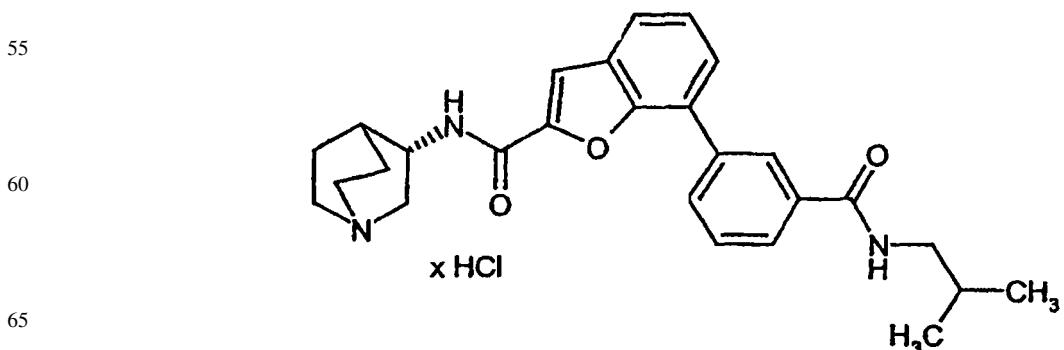
45

Los datos espectroscópicos coinciden con los del compuesto enantiomérico (ejemplo 156).

## Ejemplo 166

50

Clorhidrato de *N*-(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-{3-{{[isobutilamino]carbonil]fenil}-1-benzofurano-2-carboxamida

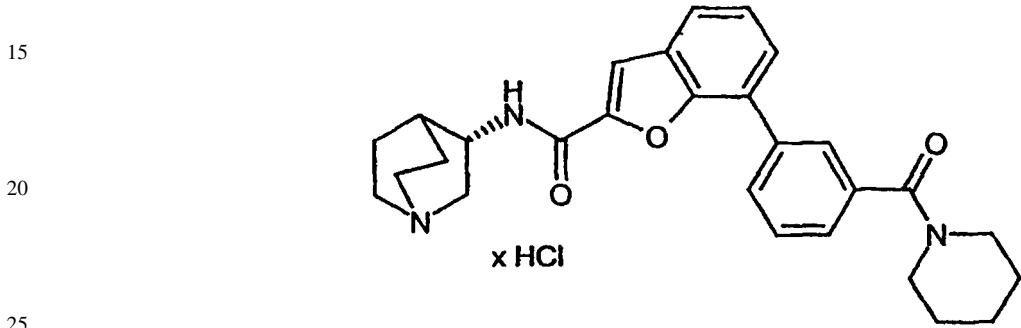


Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-{{(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino}carbonil}-1-benzofuran-7-il)benzoico (ejemplo 153) y 17,1 mg (0,23 mmol) de isobutilamina entre sí. Se obtienen 40,3 mg (71,4% d.t.) del compuesto del título.

5 Los datos espectroscópicos coinciden con los del compuesto enantiomérico (ejemplo 157).

Ejemplo 167

10 *Clorhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-(1-piperidinilcarbonil)-fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida*

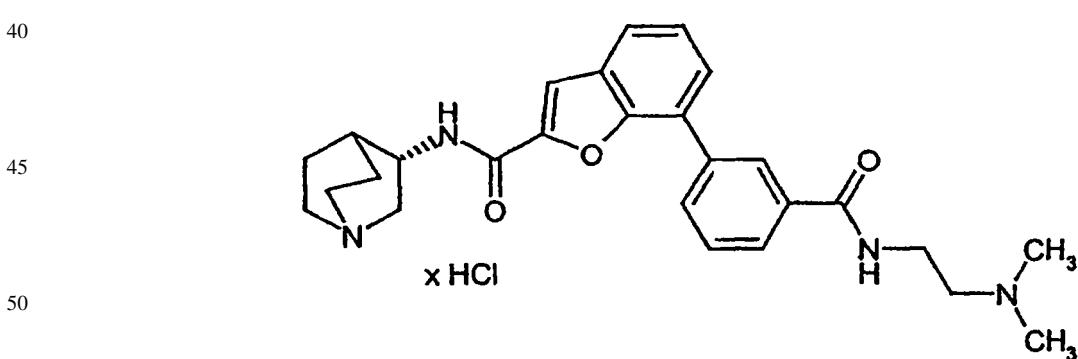


30 Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-{{(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino}carbonil}-1-benzofuran-7-il)benzoico (ejemplo 153) y 20,0 mg (0,23 mmol) de piperidina entre sí. Se obtienen 29,7 mg (49,9% d.t.) del compuesto del título.

Los datos espectroscópicos coinciden con los del compuesto enantiomérico (ejemplo 158).

Ejemplo 168

35 *Clorhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-((2-(dimetilamino)ethyl)-amino)carbonil]fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida*



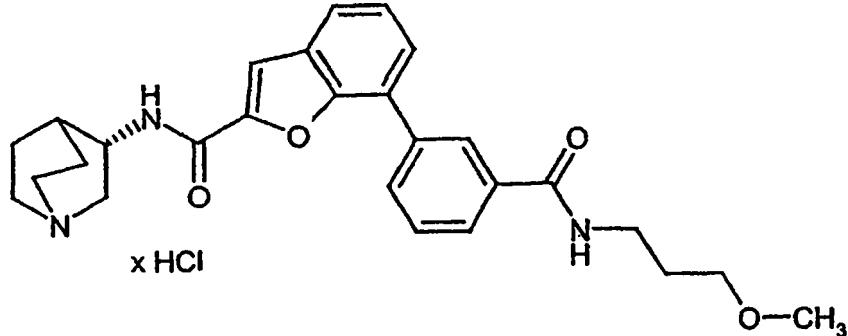
55 Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-{{(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino}carbonil}-1-benzofuran-7-il)benzoico (ejemplo 153) y 20,7 mg (0,23 mmol) de N-(2-aminoethyl)-N,N-dimetilamina entre sí. Se obtienen 42,5 mg (64,5% d.t.) del compuesto del título.

60 Los datos espectroscópicos coinciden con los del compuesto enantiomérico (ejemplo 159).

## Ejemplo 169

Clorhidrato de *N*-(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(3-[(3-metoxipropil)-amino]carbonil)fenil)-1-benzofurano-2-carboxamida

5



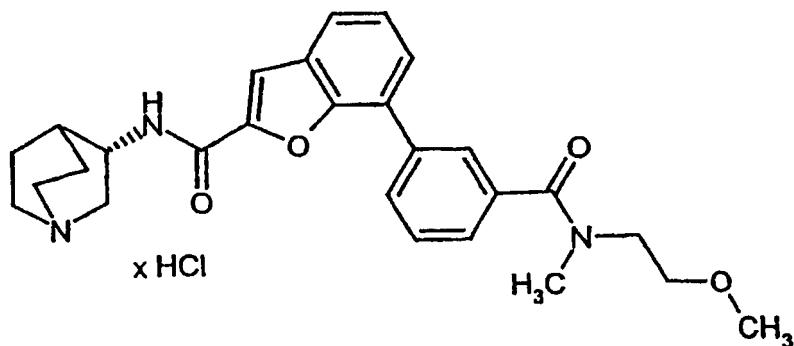
Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil)-1-benzofuran-7-il)benzoico (ejemplo 153) y 20,9 mg (0,23 mmol) de 3-metoxipropilamina entre sí. Se obtienen 29,8 mg (44,5% d.t.) del compuesto del título. Los datos espectroscópicos coinciden con los del compuesto enantiomérico (ejemplo 160).

## Ejemplo 170

25

Clorhidrato de *N*-(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(3-[(2-metoxietil)(metil)-amino]carbonil)fenil)-1-benzofuran-2-carboxamida

30



35

Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-[(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil)-1-benzofuran-7-il)benzoico (ejemplo 153) y 20,9 mg (0,23 mmol) de *N*-(2-metoxietil)-*N*-metilamina entre sí. Se obtienen 22,1 mg (35,1% d.t.) del compuesto del título.

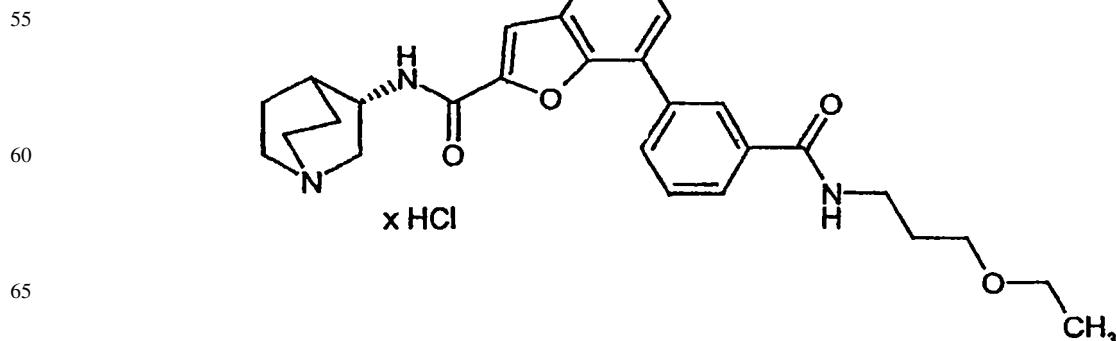
Los datos espectroscópicos coinciden con los del compuesto enantiomérico (ejemplo 161).

## Ejemplo 171

40

Clorhidrato de *N*-(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(3-[(3-etoxipropil)amino]-carbonil)fenil)-1-benzofuran-2-carboxamida

45



## ES 2 276 072 T3

Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-{{(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino}carbonil}-1-benzofuran-7-il)benzoico (ejemplo 153) y 24,2 mg (0,23 mmol) de 3-etoxipropilamina entre sí. Se obtienen 23,6 mg (36,9% d.t.) del compuesto del título. Los datos espectroscópicos coinciden con los del compuesto enantiomérico (ejemplo 162).

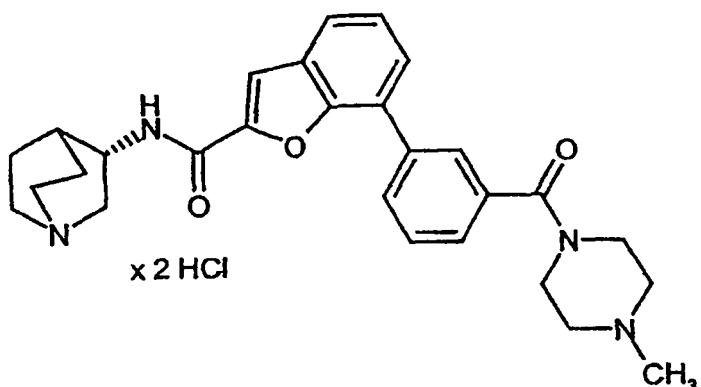
5

Ejemplo 172

*Diclorhidrato de N-[{(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il}-7-{3-[(4-metil-1-piperazinil)carbonil]fenil}-1-benzofurano-2-carboxamida*

10

15



20

25

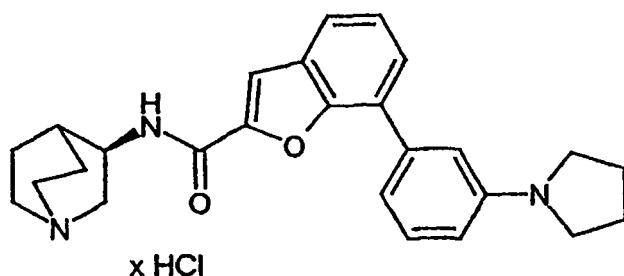
Según las instrucciones generales de trabajo E, se hacen reaccionar 50 mg (0,12 mmol) de clorhidrato del ácido 3-(2-{{(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino}carbonil}-1-benzofuran-7-il)benzoico (ejemplo 153) y 23,5 mg (0,23 mmol) de N-metilpiperazina entre sí. Se obtienen 9,2 mg (15,4% d.t.) del compuesto del título. Los datos espectroscópicos coinciden con los del compuesto enantiomérico (ejemplo 163).

Ejemplo 173

*Clorhidrato de N-[{(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il}-7-{3-(1-pirrolidinil)fenil}-1-benzofurano-2-carboxamida*

40

45



50

55

Según las instrucciones generales de trabajo D, se hacen reaccionar 114,3 mg (0,51 mmol) de 1-(3-bromofenil)pirrolidina, 148,1 mg (0,58 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 124,1 mg (1,26 mmol) de acetato de potasio, 14,2 mg (0,02 mmol) de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ , 150 mg (0,39 mmol) de clorhidrato de N-[{(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il}-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 30A), 0,97 ml de una disolución de carbonato de sodio 2 M y otros 14,2 mg (0,02 mmol) de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  en 2,0 ml de DMF. Después de secado a alto vacío, se obtienen 95,6 mg (54,4% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 3,85$  min.

EM (ESIpos):  $m/z = 416$  ( $\text{M}+\text{H})^+$  (base libre).

60

65

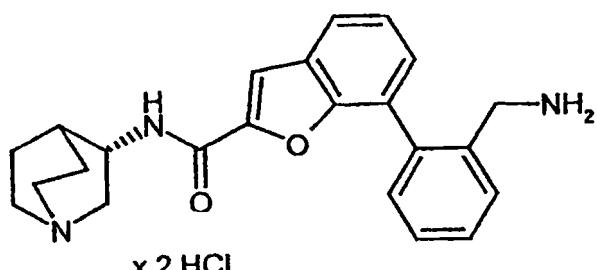
## Ejemplo 174

*Diclorhidrato de 7-[2-(aminometil)fenil]-N-(*(3S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida*

5

10

15



Según las instrucciones generales de trabajo D, se hacen reaccionar 500 mg (1,75 mmol) de 2-bromobencilcarbamato de *terc*-butilo, 512 mg (2,02 mmol) de bis(pinacolato)diboro, 428,7 mg (4,37 mmol) de acetato de potasio, 49,2 mg (0,07 mmol) de  $PdCl_2(dppf)$ , 518,4 mg (1,34 mmol) de clorhidrato de *N*-(*(3S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (base libre: ejemplo 31A), 3,36 ml de disolución 2 M de carbonato de sodio y otros 49,2 mg (0,07 mmol) de  $PdCl_2(dppf)$  en 5 ml de DMF. El producto en bruto secado a alto vacío se agita en 4 ml de una mezcla 1:1 de metanol y ácido clorhídrico 4 M durante 2 h a temperatura ambiente. Se concentra la disolución de reacción y se purifica el producto en bruto obtenido mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto se concentran, se mezclan con una mezcla 3:1 de metanol y ácido clorhídrico 1 N, se concentran de nuevo y se secan a alto vacío. Se obtienen 121,6 mg (22,4% d.t.) del compuesto del título.

Los datos espectroscópicos coinciden con los del compuesto enantiomérico (ejemplo 152).

30

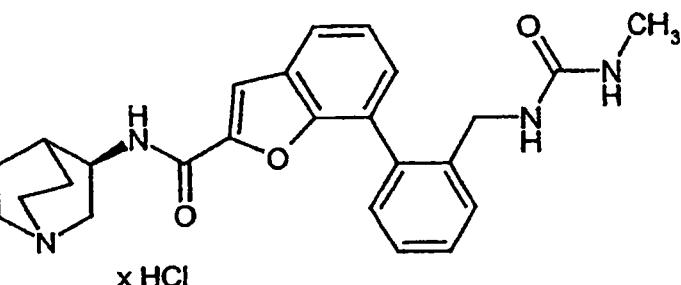
## Ejemplo 175

*Clorhidrato de *N*-(*(3R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-7-[2-({[(metilamino)-carbonil]amino}metil)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida*

35

40

45



50

55

55

55

60

60

65

Se añaden 62,2  $\mu$ l (0,45 mmol) de trietilamina y 53  $\mu$ l (0,89 mmol) de metilisocianato a una disolución de 100 mg (0,22 mmol) de diclorhidrato de 7-[2-(aminometil)fenil]-*N*-(*(3R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 152) en 1 ml de una mezcla 5:1 de THF y DMF. Después de 18 h a temperatura ambiente, se concentra la mezcla de reacción y se purifica mediante HPLC preparativa. Se concentran las fracciones de producto, se mezclan con una mezcla 3:1 de metanol y ácido clorhídrico 1 N, se concentran de nuevo y se secan a alto vacío. Se obtienen 75 mg (66% d.t.) del compuesto del título.

RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>):  $\delta$  = 7,78 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,52-7,30 (m, 6H), 4,47 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,53-3,25 (m, 5H), 2,69 (s, 3H), 2,37 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,88 (m, 1H).

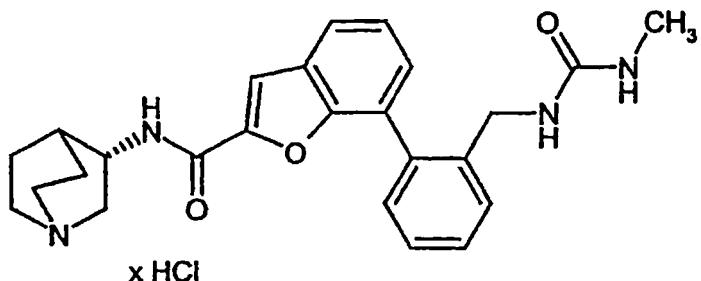
HPLC (procedimiento 1):  $T_R$  = 3,78 min.

EM (ESIpos):  $m/z$  = 433 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

## Ejemplo 176

Clorhidrato de *N*-(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[2-({[(metilamino)-carbonil]amino}metil)fenil]-1-benzofuran-2-carboxamida

5



20 Se añaden 36  $\mu$ l (0,26 mmol) de trietilamina y 29,5  $\mu$ l (0,52 mmol) de metilisocianato a una disolución de 57,9 mg (0,13 mmol) de diclorhidrato de 7-[2-(aminometil)fenil]-*N*-(3*S*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofuran-2-carboxamida (ejemplo 174) en 0,7 ml de una mezcla 5:1 de THF y DMF. Después de 18 h a temperatura ambiente, se concentra la mezcla de reacción y se purifica mediante HPLC preparativa. Se concentran las fracciones de producto, se mezclan con una mezcla 3:1 de metanol y ácido clorhídrico 1 N, se concentran de nuevo y se secan a alto vacío. Se obtienen 49,2 mg (81,2% d.t.) del compuesto del título.

25 Los datos espectroscópicos coinciden con los del compuesto enantiomérico (ejemplo 175).

## Ejemplo 177

30 Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-{3-[(2,2-dimetilpropanoil)-amino]fenil}benzofuran-2-carboxamida



45 Según las instrucciones generales de trabajo F, se hacen reaccionar 50 mg (0,14 mmol) de 7-(3-aminofenil)-*N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofuran-2-carboxamida (ejemplo 114) y 33,4 mg (0,28 mmol) de cloruro del

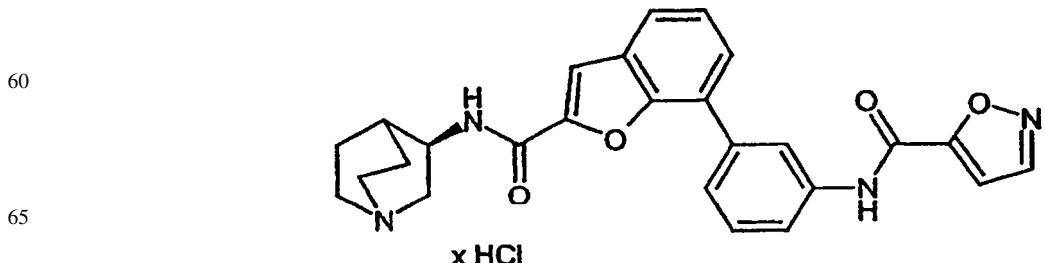
ácido pivalico entre sí. Se obtienen 15,2 mg (20,7% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 4,30$  min.

50 EM (ESIpos):  $m/z = 446$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (base libre).

## Ejemplo 178

55 Clorhidrato de *N*-(3-(2-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilamino]carbonil)-1-benzofuran-7-il)fenil]-5-isoxazolcarboxamida



# ES 2 276 072 T3

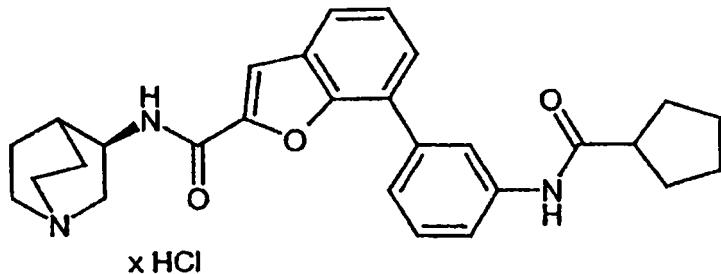
Según las instrucciones generales de trabajo F, se hacen reaccionar 50 mg (0,14 mmol) de 7-(3-aminofenil)-N-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 114) y 36,4 mg (0,28 mmol) de cloruro del ácido 5-isoxazolcarboxílico entre sí. Se obtienen 39,6 mg (53,3% d.t.) del compuesto del título.

5 HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 4,18$  min.

EM (ESIpos):  $m/z = 457$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (base libre).

Ejemplo 179

10 *Clorhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-{3-[(ciclopentilcarbonil)-amino]fenil}-1-benzofurano-2-carboxamida*



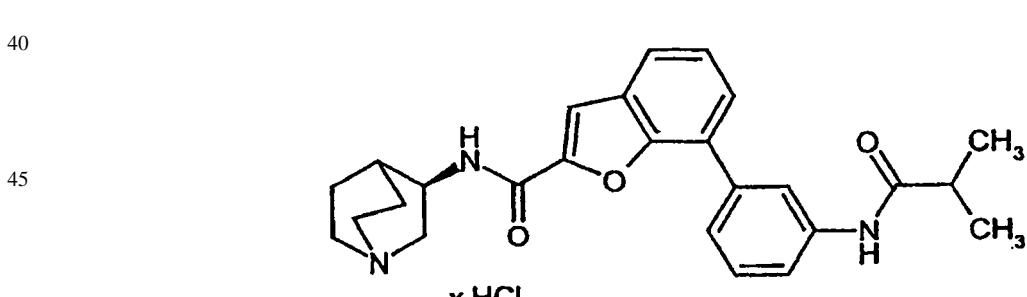
Según las instrucciones generales de trabajo F, se hacen reaccionar 50 mg (0,14 mmol) de 7-(3-aminofenil)-N-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 114) y 36,7 mg (0,28 mmol) de cloruro del ácido ciclopentanocarboxílico. Se obtienen 33,2 mg (45,1% d.t.) del compuesto del título.

30 HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 4,38$  min.

EM (ESIpos):  $m/z = 458$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (base libre).

35 Ejemplo 180

*Clorhidrato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-{3-(isobutirilamino)fenil}-1-benzofurano-2-carboxamida*



Según las instrucciones generales de trabajo F, se hacen reaccionar 50 mg (0,14 mmol) de 7-(3-aminofenil)-N-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 114) y 29,5 mg (0,28 mmol) de cloruro del ácido isobutírico entre sí. Se obtienen 12,8 mg (19,5% d.t.) del compuesto del título.

55 HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 4,19$  min.

EM (ESIpos):  $m/z = 432$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (base libre).

60

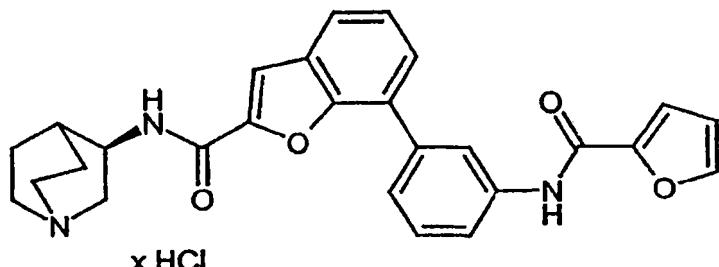
65

## Ejemplo 181

Clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-[3-(2-furoilamino)fenil]-1-benzofurano-2-carboxamida

5

10



15

Según las instrucciones generales de trabajo F, se hacen reaccionar 50 mg (0,14 mmol) de 7-(3-aminofenil)-*N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 114) y 36,1 mg (0,28 mmol) de cloruro del ácido furano-2-carboxílico. Se obtienen 7,4 mg (10,6% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1):  $T_R = 4,27$  min.25 EM (ESIpos):  $m/z = 456$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> (base libre).

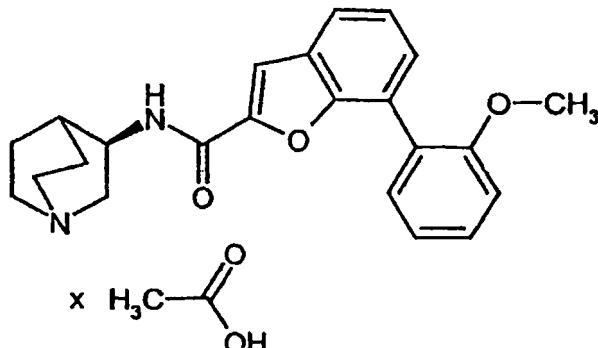
## Ejemplo 182

30 Acetato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(2-metoxifenil)-1-benzofurano-2-carboxamida

35

40

45



Se disuelven 95,9 mg (0,25 mmol) de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(2-metoxifenil)-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 130) en 2 ml de metanol. Después de la adición de 15,3 mg (0,25 mmol) de ácido acético, se concentra la mezcla y se seca el residuo a alto vacío. Se obtienen 114,9 mg (99,7% d.t.) del compuesto del título.

55 RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 8,37$  (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,50-7,33 (m, 4H), 7,20 (d, 1H), 7,08 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,10 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,78-2,60 (m, 4H), 1,90 (s, 3H), 1,87 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,58 (m, 2H), 1,33 (m, 1H).

55

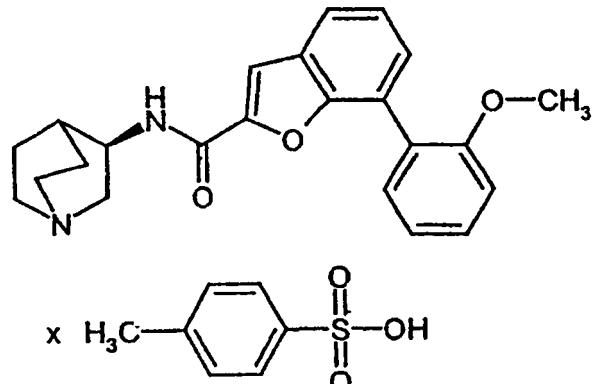
60

65

## Ejemplo 183

Tosilato de *N*-(*3R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(2-metoxifenil)-1-benzofurano-2-carboxamida

5



10

15

20

Se disuelven 95,9 mg (0,25 mmol) de *N*-(*3R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(2-metoxifenil)-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 130) en 2 ml de metanol. Después de la adición de 49,2 mg (0,25 mmol) de ácido p-toluenosulfónico, se concentra la mezcla y se seca el residuo a alto vacío. Se obtienen 143 mg (99,4% d.t.) del compuesto del título.

25

## Ejemplo 184

Fumarato de *N*-(*3R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(2-metoxifenil)-1-benzofurano-2-carboxamida

30

35

40

45

50

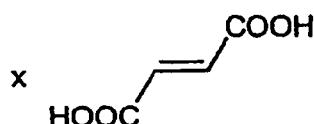
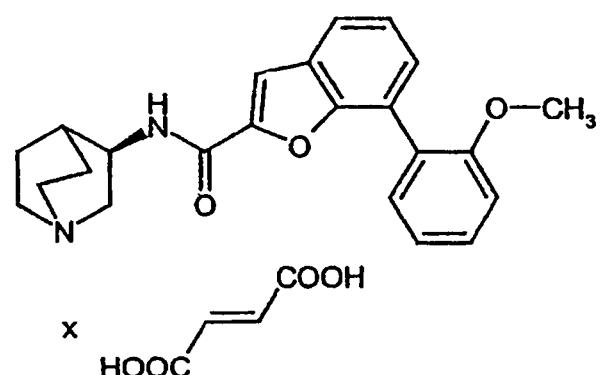
55

Se disuelven 95,9 mg (0,25 mmol) de *N*-(*3R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(2-metoxifenil)-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 130) en 1,5 ml de acetona. Después de la adición de 29,6 mg (0,25 mmol) de ácido fumárico en 1 ml de isopropanol caliente, se agita la mezcla durante 30 min a 50°C, a continuación se concentra y se seca el residuo a alto vacío. Se obtienen 124,2 mg (99% d.t.) del compuesto del título.

RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 9,34 (s a, 1H), 8,70 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,72 (s, 1J), 7,52-7,35 (m, 6H), 7,21 (d, 1H), 7,15-7,04 (m, 3H), 4,30 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,68 (m, 1H), 3,33-3,11 (m, 5H), 2,29 (s, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,74 (m, 1H).

60

65

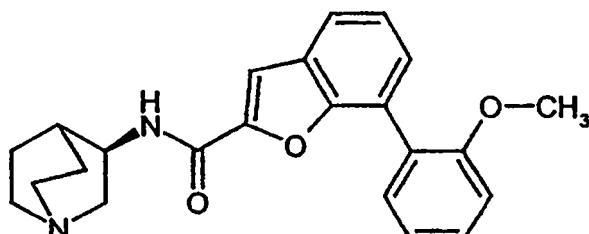


## Ejemplo 185

*Oxalato de N-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(2-metoxifenil)-1-benzofurano-2-carboxamida*

5

10



15



Se disuelven 95,9 mg (0,25 mmol) de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(2-metoxifenil)-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 130) en 1,5 ml de acetona. Después de la adición de 22,9 mg (0,25 mmol) de ácido oxálico en 1 ml de isopropanol caliente, se agita la mezcla durante 30 min a 50°C, a continuación se concentra y se seca el residuo a alto vacío. Se obtienen 117,6 mg (99% d.t.) del compuesto del título.

20 RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ= 8,75 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,50-7,33 (m, 4H), 7,20 (d, 1H),  
25 7,09 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,62 (m, 1H), 3,32-3,08 (m, 5H), 2,17 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,89 (m, 2H),  
1,71 (m, 1H).

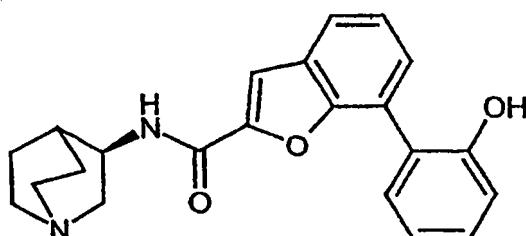
## Ejemplo 186

*N*-[(3*R*)-1-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(2-hidroxifenil)-1-benzofurano-2-carboxamida

30

35

40



45 Se añaden gota a gota 2,42 ml de una disolución de tribromuro de boro 1 M en diclorometano a una suspensión enfriada a -20°C de 200 mg (0,48 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(2-metoxifenil)-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 102) en 8 ml de diclorometano. Después de 2 h, se detiene la reacción mediante la adición de éter dietílico. Se agita durante 30 min a temperatura ambiente, a continuación se mezcla con agua y neutraliza con lejía de soda 1 N. Se extrae con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas y se secan sobre sulfato de sodio. Despues de la concentración y secado a alto vacío, se obtienen 125,9 mg (71,7% d.t.) del compuesto del título.

HPLC (procedimiento 1): T<sub>R</sub>= 3,84 min.

50

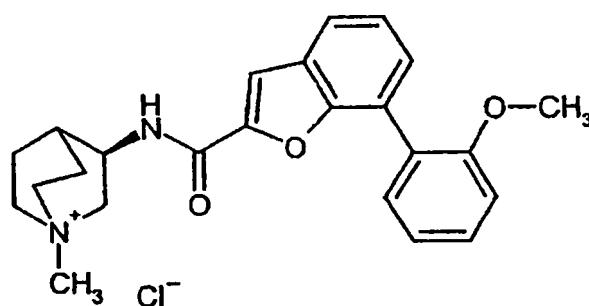
EM (ESIpos): m/z= 363 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 187

55 *Cloruro de (3*R*)-3-({[7-(2-metoxifenil)-1-benzofuran-2-il]carbonil}amino)-1-metil-1-zoniabicyclo[2.2.2]octano*

60

65



Se añaden 60,5 mg (1,51 mmol) de hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite mineral) a una disolución enfriada a -20°C de 250 mg (0,61 mmol) de clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(2-metoxifenil)-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 102) en 2,5 ml de DMF. Después de 30 min, se añaden a temperatura ambiente y de nuevo con enfriamiento a -20°C 33,9  $\mu$ l (0,54 mmol) de yodometano. Después de 18 h a temperatura ambiente, 5 se detiene la reacción mediante la adición de agua. Se purifica la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa. Se concentran las fracciones de producto, se codestilan con ácido clorhídrico 1 N, se concentran de nuevo y se secan a alto vacío. Se obtienen 206 mg (79,7% d.t.) del compuesto del título.

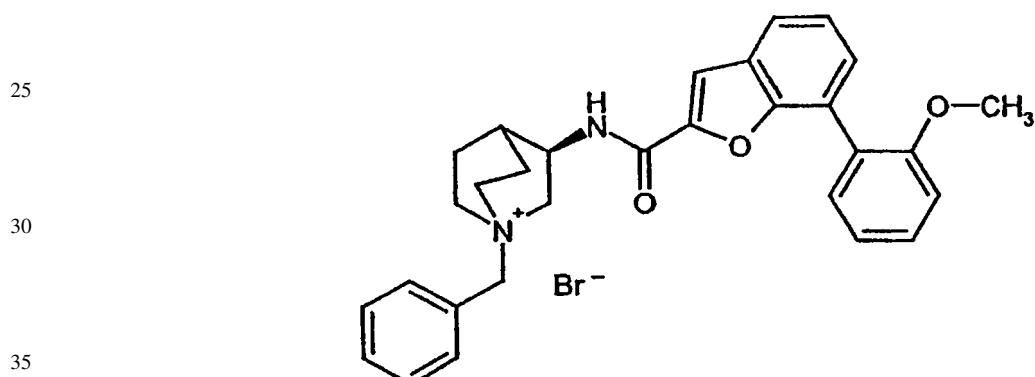
10 RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 9,23 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,63 (m, 1H), 3,49-3,33 (m, 4H), 2,96 (s, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,83 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1):  $T_R$  = 4,19 min.

15 EM (ESIpos): m/z = 391 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 188

20 *Bromuro de (3*R*)-1-bencil-3-({[7-(2-metoxifenil)-1-benzofuran-2-il]carbonil}-amino)-1-azoniabaciclo[2.2.2]octano*



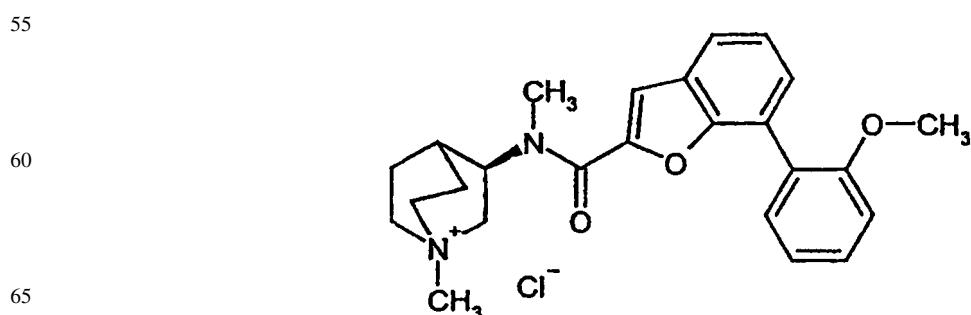
40 Se añaden 288  $\mu$ l (2,42 mmol) de bromuro de bencilo y 502 mg (3,63 mmol) de carbonato de potasio a una disolución de 500 mg (1,21 mmol) de clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(2-metoxifenil)-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 102) en 12,5 ml de DMF. Después de 20 h a 50°C, se purifica la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa. Se concentran las fracciones de producto, se mezclan con ácido bromhídrico al 50%, se concentran de nuevo y se secan a alto vacío. La cristalización con ciclohexano/acetona proporciona 537 mg (77% d.t.) del compuesto del título.

45 HPLC (procedimiento 1):  $T_R$  = 4,44 min.

EM (ESIpos): m/z = 467 (M+H)<sup>+</sup>.

50 Ejemplo 189

*Cloruro de (3*R*)-3-({[7-(2-metoxifenil)-1-benzofuran-2-yl]carbonil}(metil)-amino)-1-metil-1-azoniabaciclo[2.2.2]octano*



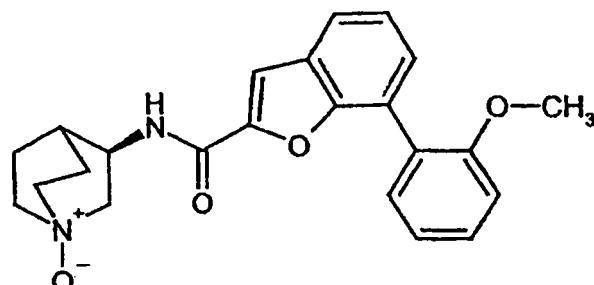
Se añaden 84,8 mg (2,12 mmol) de hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite mineral) a una disolución enfriada a -20°C de 250 mg (0,61 mmol) de clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(2-metoxifenil)-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 102) en 2,5 ml de DMF. Después de 30 min a temperatura ambiente y de nuevo enfriamiento a -20°C, se añaden 94,2  $\mu$ l (1,51 mmol) de yodometano. Después de 18 h a temperatura ambiente, 5 se detiene la reacción mediante la adición de agua. Se purifica la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa. Se concientan las fracciones de producto, se codestilan con una mezcla 1:1 de metanol y ácido clorhídrico 4 M en dioxano, se concientan de nuevo y se secan a alto vacío. Se obtienen 58 mg (21,7% d.t.) del compuesto del título.

10 HPLC (procedimiento 1):  $T_R$  = 4,17 min.

15 EM (ESIpos):  $m/z$  = 405 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Ejemplo 190

20 15 *7-(2-Metoxifenil)-N-[(3*R*)-1-oxido-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida*



25 Se añaden 35,8  $\mu$ l (0,35 mmol) de peróxido de hidrógeno al 30% a una disolución enfriada a 0°C de 110 mg (0,29 mmol) de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-(2-metoxifenil)-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 130) en 2 ml 30 de metanol. Después de 18 h a temperatura ambiente, se añaden otros 35,8  $\mu$ l (0,35 mmol) de peróxido de hidrógeno al 30%. Después de otras 18 h a temperatura ambiente, se concienta la disolución de reacción y se seca el residuo a alto vacío. Se obtienen 111,5 mg (97,2% d.t.) del compuesto del título.

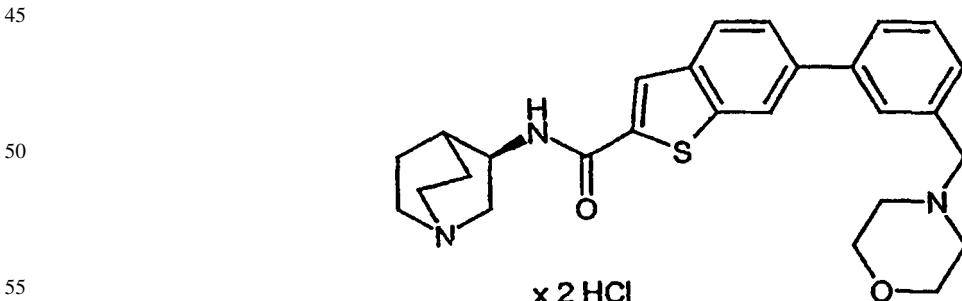
35 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, metanol-d<sub>4</sub>):  $\delta$  = 7,69 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,37 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 4,57 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,75 (m, 1H), 3,43-3,30 (m, 5H), 2,22 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,99 (m, 1H).

HPLC (procedimiento 1):  $T_R$  = 4,18 min.

40 EM (ESIpos):  $m/z$  = 393 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Ejemplo 191

45 *Diclorhidrato de N-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-[3-(4-morfolinilmetil)-fenil]-1-benzotiofeno-2-carboxamida*



50 Se añaden sucesivamente 290 mg (3,32 mmol) de morfolina y 31 mg (0,50 mmol) de cianoborohidruro de sodio a una disolución de 80 mg (0,17 mmol) de clorhidrato de *N*-(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-6-(3-formilfenil)-1-55 benzotiofeno-2-carboxamida (ejemplo 33A) en 1,0 ml de una mezcla 6:1 de metanol y ácido acético. Después de 18 h a 80°C, se purifica mediante HPLC preparativa. Se concientan las fracciones de producto, se mezclan con una mezcla 5:1 de metanol y ácido clorhídrico 1 N y se concientan de nuevo. Después de secado a alto vacío, se obtienen 47 mg (49,8% d.t.) del compuesto del título.

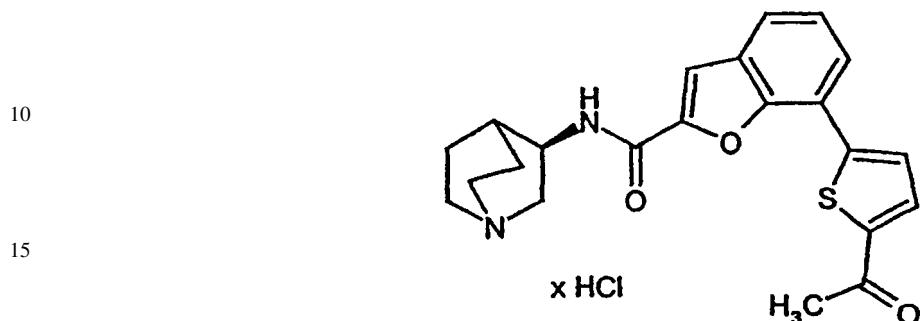
60 HPLC (procedimiento 1):  $T_R$  = 3,64 min.

65 EM (ESIpos):  $m/z$  = 462 ( $M+H$ )<sup>+</sup> (base libre).

Ejemplo 192

*Clorhidrato de 7-(5-acetil-2-tienil)-N-[(3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-1-benzofurano-2-carboxamida*

5



20

Se añaden 0,58 ml de una disolución acuosa 2 M de carbonato de sodio y 15,9 mg (0,02 mmol) de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  a una mezcla de 150 mg (0,39 mmol) de clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-7-bromo-1-benzofurano-2-carboxamida (ejemplo 30A) y 66,1 mg (0,39 mmol) de ácido 5-acetyl-2-tienilbórico en 2 ml de DMF. Se calienta la mezcla de reacción durante 18 h a 70°C, después se filtra a través de tierra de diatomeas y se concentra hasta sequedad. Después de la purificación del producto en bruto mediante HPLC preparativa, el posterior mezclado con una mezcla 1:1 de metanol y ácido clorhídrico 1 N, la concentración, así como el secado a alto vacío, se obtienen 83,6 mg (49,9% d.t.) del compuesto del título.

30 RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 10,29 (s a, 1H), 9,10 (d, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,95 (m, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,23 (m, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 1,77 (m, 1H).

35 HPLC (procedimiento 1):  $T_R$  = 3,99 min.

EM (ESIpos): m/z = 495 (M+H)<sup>+</sup> (base libre).

40

45

50

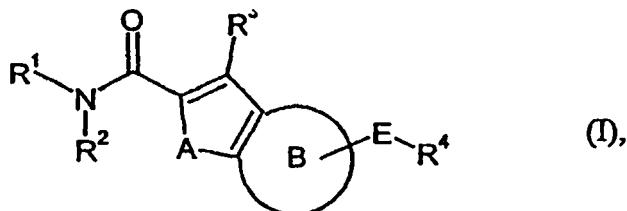
55

60

65

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de fórmula



15 en la que

R<sup>1</sup> significa 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo, que está sustituido dado el caso sobre el átomo de nitrógeno con un resto seleccionado del grupo de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, bencilo y oxi,

20 R<sup>2</sup> significa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

R<sup>3</sup> significa hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

25 R<sup>4</sup> significa hidrógeno, halógeno, ciano, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-amino, formilo, hidroxicarbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-tio, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilamino, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-aminocarbonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-sulfonilamino, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-carbonilamino, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-aminocarbonilo, pirrolilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-aminocarbonilamino, heterociclicarbonilo, heterociclicarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, hidroxi, fenilo o heterociclico,

30 en los que

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> puede estar sustituido dado el caso con hidroxi, ciano, amino, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-aminocarbonilamino, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-aminocarboxilo, heterociclico o arilo,

35 alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-aminocarbonilo puede estar sustituido dado el caso con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-amino,

alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilamino puede estar sustituido dado el caso con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y heterociclico dado el caso con oxo,

40 A significa oxígeno o azufre,

45 el anillo B significa benzo o pirido, que están sustituidos respectivamente dado el caso con restos del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

y

45 E significa C≡C, arilo y heteroarilo, pudiendo estar arilo y heteroarilo sustituidos con restos del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

50 así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

## 2. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que

R<sup>1</sup> significa 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo,

55 R<sup>2</sup> significa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sup>3</sup> significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

60 R<sup>4</sup> significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino, formilo, hidroxicarbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-tio, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-carbonilamino, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-aminocarbonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-sulfonilamino, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilamino, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-aminocarbonilo, pirrolilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-aminocarbonilamino, heterociclicarbonilo, heterociclicarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, hidroxi, fenilo o heterociclico,

65 en los que alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> puede estar sustituido dado el caso

con hidroxi, ciano, amino, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-aminocarbonilamino, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-aminocarboxilo, heterociclico o arilo,

5 alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-aminocarbonilo dado el caso con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino,

10 alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-carbonilamino dado el caso con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

15 y heterociclico dado el caso con oxo,

20 A significa oxígeno o azufre,

25 el anillo B significa benzo o pirido, que está sustituido dado el caso respectivamente con restos del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

30 y

35 E significa C≡C, arilo o heteroarilo, pudiendo estar arilo y heteroarilo sustituidos con restos del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

40 así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

3. Compuestos de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 y 2, en la que

45 R<sup>1</sup> significa 1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo,

50 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> significan hidrógeno,

55 R<sup>4</sup> significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino, formilo, hidroxcarbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-tio, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-carbonilamino, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-aminocarbonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-sulfonilamino, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilamino, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-aminocarbonilo, pirrolilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-aminocarbonilamino, heterociclico carbonilo, heterociclico carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, hidroxi, fenilo o heterociclico,

60 en los que alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> puede estar sustituido dado el caso

65 con hidroxi, ciano, amino, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-aminocarbonilamino, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-aminocarboxilo, heterociclico o arilo,

70 alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-aminocarbonilo dado el caso con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino,

75 alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-carbonilamino dado el caso con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y heterociclico dado el caso con oxo,

80 A significa oxígeno,

85 el anillo B significa benzo o pirido, que está sustituido dado el caso respectivamente con restos del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

90 y

95 E significa C≡C, arilo o heteroarilo, pudiendo estar arilo y heteroarilo sustituidos con restos del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

100 así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

4. Compuestos de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 a 3, en la que

105 R<sup>1</sup> significa 1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo,

110 R<sup>2</sup> significa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

115 R<sup>3</sup> significa hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

120 R<sup>4</sup> significa hidrógeno, halógeno, ciano, amino, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-amino, formilo, hidroxcarbonilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-tio, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilamino, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-sulfonilamino, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-carbonilamino, pirrolilo, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-aminocarbonilamino, heterociclico carbonilo, fenilo o heterociclico,

125 en los que alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> puede estar sustituido dado el caso

130 con hidroxi, amino, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-aminocarbonilamino, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-aminocarboxilo, heterociclico o arilo,

alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilamino dado el caso con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y  
heterociclico dado el caso con oxo,

5 A significa oxígeno o azufre,  
el anillo B significa benzo o pirido, que está sustituido dado el caso respectivamente con restos del grupo de halógeno, ciano, formilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

10 y  
E significa C≡C, arilo o heteroarilo, pudiendo estar arilo y heteroarilo sustituidos dado el caso con restos del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
15 así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

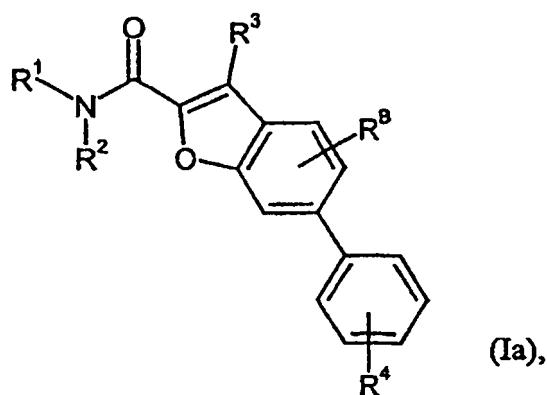
5. Compuestos de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 a 4, en la que

20 R<sup>1</sup> significa 1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo,  
R<sup>2</sup> significa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
R<sup>3</sup> significa hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
25 R<sup>4</sup> significa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o heterociclico, estando alquilo sustituido dado el caso con un resto hidroxi,

A significa oxígeno o azufre,  
30 el anillo B significa benzo o pirido, que está sustituido dado el caso respectivamente con restos del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

40 y  
E significa C≡C, arileno o heteroarileno, pudiendo estar arileno y heteroarileno sustituidos con restos del grupo de halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
45 así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

6. Compuestos según las reivindicaciones 1 a 5 de fórmula



60 en la que  
R<sup>1</sup> significa (3R)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo,  
R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> significan independientemente entre sí hidrógeno o metilo,  
65 R<sup>4</sup> significa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o heterociclico, estando alquilo sustituido dado el caso con un resto hidroxi,

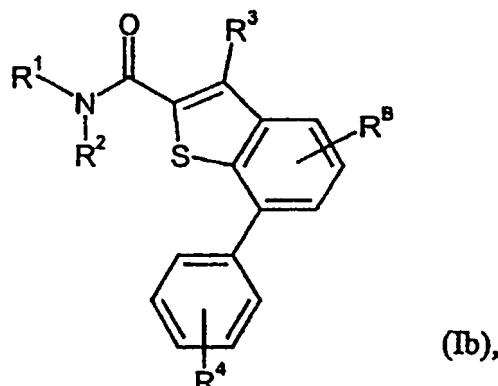
y

5  $R^B$  significa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

7. Compuestos según las reivindicaciones 1 a 6 de fórmula

10



en la que

30  $R^1$  significa (3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo,

$R^2$  y  $R^3$  significan independientemente entre sí hidrógeno o metilo,

35  $R^4$  significa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o heterociclico, estando alquilo sustituido dado el caso con un resto hidroxi, y

40  $R^B$  significa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, amino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

8. Compuestos según las reivindicaciones 1 a 7, en los que

45  $R^1$  significa (3*R*)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo,

$R^2$  y  $R^3$  significan hidrógeno,

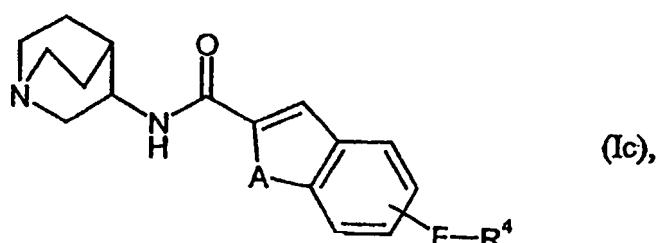
$R^4$  significa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, trifluorometoxi, hidroximetilo, metoxi o heterociclico de 6 miembros y

50  $R^B$  significa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

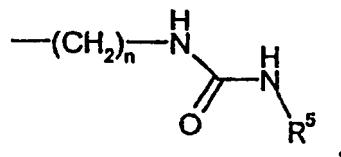
9. Compuestos según las reivindicaciones 1 a 8, de fórmula

55



en la que

- E significa fenileno,  
 5 R<sup>4</sup> significa alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminometileno, hidroxicarbonilo, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-carbonilamino, un grupo de fórmula

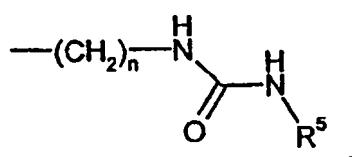


en la que

- 15 R<sup>5</sup> significa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 20 n significa 0, 1, 2, 3 ó 4,  
 o heterociclico de 5 a 6 miembros que está sustituido dado el caso con oxo,  
 A significa azufre u oxígeno,  
 25 así como sus solvatos, sales o solvatos de las sales.

10. Compuestos según las reivindicaciones 1 a 9 de fórmula (Ic), en la que

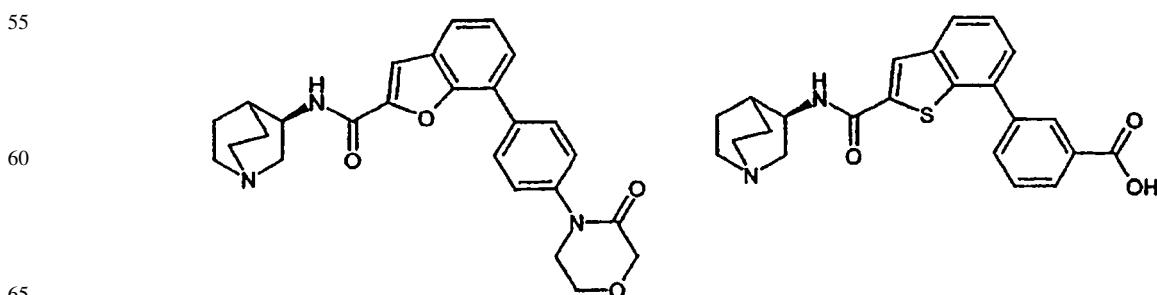
- 30 E significa fenileno,  
 R<sup>4</sup> significa alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, aminometileno, hidroxicarbonilo, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilamino, un grupo de fórmula



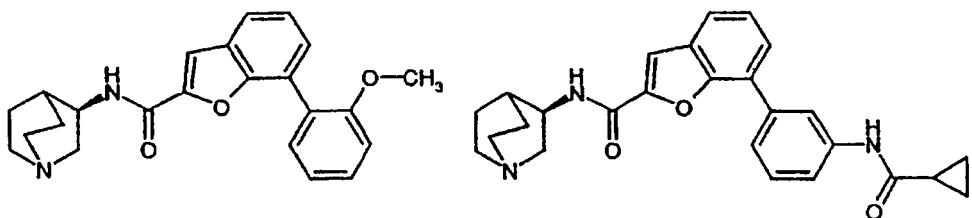
40 en la que

- R<sup>5</sup> significa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 n significa 0, 1 ó 2,  
 o heterociclico de 5 a 6 miembros que está sustituido dado el caso con oxo,  
 A significa azufre u oxígeno,  
 50 así como sus solvatos, sales o solvatos de las sales.

11. Compuestos según las reivindicaciones 1 a 10, de las siguientes fórmulas

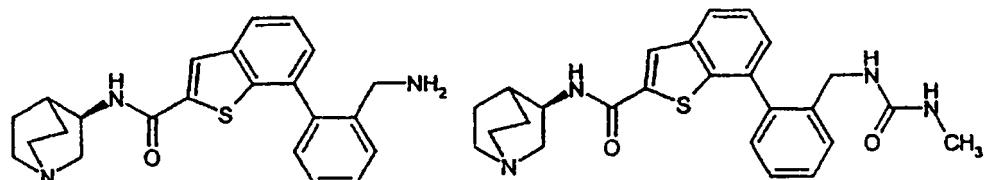


5



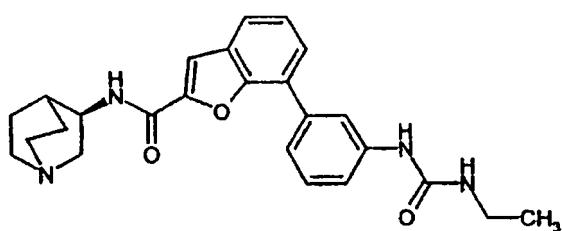
10

15



20

25



30

así como los solvatos, sales o solvatos de las sales de estos compuestos.

35

12. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I), según el cual se hacen reaccionar compuestos de fórmula



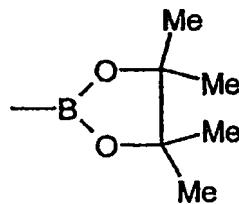
40

en la que

$R^4$  tiene los significados dados en la reivindicación 1 y

45

$X^1$  en el caso de que E signifique arileno o heteroarileno, representa  $-B(OH)_2$  o

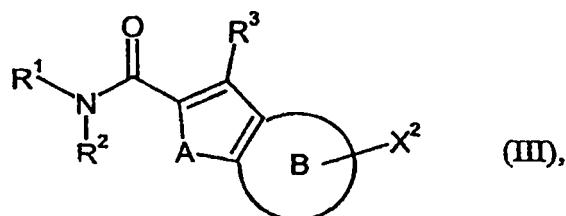


55

y el en caso de que E signifique  $-C\equiv C-$ , representa hidrógeno,

con un compuesto de fórmula

60



65

en la que

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , A y el anillo B poseen los significados dados en la reivindicación 1 y

5  $X^2$  representa triflato o halógeno, preferiblemente cloro, bromo o yodo,

y dado el caso

10 [A] los compuestos (I) resultantes se alquilan con los correspondientes reactivos de alquilación en el átomo de nitrógeno de la quinuclidina, o

[B] los compuestos (I) resultantes se oxidan con agentes de oxidación adecuados en el átomo de nitrógeno de la quinuclidina,

15 y los compuestos (I) resultantes se hacen reaccionar dado el caso con los correspondientes disolventes (i) y/o bases o ácidos (ii) para dar sus solvatos, sales o solvatos de las sales.

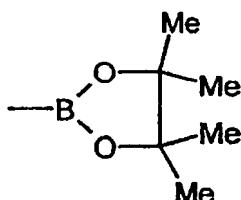
13. Procedimiento para la preparación de compuestos según la invención, según el cual se hacen reaccionar com-  
20 puestos de fórmula



en la que

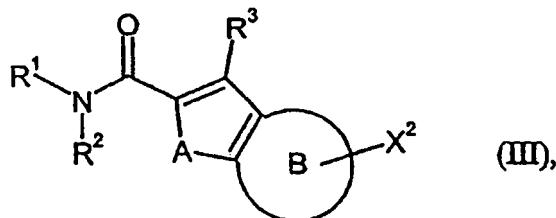
25  $R^4$  tiene los significados dados en la reivindicación 1 y

$X^1$  en el caso de que E signifique arileno o heteroarileno, representa  $-B(OH)_2$  o



40 y el en caso de que E represente  $-C\equiv C-$ , representa hidrógeno,

con un compuesto de fórmula



55 en la que

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , A y el anillo B poseen los significados dados en la reivindicación 1 y

60  $X^2$  representa triflato o halógeno, preferiblemente cloro, bromo o yodo,

y los compuestos (I) resultantes se hacen reaccionar dado el caso con los correspondientes disolventes (i) y/o bases o ácidos (ii) para dar sus solvatos, sales o solvatos de las sales.

14. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 11 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

65 15. Medicamento que contiene al menos un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 11 y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, esencialmente no tóxico.

## ES 2 276 072 T3

16. Uso de compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 11 para la preparación de un agente para la mejora de la percepción, la capacidad de concentración, la capacidad de aprendizaje y/o la capacidad de memoria.

5 17. Uso de compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 11 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos de la percepción, de la capacidad de concentración, de la capacidad de aprendizaje y/o de la capacidad de memoria.

18. Medicamento según la reivindicación 15 para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos de la percepción, de la capacidad de concentración, de la capacidad de aprendizaje y/o de la capacidad de memoria.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65