



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 963**

51 Int. Cl.:

C07D 453/02 (2006.01)

C07D 487/08 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05758825 .3**

96 Fecha de presentación : **13.07.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1776360**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.04.2007**

54 Título: **Derivados de 3-(heteroaril-oxi)-2-alkuil-1-aza-bicicloalquilo como ligandos α 7-nAChR para el tratamiento de enfermedades del SNC.**

30 Prioridad: **14.07.2004 GB 0415746**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.05.2011

73 Titular/es: **NOVARTIS AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH
NOVARTIS PHARMA GmbH

72 Inventor/es: **Feuerbach, Dominik;**
Roy, Bernard, Lucien;
Troxler, Thomas, J. y
Hurth, Konstanze

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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

Derivados de 3-(heteroaril-oxi)-2-alkil-1-aza-bicicloalquilo como ligandos alfa.7-nachr para el tratamiento de enfermedades del SNC

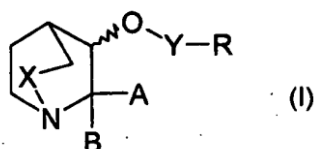
La presente invención se relaciona con nuevos derivados de 1-aza-bicicloalquilo, su uso como compuestos farmacéuticos y con composiciones farmacéuticas que los contienen.

WO 2004/022556 describe derivados de 1-azabicycloalquilo que son agonistas del receptor nicotínico alfa 7 de acetilcolina.

WO 2004/016608 describe derivados de quinuclidina que son moduladores de los receptores nicotínicos y/o de la monoamina.

US 2005/0137184 y US 2005/0137204 describen ambas derivados de quinuclidina sustituidos con bicicloheterociclo que son útiles en el tratamiento de condiciones o de trastornos prevenidos o mejorados por ligandos del receptor nicotínico alfa 7 nicotínico de acetilcolina.

La presente invención proporciona en un primer aspecto, un compuesto de fórmula I

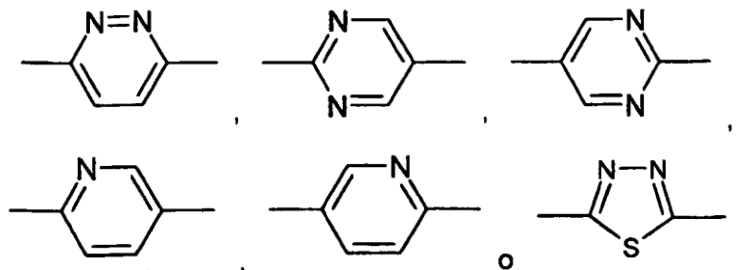


en donde

A representa hidrógeno, B representa metilo y B está en posición trans con respecto al oxígeno;

X representa CH₂;

Y representa un grupo de fórmula



en donde el enlace izquierdo está unido al oxígeno y el enlaza derecho está unido el grupo R;

R representa 5-indolilo;

en forma de base libre o de una sal de adición ácida.

A causa del(los) átomo(s) de carbono asimétrico presente(s) en los compuestos de fórmula I y sus sales, los compuestos pueden existir en forma ópticamente activa o en forma de mezclas de isómeros ópticos, por ejemplo en la forma de mezclas racémicas. Todos los isómeros ópticos y sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas forman parte de la presente invención.

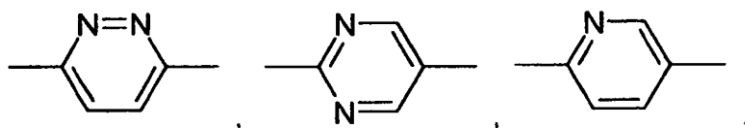
En vista de la cercana relación entre los nuevos compuestos en forma libre y aquellos en la forma de sus sales, incluidas aquellas sales que pueden ser utilizadas como intermediarias, por ejemplo en la purificación o identificación

de los nuevos compuestos, cualquier referencia a los compuestos libres hecha aquí más arriba o más adelante debe entenderse que se refiere también a las correspondientes sales, como apropiadas y oportunas.

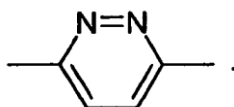
5 Donde se utiliza la forma plural para compuestos, sales, y similares, se entiende también que se aplica a un solo compuesto, sal, o similar.

Los sustituyentes preferidos o rangos preferidos de los radicales presentes en la fórmula (I) se definen a continuación.

10 Y preferiblemente representa uno de los siguientes grupos:



15 Y particularmente preferiblemente representa al siguiente grupo:



20 Además, se prefieren los compuestos de fórmula (I) en donde el material de partida de fórmula (III) es el (-) alcohol y el compuesto de fórmula (II) es un derivado de piridazina o pirimidina.

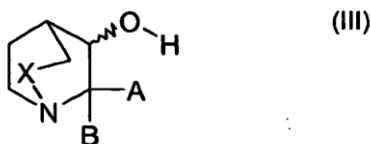
Además, se prefieren los compuestos de fórmula (I) en donde el material de partida de fórmula (III) es el (+) alcohol y el compuesto de fórmula (II) es un derivado de piridina.

25 Los compuestos particularmente preferidos de la invención son los compuestos de los Ejemplos.

También se divulga un proceso para la producción de un compuesto de fórmula I, el cual comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



30 en donde Y y R son como se definió anteriormente para un compuesto de fórmula I y Z es un grupo saliente, por ejemplo F, Cl, Br, I o OSO_2CF_3 , con un compuesto de fórmula III



35 en donde A, B, X y Y tienen el significado definido para un compuesto de fórmula I, y la recuperación del compuesto así obtenido de fórmula I en forma de base libre o de una sal de adición ácida.

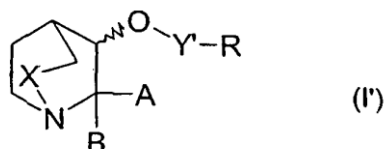
La reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con procedimientos estándar, por ejemplo como se ilustra en los Ejemplos.

40 Los compuestos de fórmula II son conocidos o pueden prepararse a partir de los correspondientes compuestos conocidos, por ejemplo como se describe en los Ejemplos, por ejemplo en analogía con Coates W. J., McKillop A (1992) Synthesis 334 - 342. Los compuestos de fórmula III son conocidos (Vorob'eva, V. Ya.; Bondarenko, V. A.;

Mikhlina, E. E.; Turchin, K. F.; Linberg, L. F.; Yakhontov, L. N. Reaction de 2-methylene-3-oxoquinuclidine with nucleophilic reagents. Khimiya Geterotsiklicheskih Soedinenii (1977), (10), 1370 - 6).

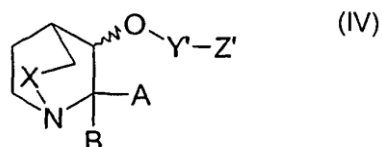
Alternativamente, los compuestos de fórmula I'

5



en donde

- 10 A, B, X y R son como se definió anteriormente para un compuesto de fórmula I y Y' representa uno de los siguientes grupos, pueden ser producidos por medio de un proceso que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV



15

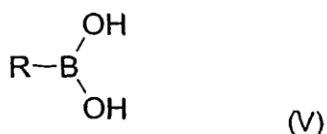
en donde

A, B y X son como se definió anteriormente para un compuesto de fórmula I y

Y' es como se definió anteriormente para un compuesto de fórmula I',

Z' representa

- 20 con un compuesto de fórmula V



en donde

- 25 R es como se definió anteriormente para un compuesto de fórmula I

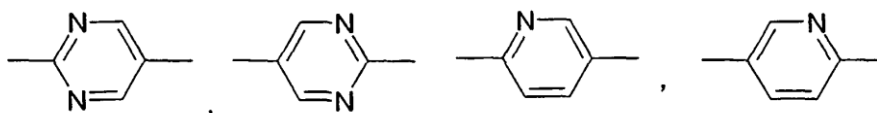
B representa un átomo de Boro,

y la recuperación del compuesto así obtenido de fórmula I' en forma de base libre o de una sal de adición ácida.

- 30 Los compuestos de fórmula IV son conocidos o pueden ser preparados a partir de los correspondientes compuestos conocidos, por ejemplo por reacción de los compuestos de fórmula III con los compuestos de fórmula II';
Z'-Y'-OH (II');

en donde

- 35 Y' representa uno de los siguientes grupos:



Z es como se definió anteriormente.

Los compuestos de fórmula V (por ejemplo ácidos fenilborónicos sustituidos o no sustituidos) son conocidos o pueden ser preparados a partir de los correspondientes compuestos conocidos.

Las siguientes consideraciones aplican a las etapas individuales de reacción descritas anteriormente:

a) Uno o más grupos funcionales, por ejemplo carboxilo, hidroxilo, amino, o mercapto, pueden necesitar ser protegidos en los materiales de partida por medio de grupos de protección. Los grupos de protección empleados pueden estar ya presentes en precursores y deben proteger los grupos funcionales en cuestión contra reacciones secundarias no deseadas, tales como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvolisis, y reacciones similares. Una característica de los grupos de protección es que se prestan fácilmente, es decir sin reacciones secundarias no deseadas, a la remoción, típicamente por solvolisis, reducción, fotólisis o también por actividad enzimática, por ejemplo bajo condiciones análogas a condiciones fisiológicas, y que no están presentes en los productos finales. El especialista sabe, o puede establecer fácilmente, que grupos de protección son adecuados con las reacciones mencionadas aquí anteriormente o más adelante. La protección de tales grupos funcionales por tales grupos de protección, los grupos de protección en sí mismos, y sus reacciones de remoción son descritos por ejemplo en trabajos estándar de referencia, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, en T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York 1981, en "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Methods of organic chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke and H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, peptides, proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Química de carbohidratos: monosacáridos y derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

b) Las sales de adición ácida pueden ser producidas a partir de las bases libres en forma conocida, y viceversa. Alternativamente, se pueden utilizar materiales de partida ópticamente puros. Las sales de adición ácida adecuadas para uso de acuerdo con la presente invención incluyen por ejemplo al clorhidrato.

c) Las mezclas estereoisómeras, por ejemplo mezclas de diastereómeros, se pueden separar en sus correspondientes isómeros en una forma ya conocida por medio de métodos de separación adecuados. Las mezclas de diastereómeros por ejemplo se pueden separar en sus diastereómeros individuales por medio de cristalización fraccionada, cromatografía, distribución en solventes, y procedimientos similares. Esta separación puede tener lugar ya sea a nivel de un compuesto de partida o en el mismo compuesto de fórmula I. Los enantiómeros pueden separarse a través de la formación de sales diastereoméricas, por ejemplo por medio de la formación de sales con un ácido quiral enantioméricamente puro, o por medio de cromatografía, por ejemplo por medio de HPLC, utilizando sustratos cromatográficos con ligandos quirales. Alternativamente, se pueden utilizar materiales de partida ópticamente puros.

d) Diluyentes adecuados para llevar a cabo lo anteriormente descrito son especialmente solventes orgánicos inertes. Estos incluyen, en particular, hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos, opcionalmente halogenados, tales como, por ejemplo, bencina, benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorobenceno, éter de petróleo, hexano, ciclohexano, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, dioxano, tetrahidrofurano o etilén glicol dimetil éter o etilén glicol dietil éter; cetonas, tales como acetona, butanona o metil isobutil cetona; nitrilos, tales como acetonitrilo propionitrilo o butironitrilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-formanilida, N-metil-pirrolidona o hexametilfosfórico triamida; ésteres, tales como metil acetato o etil acetato, sulfóxidos, tales como dimetil sulfóxido, alcoholes, tales como metanol, etanol, n- o i-propanol, etilén glicol monometil éter, etilén glicol monoetil éter, dietilén glicol monometil éter, dietilén glicol monoetil éter. Además, se pueden emplear mezclas de diluyentes. Dependiendo de los materiales de partida, de las condiciones de reacción y de los auxiliares, puede ser adecuada el agua o diluyentes que contengan agua. También es posible utilizar un material de partida como diluyente simultáneamente.

e) Las temperaturas de reacción pueden variar en un rango relativamente amplio. En general, los procesos se llevan a cabo a temperaturas entre 0°C y 150°C, preferiblemente entre 10°C y 120°C. Las reacciones de desprotonación pueden variar dentro un rango relativamente amplio. En general, los procesos se llevan a cabo a temperaturas entre -150°C y +50°C, preferiblemente entre -75°C y 0°C.

f) Las reacciones se llevan a cabo generalmente a presión atmosférica. Sin embargo, también es posible realizar los procesos de acuerdo con la invención bajo presión elevada o reducida - en general entre 0,1 bar y 10 bar.

g) Los materiales de partida se emplean generalmente aproximadamente en cantidades equimolares. Sin embargo, también es posible utilizar un exceso relativamente grande de uno de los componentes. La reacción se lleva a cabo generalmente en un diluyente adecuado en presencia de un auxiliar de reacción, y la mezcla de reacción es generalmente agitada a la temperatura requerida durante una cierta cantidad de horas.

h) La elaboración de las mezclas de reacción de acuerdo con el proceso anterior y la purificación de los compuestos así obtenidos se puede llevar a cabo de acuerdo con procedimientos conocidos (consultar los Ejemplos de Preparación).

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables, de ahora en adelante denominados como agentes de la invención, exhiben propiedades farmacológicas valiosas y son por lo tanto útiles como compuestos farmacéuticos.

Los compuestos de la invención y sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables, de ahora en adelante denominados como compuestos de la invención, exhiben propiedades farmacológicas valiosas cuando se los analiza *in vitro* y en animales, y son por lo tanto útiles como compuestos farmacéuticos.

En consecuencia, se encuentra que los compuestos de la invención son ligandos colinérgicos de la nAChR. Además, los compuestos preferidos de la invención muestran actividad selectiva de $\alpha 7$ -nAChR. Los compuestos de la presente invención, se podría concluir en particular que son agonistas, agonistas parciales, antagonistas o moduladores alostéricos del receptor.

Debido a sus perfiles farmacológicos, se anticipa que los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de enfermedades o condiciones tan diversas como las enfermedades relacionadas con el SNC, enfermedades relacionadas con el SNP, enfermedades relacionadas con la inflamación, dolor y síntomas de abstinencia provocados por un abuso de sustancias químicas, enfermedades o trastornos relacionados con el SNC que incluyen en general trastornos de ansiedad, trastornos cognitivos, déficits y disfunciones del aprendizaje y la memoria, enfermedad de Alzheimer, ADHD, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, ALS, trastornos degenerativos priónicos tales como la enfermedad de Creutzfeld-Jacob y la enfermedad de kuru, síndrome de Gilles de la Tourette, psicosis, depresión y trastornos depresivos, manía, depresión maniaca, esquizofrenia, los déficits cognitivos en esquizofrenia, trastornos compulsivos obsesivos, trastornos de pánico, desordenes de la alimentación, narcolepsia, nocicepción, demencia por SIDA, demencia senil, disfunciones cognitivas leves relacionadas con la edad, autismo, dislexia, discinesia tardía, epilepsia, y trastornos convulsivos, trastornos por estrés postraumático, anoxia transitoria, pseudodemencia, síndrome premenstrual, síndrome de fase lútea tardía, síndrome de fatiga crónica y síndrome de los usos horarios. Además, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos endocrinos, tales como tirotoxicosis, feocromocitoma, hipertensión y arritmias así como angina de pecho, hipercinesia, eyaculación prematura y disfunción eréctil. Aún más, compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos inflamatorios (Wang et al., Nature 2003, 421,384), trastornos o condiciones incluidos trastornos inflamatorios de la piel, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerativa y diarrea. Los compuestos de la invención pueden ser útiles además para el tratamiento de síntomas de abstinencia causados por la terminación del uso de sustancias adictivas, tales como tabaco, nicotina, opiáceos, benzodiacepinas y alcohol. Finalmente, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento del dolor, por ejemplo causado por migraña, dolor postoperatorio, dolor de miembro fantasma asociado con cáncer. El dolor puede incluir dolor inflamatorio o neuropático, dolor central, dolor de cabeza crónico, dolor relacionado con neuropatía diabética, con neuralgia post-terapéutica o con lesión del nervio periférico.

Además, los trastornos oculares degenerativos que pueden ser tratados incluyen enfermedades oculares que pueden involucrar directa o indirectamente la degeneración de células retinales, incluidas retinopatías isquémicas en general, neuropatía óptica isquémica anterior, todas las formas de neuritis óptica, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), en sus formas secas (AMD seca) y formas húmedas (AMD húmeda), retinopatía diabética, edema macular cistoide (CME), desprendimiento de retina, retinitis pigmentosa, enfermedad de Stargardt, degeneración retinal viteliforme de Best, amaurosis congénita de Leber y otras degeneraciones retinales hereditarias, miopía patológica, retinopatía de la precocidad, y neuropatía óptica hereditaria de Leber.

En otro aspecto, los compuestos de la invención son usados como agentes de diagnóstico y/o ligandos para PET, por ejemplo para la identificación y localización de receptores de nicotina en diferentes tejidos. Agentes etiquetados con isótopos adecuados de la invención exhiben propiedades valiosas como agentes marcadores histopatológicos, agentes formadores de imágenes y/o biomarcadores, en lo sucesivo "marcadores", para la marcación selectiva del nAChR. Más particularmente los agentes de la invención son útiles como marcadores para la marcación de los receptores $\alpha 7$ nAChR *in vitro* o *in vivo*. En particular, los compuestos de la invención que son marcados isotópicamente en forma apropiada son útiles como marcadores para PET. Tales marcadores para PET se marcan con uno o más átomos seleccionados de los grupos que consisten de ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F .

Los agentes de la invención son por lo tanto útiles, por ejemplo, para determinar los niveles de ocupación del receptor de una actuación del medicamento con el nAChR, o para propósitos de diagnóstico para enfermedades que resultan de un desbalance o disfunción de nAChR, y para monitorear la efectividad de farmacoterapias de tales enfermedades.

De acuerdo con lo anterior, la presente descripción divulga un agente de la invención para uso como marcador para neuroimagenología.

También se divulga una composición para marcación de estructuras del sistema nervioso periférico del cerebro que involucran nAChR *in vivo* e *in vitro* que comprende un agente de la invención.

También se divulga un método para marcación de estructuras del sistema nervioso periférico y del cerebro que involucran nAChR *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto tejido cerebral con un agente de la invención.

El método anterior puede incluir una etapa adicional encaminada a determinar si el agente de la invención marcó la estructura objetivo. Dicha etapa adicional se puede efectuar por observación de la estructura objetivo utilizando tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada de emisión de fotones individuales (SPECT), o cualquier dispositivo que permite la detección de radiaciones radioactivas.

En particular, los agentes de la invención son agonistas del receptor nicotínico $\alpha 7$ de acetilcolina ($\alpha 7$ nAChR).

En ensayos funcionales, los agentes de la invención muestran alta afinidad en el $\alpha 7$ nAChR como se demuestra en los siguientes ensayos:

a) Un ensayo funcional de la afinidad en el $\alpha 7$ nAChR se lleva a cabo con una línea de células de pituitaria de rata que expresa en forma estable al $\alpha 7$ nAChR. En resumen, células GH3 que expresan en forma recombinante al nAChR $\alpha 7$ fueron sembradas 72 h antes del experimento sobre placas negras de 96 pozos e incubadas a 37°C en una atmósfera húmeda (5 % de CO_2 /95 % de aire). El día del experimento se removió el medio dando golpecitos a las placas y reemplazándolo con 100 μl de medio de crecimiento que contienen un colorante fluorescente sensible al calcio, en presencia de Probenecid 2,5 mM (Sigma). Se incubaron las células a 37°C en una atmósfera húmeda (5 % de CO_2 /95 % de aire) durante 1 h. Se dieron golpecitos a las placas para remover el exceso de Fluo-4, se lavó dos veces con solución salina amortiguada con Hepes (en mM: NaCl 130, KCl 5.4, CaCl_2 2, MgSO_4 0.8, NaH_2PO_4 0.9, glucosa 25, Hepes 20, pH 7.4; HBS) y se llenó nuevamente con 100 μl de HBS que contenía antagonistas según fuera necesario. La incubación en presencia del antagonista duró entre 3 y 5 minutos. Las placas fueron luego colocadas en un lector de placas para formación de imágenes y se registró la señal de fluorescencia. En este ensayo, los compuestos de la invención exhiben valores de pEC_{50} desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 9. Se prefieren agonistas parciales y potentes en este ensayo.

b) Para evaluar la actividad antagonista de los compuestos de la invención sobre el nAChR $\alpha 4\beta 2$ neuronal humano, se lleva a cabo un ensayo funcional similar utilizando una línea de células epiteliales humanas que expresa en forma estable el subtipo $\alpha 4\beta 2$ humano (Michelmore et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (2002) 366, 235). En este ensayo, los compuestos preferidos de la invención muestran selectividad por los subtipos $\alpha 7$ nAChR.

c) Para evaluar la actividad antagonista de los compuestos de la invención sobre el "subtipo ganglionar " ($\alpha 3\beta 4$), el tipo muscular del receptor nicotínico ($\alpha 1\beta 1\gamma\delta$) y del receptor 5-HT₃, se llevan a cabo análisis funcionales similares justo como se describe en a) con una línea de células epiteliales humanas que expresa en forma estable al subtipo ganglionar humano, una línea de células que expresa en forma endógena el tipo muscular humano de receptores nicotínicos o un línea de células que expresa en forma endógena al receptor 5-HT₃ de músculo (Michelmore et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (2002) 366, 235). Los compuestos que muestran poca o ninguna actividad sobre el nAChR $\alpha 3\beta 4$, el subtipo muscular del receptor nicotínico así como el receptor 5-HT₃ son especialmente preferidos.

En el modelo de ratón que muestra déficit sensorial bloqueador (ratones DBA/2) descrito por S. Leonard et al. en Schizophrenia Bulletin 22, 431 - 445 (1996), los compuestos de la invención inducen un bloqueo sensorial significativo en concentraciones de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 40 μ M.

Se puede demostrar que los compuestos de la invención incrementan la atención en una prueba de atención para roedores (Robbins, J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. (2001) 13, 326 - 35), a saber la prueba de tiempo de reacción serial de escogencia 5 (5-CSRTT). En esta prueba, la rata debe observar una pared que tiene 5 agujeros. Cuando aparece un destello de luz en uno de ellos, la rata debe responder metiendo la nariz en el agujero correcto en el lapso de 5 segundos para recibir una bolita de comida como recompensa, entregada en un alimentador en la pared opuesta.

Los compuestos de la invención pueden mostrar también efectos de mejoramiento del aprendizaje/memoria en la prueba de reconocimiento social en ratones y ratas (Ennaceur and Delacour, Behav. Brain Res. (1988) 31, 47 - 59).

Los compuestos de la invención son por lo tanto útiles para la prevención y tratamiento (incluida mitigación y prevención) de diferentes trastornos, especialmente de aquellos mencionados anteriormente. La utilidad de agonistas de nAChR $\alpha 7$ en neurodegeneración está documentada en la literatura, por ejemplo en Wang et al., J. Biol. Chem. 275, 5626 - 5632 (2000).

Para el tratamiento de los anteriores y de otros trastornos, la dosis apropiada de un compuesto (ingrediente activo) de la invención variará desde luego, dependiendo, por ejemplo, del huésped, de la forma de administración y de la naturaleza y severidad de la condición que está siendo tratada así como de la potencia relativa del agente particular de la invención empleado. Por ejemplo, la cantidad requerida de agente activo se puede determinar con base en técnicas conocidas *in vitro* e *in vivo*, determinando cuanto tiempo permanece en el plasma sanguíneo una concentración particular del agente activo en un nivel aceptable para un efecto terapéutico. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios en animales con dosis diarias aproximadamente desde 0,01 hasta aproximadamente 30,0 mg/kg por vía oral. En humanos, una dosis diaria indicada está en el rango aproximadamente desde 0,7 hasta aproximadamente 1400 mg/día por vía oral, por ejemplo aproximadamente desde 50 hasta 200 mg (hombre de 70 kg), convenientemente administrada una vez o en dosis divididas hasta de 4 x por día o en forma de liberación sostenida. Las formas de dosificación oral en consecuencia comprenden aproximadamente desde 1,75 ó 2,0 hasta aproximadamente 700 ó 1400 mg de un compuesto de la invención mezclado con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable apropiado.

Las composiciones farmacéuticas contienen, por ejemplo, aproximadamente desde 0,1 % hasta aproximadamente 99,9 %, preferiblemente aproximadamente desde 20 % hasta aproximadamente 60 %, del(de los) ingrediente(s) activo(s).

Los ejemplos de composiciones que contienen un compuesto de la invención incluyen, por ejemplo, una dispersión sólida, una solución acuosa, por ejemplo que contiene un agente de solubilización, una microemulsión y una

suspensión de, por ejemplo una sal de un compuesto de fórmula I o un compuesto libre de la fórmula I en el rango desde 0,1 hasta 1 %, por ejemplo 0,5 %. La composición puede ser amortiguada a un pH en el rango de, por ejemplo desde 3,5 hasta 9,5, por ejemplo a pH 4,5, por medio de un amortiguador adecuado.

- 5 Los compuestos de la invención son también comercialmente útiles como compuestos químicos para investigación.

Para uso de acuerdo con la invención, un compuesto de la fórmula I y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se pueden administrar como un agente activo solo o en combinación con uno o más agentes activos de la fórmula I y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o especialmente otros agentes activos comúnmente empleados especialmente para el tratamiento de los trastornos mencionados aquí u otros trastornos adicionales, en cualquier forma habitual, por ejemplo en forma oral, por ejemplo en la forma de tabletas, cápsulas, o como aerosol nasal, o en forma parenteral, por ejemplo en la forma de soluciones o suspensiones inyectables. Tales otros agentes activos empleados en tales combinaciones se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste de benzodiacepinas, inhibidores selectivos de la readmisión de serotonina (los SSRI), inhibidores selectivos de la readmisión de serotonina y norepinefrina (los SNRI), antipsicóticos convencionales, antipsicóticos atípicos, buspirona, carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina y pregabalina.

Un SSRI adecuado para la presente invención se selecciona especialmente de fluoxetina, fuvoxamina, sertralina, paroxetina, citalopram y escitalopram. Un SNRI adecuado para la presente invención se selecciona especialmente de venlafaxina y duloxetina. El término "benzodiacepinas" como se lo utiliza aquí incluye, pero no se limita a clonazepam, diazepam y lorazepam. El término "antipsicóticos convencionales" como se lo utiliza aquí incluye, pero no se limita a haloperidol, flufenazina, tiotixeno y flupentixol. El término "antipsicóticos atípicos" como se lo utiliza aquí se relaciona con clozaril, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol.

Buspirona se puede administrar en forma libre o como una sal, por ejemplo como su clorhidrato, por ejemplo, en la forma como se la comercializa, por ejemplo bajo la marca Buspar™ o Bespar™. Puede ser preparada y administrada, por ejemplo, como se describe en la patente estadounidense No. 3.717.634. La Fluoxetina se puede administrar, por ejemplo, en la forma de su clorhidrato como se comercializa, por ejemplo bajo la marca Prozac™. Puede ser preparada y administrada, por ejemplo, como se describe en CA 2002182. La Paroxetina ((3S,4R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-iloxi)metil]-4-(4-fluorofenil)piperidina) se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca Paxil™. Puede ser preparada y administrada, por ejemplo, como se describe en la patente estadounidense No. 3.912.743. La Sertralina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca Zoloft™. Puede ser preparada y administrada, por ejemplo, como se describe en la patente estadounidense No. 4.536.518. La Clonazepam se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca Antelepsin™. El Diazepam se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca Diazepam Desitin™. El Lorazepam se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca Tavor™. El Citalopram se puede administrar en forma libre o como una sal, por ejemplo como su bromhidrato, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca Cipramil™. El Escitalopram se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca Ciprallex™. Puede ser preparado y administrado, por ejemplo, como se describe en AU623144. La Venlafaxina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca Trevilor™. La Duloxetina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca Cymbalta™. Se puede preparar y administrar, por ejemplo, como se describe en CA 1302421. La Carbamazepina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca Tegretal™ o Tegretol™. La Oxcarbazepina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca Trileptal™. La Oxcarbazepina es bien conocida en la literatura [ver por ejemplo Schuetz H. et al., Xenobiotica (GB), 16(8), 769 - 778 (1986)]. La Gabapentina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca Neurontin™. El Haloperidol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca Haloperidol STADA™. La Flufenazina se puede administrar, por ejemplo, en la forma de su diclorhidrato como se comercializa, por ejemplo bajo la marca Prolixin™. El Tiotixeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca Navane™. Se puede preparar, por ejemplo, como se describe en la patente estadounidense No. 3.310.553. El Flupentixol se puede administrar por ejemplo en la forma de su diclorhidrato, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca Emergil™ o en la

forma de su decanoato, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca Depixol™. S puede preparar, por ejemplo, como se describe en BP 925,538. El Clozaril se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca Leponex™. Se puede preparar, por ejemplo, como se describe en la patente estadounidense No. 3.539.573. La Risperidona se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca Risperdal™. La Olanzapina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca Zyprexa™. La Quetiapina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca Seroquel™. La Ziprasidona se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca Geodon™. Se puede preparar, por ejemplo, como se describe en GB 281.309. El Aripiprazol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo la marca Abilify™. Se puede preparar, por ejemplo, como se describe en la patente estadounidense No. 5.006.528.

La estructura de los ingredientes activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales pueden obtenerse de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo IMS World Publications). El correspondiente contenido de los mismos se incorpora aquí como referencia. Cualquier persona capacitada en el arte está completamente habilitada para identificar los ingredientes activos y, con base en estas referencias, igualmente habilitado para fabricar y probar las indicaciones farmacéuticas y propiedades en modelos de prueba estándar, tanto *in vitro* como *in vivo*.

En el caso de una combinación, las composiciones farmacéuticas para administración separada de los compañeros de la combinación y/o aquellos para administración en una combinación fija, es decir una composición galénica única que contiene al menos dos compañeros en la combinación, de acuerdo con la invención se pueden preparar en una forma ya conocida y son aquellas adecuadas para administración enteral, tal como oral o rectal, y administración parenteral a mamíferos, incluido el hombre, que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compañero de combinación farmacológicamente activo solo o en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, especialmente adecuados para aplicación enteral o parenteral. Cuando los compañeros empleados en la combinación se aplican en la forma como se comercializan como fármacos individuales, sus dosis y forma de administración pueden hacerse de acuerdo con la información suministrada en el prospecto del empaque del respectivo fármaco comercializado con miras a obtener el efecto benéfico descrito aquí, si no se establece aquí otra cosa.

Las preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquellas en formas de dosificación unitaria, tales como tabletas recubiertas de azúcar, tabletas, cápsulas o supositorios, o además ampollitas. Si no se indica otra cosa, éstas se preparan en una forma ya conocida, por ejemplo por medio de procesos de mezcla convencional, granulación, recubrimiento con azúcar, disolución o liofilización. Se apreciará que el contenido unitario de un compañero de la combinación contenido en una dosis individual de cada forma de dosificación no necesita constituir por sí misma una cantidad efectiva ya que la cantidad efectiva necesaria puede ser alcanzada en vez de eso también con una sola unidad de dosificación por medio de la administración de dos o más unidades de dosificación.

En particular, una cantidad terapéuticamente efectiva de cada uno de los compañeros de la combinación se puede administrar en forma simultánea o en forma secuencial y en cualquier orden, y los componentes se pueden administrar en forma separada (por ejemplo en forma secuencial después de períodos de tiempo fijos o variables), o como una combinación fija. Por ejemplo, el método de tratamiento (incluida la mitigación) de un trastorno de acuerdo con la invención puede incluir (i) la administración del compañero de la combinación (a) (un compuesto de la presente invención) en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable y (ii) la administración de un compañero de la combinación (b) (por ejemplo un compuesto diferente de la presente invención o un ingrediente activo de una fórmula diferente) en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en forma simultánea o secuencial en cualquier orden, en cantidades terapéuticamente efectivas en forma conjunta, preferiblemente en cantidades sinérgicamente efectivas, por ejemplo en dosis diarias correspondientes a las cantidades descritas aquí. Los compañeros individuales de la combinación se pueden administrar en forma separada en diferentes momentos durante el transcurso de la terapia o al mismo tiempo en formas de combinación, individuales o divididas. Además, el término "administración" también abarca el uso de una prodroga de un compañero de la combinación que se convierte *in vivo* en el compañero de la combinación como tal. Debe entenderse por lo tanto que la presente

invención abarca todos los regímenes de tratamiento simultáneo y/ o alternante y el término "administración" debe ser interpretado en consecuencia.

La dosis efectiva empleada de los compañeros de la combinación puede variar, por ejemplo dependiendo del compuesto particular o composición farmacéutica empleada, de la forma de administración, del trastorno que está siendo tratado, y/o de la severidad del trastorno que está siendo tratado. Por lo tanto, el régimen de la dosis se selecciona de acuerdo con una variedad de factores que incluyen la ruta de administración, el metabolismo y la función renal y hepática del paciente. Un médico, un médico clínico o un veterinario ordinariamente capacitado puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad efectiva de los ingredientes activos individuales requeridos para prevenir, mitigar, contrarrestar o detener el trastorno. La precisión óptima para lograr la concentración de los ingredientes activos dentro del rango que produce eficacia sin toxicidad requiere de un régimen basado en las cinéticas de la disponibilidad de los ingredientes activos para sitios objetivo.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención también proporciona:

(1) Un compuesto de la fórmula I, y/o una sal del mismo, para uso en el tratamiento terapéutico de un mamífero, especialmente un humano; especialmente para uso como un agonista del receptor alfa-7, por ejemplo para uso en el tratamiento (incluida la mitigación) de uno o más trastornos, especialmente de uno o más de los trastornos particulares expuestos aquí anteriormente y más adelante.

(2) Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula I, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

(2') Una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de un trastorno en cuyo tratamiento juega un papel la activación del receptor alfa-7 o está involucrado y/o en el cual está involucrada la actividad del receptor alfa-7, especialmente uno o más de los trastornos mencionados aquí anteriormente o más adelante, que contiene un compuesto de la fórmula I, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

(4) El uso de un compuesto de la fórmula I, y/o de una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición en cuyo tratamiento juega un papel la activación del receptor alfa-7 o está involucrada y/o en la cual está involucrada la actividad del receptor alfa-7, especialmente de uno o más de los trastornos mencionados anteriormente.

(6) Una combinación que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista de alfa-7 de la fórmula I, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un segundo compuesto farmacéuticamente activo y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, siendo dicho segundo compuesto farmacéuticamente activo especialmente para uso o de uso en el tratamiento de uno o más de los trastornos particulares expuestos aquí más arriba.

(7) Un producto obtenido de acuerdo con el proceso descrito anteriormente, caracterizado porque se utiliza (+)-trans-2-metil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ol como material de partida y Y representa piridinilo o piridazinilo.

(7') Un producto obtenido de acuerdo con el proceso descrito anteriormente, caracterizado porque se utiliza (-)-trans-2-metil-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-ol como material de partida y Y representa piridinilo.

Los Ejemplos que vienen a continuación sirven para ilustrar la invención.

Se utilizan las siguientes abreviaturas:

AcOEt	acetato de etilo
ac.	acuoso
DEAD	dietilazodicarboxilato
DMF	dimetilformamida
EtOH	etanol

FC	cromatografía instantánea
HV	alto vacío
MeOH	MeOH
RP-HPLC	cromatografía líquida de alto desempeño en fase reversa
ta	temperatura ambiente
rac.	racemato
soln.	solución

Las temperaturas se miden en grados Celsius. A menos que se indique otra cosa, las reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente. La estructura de los productos finales, intermedios y de los materiales de partida se confirma por medio de métodos analíticos estándar, por ejemplo microanálisis y características espectroscópicas (por ejemplo MS, IR, RMN).

Preparación del Ejemplo de Referencia de Rac.-trans-3-[6-(2-Fluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

Se trata una solución de rac.-trans-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octan-3-ol (1,3 mmol) en DMF (5 ml) con hidruro de sodio (60% en aceite mineral; 1,3 mmol). Después de 1 h a ta, se añade una solución de 3-cloro-6-(2-fluoro-4-metil-fenil)-piridazina (1,5 mmol) en DMF (30 ml), y se calienta la mezcla de reacción a 50 °C durante 16 h. Después de enfriar a ta, se detiene la solución de DMF con una solución de NaCl al 10 %, se extrae con dicloruro de metileno (2 X 15 ml), seguido por una solución de cloruro de sodio (20 ml). Se seca la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se evapora hasta sequedad, y se purifica el aceite residual por medio de cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₃; 95:5:0.1) para producir rac.-trans-3-[6-(2-Fluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano como un sólido incoloro. MS (ES⁺): m/e = 328.4 (MH⁺).

Los siguientes compuestos pueden ser preparados de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo de Referencia utilizando materiales de partida apropiados:

1) (2SR,3RS)-3-[5-(1H-Indol-5-il)-piridin-2-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, MS (ES⁺): m/e = 334.4 (MH⁺)

2) (+) - 3-[5-(1H-Indol-5-il)-piridin-2-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, MS (ES⁺): m/e = 334.4 (MH⁺), [α]_D (25) = + 210 (c = 1, MeOH)

3) (-) - 3-[5-(1H-Indol-5-il)-piridin-2-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, MS (ES⁺): m/e = 334.4 (MH⁺), [α]_D (25) = - 150 (c = 1, MeOH)

4) (2SR,3RS)-3-[6-(1H-indol-5-il)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, MS (ES⁺): m/e = 335 (MH⁺), p. f. 210 - 213 °C, Cromatografía Quiral: [columna: Chiralpak AD, 250 - 4.6 mm, 10 μm ; Eluyente: hexano/EtOH 60:40 + TFA al 0,1 %; Flujo: 1,0 ml/min.; Detector: UV 254 nm], pico 1: 5.533 min., pico 2: 9.258 min

5) (2S,3R)-3-[6-(1H-Indol-5-il)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

6) (2R,3S)-3-[6-(1H-Indol-5-il)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

7) (2SR,3RS)-3-[5-(1H-Indol-5-il)-pirimidin-2-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, MS (ES⁺): m/e = 335 (MH⁺), p. f.: 219 - 222 °C

8) (2S,3R)-3-[5-(1H-Indol-5-il)-pirimidin-2-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, MS (ES⁺): m/e = 335 (MH⁺)

9) (2R,3S)-3-[5-(1H-Indol-5-il)-pirimidin-2-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

10) (2SR,3RS)-3-[6-(1H-Indol-5-il)-piridin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano

Ejemplo 4: Cápsulas Blandas

Se preparan 5000 cápsulas de gelatina blanda, cada una conteniendo como ingrediente activo 0,05 g de uno de los compuestos de fórmula I mencionados en los Ejemplos anteriores, de la siguiente manera:

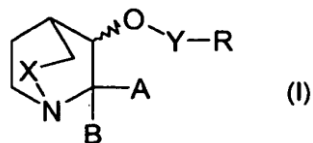
5 Composición

Ingrediente Activo	250 g
Lauroglicol	2 litros

10 Proceso de preparación: Se suspende el ingrediente activo pulverizado en Lauroglykol® (propilén glicol laurato, Gattefossé S.A., Saint Priest, Francia) y se muele en un pulverizador en húmedo para producir un tamaño de partícula de aproximadamente 1 a 3 μm . Se introducen luego porciones de 0,419 g de la mezcla en cápsulas de gelatina blanda usando una máquina par llenado de cápsulas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I

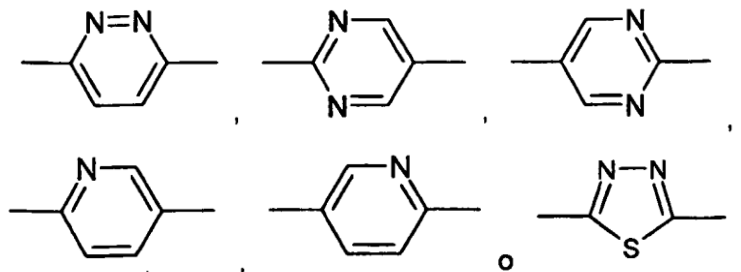


en donde

A representa hidrógeno, B representa metilo y B está en la posición trans con respecto al oxígeno;

X representa CH₂;

Y representa un grupo de fórmula

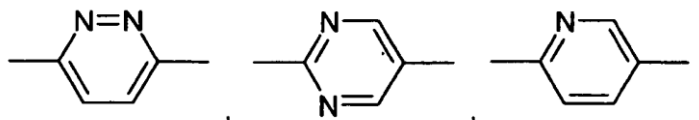


en donde el enlace izquierdo está unido al oxígeno y el enlace derecho está unido al grupo R;

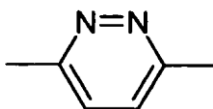
R representa 5-indolilo;

en forma de base libre o de una sal de adición ácida.

2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es un grupo de fórmula



3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es



4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de

(2SR,3RS)-3-[5-(1H-Indol-5-il)-piridin-2-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;

(+)-3-[5-(1H-Indol-5-il)-piridin-2-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;

(-)-3-[5-(1H-Indol-5-il)-piridin-2-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;

(2SR,3RS)-3-[6-(1H-Indol-5-il)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;

(2S,3R)-3-[6-(1 H-Indol-5-il)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;

(2R,3S)-3-[6-(1H-Indol-5-il)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;

(2SR,3RS)-3-[5-(1H-Indol-5-il)-pirimidin-2-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;

(2S,3R)-3-[5-(1 H-Indol-5-il)-pirimidin-2-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;

(2R,3S)-3-[5-(1H-Indol-5-il)-pirimidin-2-iloxi]-2-metil-1-aza-bicido[2.2.2]octano; y
(2SR,3RS)-3-[6-(1H-Indol-5-il)-piridin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano.

- 5 5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es (2SR,3RS)-3-[6-(1H-Indol-5-il)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano.
6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es (2S,3R)-3-[6-(1H-Indol-5-il)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano.
- 10 7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es (2R,3S)-3-[6-(1H-Indol-5-il)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano.
- 15 8. Un compuesto de fórmula I como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en forma de una base libre o de una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable, para uso como una composición farmacéutica.
9. Un compuesto de fórmula I como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en forma de una base libre o de una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable, para uso en la prevención y tratamiento de trastornos psicóticos y neurodegenerativos.
- 20 10. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula I como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en forma de una base libre o de una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable, junto con un portador o diluyente farmacéutico.
- 25 11. El uso de un compuesto de fórmula I como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en forma de una base libre o de una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para la prevención y el tratamiento de trastornos psicóticos y neurodegenerativos.
- 30 12. Una combinación que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I como el definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y/o una sal farmacéuticamente aceptable, y un segundo compuesto farmacéuticamente activo y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 13. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el segundo compuesto farmacéuticamente activo se selecciona del grupo que consiste de benzodiazepinas, inhibidores selectivos para reabsorción de serotonina, inhibidores selectivos para reabsorción de serotonina y norepinefrina, antipsicóticos convencionales, antipsicóticos atípicos, buspirona, carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina y pregabalina.
- 40 14. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el segundo compuesto farmacéuticamente activo se selecciona del grupo que consiste de
fluoxetina, fuvoxamina, sertralina, paroxetina, citalopram, escitalopram,
venlafaxina, duloxetina,
clonazepam, diazepam, lorazepam,
haloperidol, flufenazina, tiotixeno, flupentixol,
clozarilo, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol,
buspirona, carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina y pregabalina.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Este listado de referencias citado por el solicitante es únicamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento europeo de la patente. Aunque se ha tenido gran cuidado en la recopilación, no se pueden excluir los errores o las omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patente citados en la descripción

- WO 2004022556 A [0002]
- WO 2004016608 A [0003]
- US 20050137184 A [0004]
- US 20050137204 A [0004]
- US 3717634 A [0043]
- CA 2002182 [0043]
- US 3912743 A [0043]
- US 4536518 A [0043]
- AU 623144 [0043]
- CA 1302421 [0043]
- US 3310553 A [0043]
- US 3539573 A [0043]
- GB 281309 A [0043]
- US 5006528 A [0043]

Literatura citada en la descripción que no es de patente:

- **Coates W. J. ; McKillop A.** Synthesis, 1992, 334 - 342 [0015]
- **Vorob'eva, V. Ya. ; Bondarenko, V. A. ; Mikhlin, E. E. ; Turchin, K. F. ; Linberg, L. F. ; Yakhontov, L. N.** Reaction de 2-methylene-3-oxoquinuclidine with nucleophilic reagents. Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, 1977, vol. 10, 1370 - 6 [0015]
- **J. F. W. McOmie.** Protective Groups in Organic Chemistry. Plenum Press, 1973 [0019]
- **T. W. Greene.** Protective Groups in Organic Synthesis. Wiley, 1981 [0019]
- The Peptides. Academic Press, 1981, vol. 3 [0019]
- "Methoden der organischen Chemie" (Methods de organic chemistry). Georg Thieme Verlag, 1974, vol. 15/I [0019]
- **H.-D. Jakubke ; H. Jescheit.** "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, peptides, proteins). Verlag Chemie, Weinheim, 1982 [0019]
- **Jochen Lehmann.** "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry de carbohydrates: monosaccharides and derivatives). Georg Thieme Verlag, 1974 [0019]
- **Wang et al.** Nature, 2003, vol. 421, 384 [0023]
- **Michelmores et al.** Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 2002, vol. 366, 235 [0032]
- **S. Leonard et al.** Schizophrenia Bulletin, 1996, vol. 22, 431 - 445 [0033]
- **Robbins, J.** Neuropsychiatry Clin. Neurosci., 2001, vol. 13, 326 - 35 [0034]
- **Ennaceur ; Delacour.** Behav. Brain Res., 1998, vol. 31, 47 - 59 [0035]
- **Wang et al.** J. Biol. Chem., 2000, vol. 275, 5626 - 5632 [0036]
- **Schuetz H. et al.** Xenobiotica (GB), 1986, vol. 16 (8), 769 - 778 [0043]