



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 326**

51 Int. Cl.:  
**C07D 453/02** (2006.01)  
**A61K 31/439** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)  
**A61P 25/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08835512 .8**  
96 Fecha de presentación : **30.09.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2217597**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.08.2010**

54 Título: **Derivados de 1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo como ligandos del receptor nicotínico  $\alpha 7$  de la acetilcolina para el tratamiento de enfermedad de alzheimer.**

30 Prioridad: **01.10.2007 US 976724 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.07.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.07.2011**

73 Titular/es: **COMENTIS, Inc.**  
**280 Utah Avenue, Suite 275**  
**South San Francisco, California 94080, US**

72 Inventor/es: **Pfister, Jurg, R.;**  
**Venkatraman, Meenakshi, S. y**  
**Zhang, Xiaoming**

74 Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 362 326 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

Derivados de 1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo como ligandos del receptor nicotínico alfa 7 de la acetilcolina para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer

5

## REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

**[0001]** Esta solicitud reivindica el beneficio de la prioridad de la solicitud provisional de los Estados Unidos nº 60/976.724, titulada "4-Substituted Quinuclidine Derivatives, Methods of Production, and Pharmaceutical Uses Thereof" registrada el 1 de octubre de 2007.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

**[0002]** Se ha propuesto que la nicotina tiene una serie de efectos farmacológicos. Véase, por ejemplo, Pullan y col., N. Engl. J. Med. 330, 811 (1994). Algunos de estos efectos pueden relacionarse con efectos en la liberación de neurotransmisores. Véase, por ejemplo, Sjak-shie y col., Brain Res. 624, 295 (1993), en la que se proponen efectos neuroprotectores de la nicotina. La liberación de acetilcolina y dopamina por neuronas, tras la administración de nicotina, ha sido comunicada por Rowell y col., J. Neurochem. 43, 1593 (1984); Rapiet y col., J. Neurochem. 50, 1123 (1988); Sandor y col., Brain Res. 567, 313 (1991) y Vizi, Br. J. Pharmacol. 47, 765 (1973). La liberación de noradrenalina por neuronas, tras la administración de nicotina, ha sido comunicada por Hall y col., Biochem. Pharmacol. 21, 1829 (1972). La liberación de serotonina por neuronas, tras la administración de nicotina, ha sido comunicada por Hery y col., Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 296, 91 (1977). La liberación de glutamato por neuronas, tras la administración de nicotina, ha sido comunicada por Toth y col., Neurochem Res. 17, 265 (1992). Informes de confirmación y estudios recientes adicionales han incluido la modulación, en el sistema nervioso central (SNC), de glutamato, óxido nítrico, GABA, taquicininas, citocinas y péptidos (revisado en Brioni y col., Adv. Pharmacol. 37, 153 (1997)). Además, la nicotina potencia supuestamente el comportamiento farmacológico de algunas formulaciones usadas para el tratamiento de ciertos trastornos. Véase, por ejemplo, Sanberg y col., Pharmacol. Biochem. & Behavior 46, 303 (1993); Harsing y col., J. Neurochem. 59, 48 (1993) y Hughes, Proceedings from Intl. Symp. Nic. S40 (1994). Además, se han propuesto otros efectos farmacológicos beneficiosos de la nicotina. Véase, por ejemplo, Decina y col., Biol. Psychiatry 28, 502 (1990); Wagner y col., Pharmacopsychiatry 21, 301 (1988); Pomerleau y col., Addictive Behaviors 9, 265 (1984); Onaivi y col., Life Sci. 54, 193 (1994); Tripathi y col., JPET 221, 91 (1982) y Hamon, Trends in Pharmacol. Res. 15, 36 (1994).

**[0003]** Se han comunicado varios compuestos que se dirigen a receptores nicotínicos de la acetilcolina (nAChR) por su utilidad para tratar una amplia variedad de dolencias y trastornos. Véase, por ejemplo, Williams y col., DN&P 7, 205 (1994); Arneric y col., CNS Drug Rev. 1, 1 (1995); Arneric y col., Exp. Opin. Invest. Drugs 5, 79 (1996); Bencherif y col., JPET 279, 1413 (1996); Lippiello y col., JPET 279, 1422 (1996); Damaj y col., J. Pharmacol. Exp. Ther. 291, 390 (1999); Chiari y col., Anesthesiology 91, 1447 (1999); Lavand'homme y Eisenbach, Anesthesiology 91, 1455 (1999); Holladay y col., J. Med. Chem. 40, 4169 (1997); Bannon y col., Science 279, 77 (1998); documentos PCT WO-94/08.992, PCT WO-96/31.475, PCT WO-96/40.682 y la patente de EE.UU. nº 5.583.140 para Bencherif y col., la patente de EE.UU. nº 5.597.919 para Dull y col., la patente de EE.UU. nº 5.604.231 para Smith y col., y la patente de EE.UU. nº 5.852.041 para Cosford y col. Los compuestos nicotínicos se comunican como especialmente útiles para tratar una amplia variedad de trastornos del SNC. De hecho, se ha comunicado que una amplia variedad de compuestos tienen propiedades terapéuticas. Véase, por ejemplo, Bencherif y Schmitt, Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders 1, 349 (2002), Levin y Rezvani, Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders 1, 423 (2002), O'Neill y col., Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders 1, 399 (2002), la patente de EE.UU. nº 5.1871.166 para Kikuchi y col., la patente de EE.UU. nº 5.672.601 para Cignarella, los documentos PCT WO-99/21.834, PCT WO-97/40.049, la solicitud de patente del R.U. GB-2.295.387 y la solicitud de patente europea 297.858.

**[0004]** Los trastornos del SNC son un tipo de trastorno neurológico. Los trastornos del SNC pueden ser inducidos por fármacos; pueden atribuirse a predisposición genética, infección o traumatismo; o pueden ser de etiología desconocida. Los trastornos del SNC comprenden trastornos neuropsiquiátricos, enfermedades neurológicas y dolencias mentales, e incluyen enfermedades neurodegenerativas, trastornos de conducta, trastornos cognitivos y trastornos cognitivo-afectivos. Existen varios trastornos del SNC cuyas manifestaciones clínicas se han atribuido a disfunción del SNC (es decir, trastornos que proceden de niveles inapropiados de liberación de neurotransmisores, propiedades inapropiadas de receptores de neurotransmisores y/o interacción inapropiada entre neurotransmisores y receptores de neurotransmisores). Varios trastornos del SNC pueden atribuirse a una

deficiencia de colina, dopamina, noradrenalina y/o serotonina. Entre los trastornos del SNC relativamente comunes se incluyen demencia presenil (enfermedad de Alzheimer de inicio precoz), demencia senil (demencia de tipo Alzheimer'), demencia por microinfarto, demencia relacionada con SIDA, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, enfermedad de Pick, parkinsonismo que incluye enfermedad de Parkinson, demencia de cuerpos de Lewy, parálisis supranuclear progresiva, corea de Huntington, discinesia tardía, hipercinesia, manía, trastorno de déficit de atención, ansiedad, dislexia, esquizofrenia, depresión, trastornos obsesivo-compulsivos y síndrome de Tourette.

- [0005]** Se ha demostrado que la característica de los nAChR del SNC tiene lugar en varios subtipos, los más comunes de los cuales son los subtipos  $\alpha 4\beta 2$  y  $\alpha 7$ . Véase, por ejemplo, Schmitt, *Current Med. Chem.* 7, 749 (2000).
- 10 Se ha propuesto que los ligandos que interactúan con el subtipo  $\alpha 7$  de nAChR son útiles en el tratamiento de esquizofrenia. Existe un número reducido de nAChR hipocámpicos en tejido encefálico postmortem de individuos esquizofrénicos. También, existe un efecto psicológico potenciado en individuos esquizofrénicos que fuman frente a los que no fuman. La nicotina mejora los déficit de activación sensorial en animales y esquizofrénicos. El bloqueo del subtipo  $\alpha 7$  de nAChR induce un déficit de activación similar al observado en esquizofrenia. Véase, por ejemplo, Leonard y col., *Schizophrenia Bulletin* 22, 431 (1996). Los estudios bioquímicos, moleculares y genéticos del procesamiento sensorial en individuos con el déficit de activación de potencial evocado auditivo P50 sugieren que el subtipo  $\alpha 7$  de nAChR puede actuar en una ruta neuronal inhibitoria. Véase, por ejemplo, Freedman y col., *Biological Psychiatry* 38, 22 (1995).
- 15 **[0006]** Más recientemente, se ha propuesto que los nAChR  $\alpha 7$  son mediadores de angiogenia, según se describe en Heeschen y col., *J. Clin. Invest.* 100, 527 (2002) y los documentos US-6.417.207, US-7.045.534, WO-01/08.683 y WO-01/08.684. En estos estudios, se demostró que la inhibición del subtipo  $\alpha 7$  reduce la angiogenia inflamatoria. Además, se han propuesto los nAChR  $\alpha 7$  como objetos para controlar la neurogenia y el crecimiento tumoral (Utsugisawa y col., *Molecular Brain Research* 106, 88 (2002) y solicitud de patente de EE.UU. 2002/0.016.371). Por último, recientemente se ha reconocido la función del subtipo  $\alpha 7$  en la cognición (Levin y Rezvani, *Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders* 1, 423 (2002)), la neuroprotección (O'Neill y col., *Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders* 1, 399 (2002) y Jeyarasasingam y col., *Neuroscience* 109, 275 (2002)) y el dolor neuropático (Xiao y col., *Proc. Nat. Acad. Sci.* 99, 8360 (2002)).
- 20 **[0007]** Se ha comunicado que varios compuestos interactúan con nAChR  $\alpha 7$  y se han propuesto como terapias sobre esa base. Véanse, por ejemplo, los documentos WO-99/62.505, WO-99/03.859, WO-97/30.998, WO-01/36.417, WO-02/15.662, WO-02/16.355, WO-02/16.356, WO-02/16.357, WO-02/16.358, WO-02/17.358, Stevens y col., *Psychopharm.* 136, 320 (1998), Dolle y col., *J. Labelled Comp. Radiopharm.* 44, 785 (2001) y Macor y col., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 11, 319 (2001) y las referencias de los mismos. Entre estos compuestos, un tema estructural común es el de una amina bicíclica terciaria sustituida (por ejemplo, quinuclidina). Se ha comunicado también que compuestos similares a la quinuclidina se unen a los receptores muscarínicos (documentos US-5.712.270, WO-02/00.652 y WO-02/51.841) y serotoninérgicos (documentos US-5.300.512 y US-5.399.562).
- 30 **[0008]** La publicación de patente europea nº 491.664-A1 desvela derivados de indol 3,7-disustituídos para tratar trastornos psiquiátricos.
- 35 **[0009]** La publicación PCT nº WO-93/15.080 desvela compuestos de azabicyclo como antagonistas del canal del calcio.
- 40 **[0010]** La publicación de patente europea nº 382.687-A2 desvela derivados de heterociclos que contienen N-benzofusión como agentes de bloqueo de receptores muscarínicos.
- 45 **[0011]** La publicación de patente europea nº 350.130-A2 desvela 1H-indazoles segmentados sustituidos en 1,7 como antagonistas de receptores "neuronales" 5-HT.
- 50 **[0012]** La patente de EE.UU. nº 5.399.562 desvela indolonas útiles como agonistas o antagonistas 5-HT<sub>4</sub> y antagonistas 5-HT<sub>3</sub>.
- 55 **[0013]** La patente de EE.UU. nº 5.300.512 desvela compuestos de bencimidazol útiles para tratar dolencias mediadas por 5-HT<sub>4</sub> y/o 5-HT<sub>3</sub>.
- [0014]** Sería deseable proporcionar procedimientos útiles para la prevención y tratamiento de dolencias mediadas por receptores nicotínicos mediante la administración de un compuesto que media en dichas dolencias a

un individuo susceptible o que padece dicha dolencia. Sería altamente beneficioso proporcionar a los individuos que padecen ciertas dolencias (por ejemplo, enfermedades del SNC) la interrupción de los síntomas de esas dolencias mediante la administración de una formulación que contenga un ingrediente activo que tenga farmacología nicotínica con un efecto beneficioso (por ejemplo, sobre el funcionamiento del SNC), pero que no lleve asociado ningún efecto secundario importante. Sería altamente deseable proporcionar una formulación que incluya un compuesto que interaccione con nAChR, como, por ejemplo, los que tienen el potencial de influir en el funcionamiento del SNC. Sería altamente deseable que dicho compuesto, cuando se emplee en una cantidad suficiente para influir en el funcionamiento del SNC, no afecte de forma significativa a los subtipos de nAChR que tienen el potencial de inducir efectos secundarios no deseables (por ejemplo, actividad apreciable en sitios de receptores cardiovasculares y musculoesqueléticos). Además, sería altamente deseable proporcionar una formulación que incluya un compuesto que interaccione con receptores nicotínicos pero no con receptores muscarínicos, ya que los segundos se asocian con efectos secundarios, como hipersalivación, sudoración, temblores, molestias cardiovasculares y gastrointestinales, relacionados con la función del sistema nervioso parasimpático (véase Caulfield, Pharmacol. Ther. 58, 319 (1993) y Broadley y Kelly, Molecules 6, 142 (2001)). Además, sería altamente deseable proporcionar formulaciones, que sean selectivas para el subtipo  $\alpha 7$  de nAChR, para el tratamiento de ciertas dolencias (por ejemplo, esquizofrenia, trastornos cognitivos, dolor neuropático, diabetes e inflamación, por ejemplo, colitis ulcerosa) y para la prevención de daño en los tejidos y la aceleración de la curación (es decir, el control de la angiogenia).

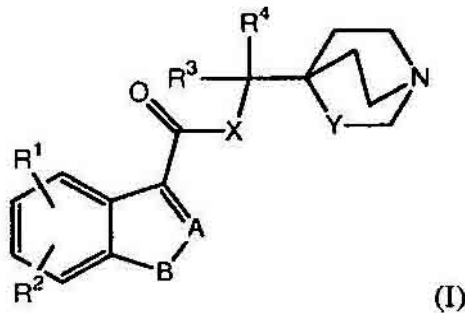
BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

20

**[0015]** La invención comprende derivados de quinuclidina sustituidos según se describe en la presente memoria descriptiva, así como formulaciones y kits que incluyen estos compuestos, que son útiles para la prevención y tratamiento de dolencias mediadas por receptores nicotínicos. También se describen en la presente memoria descriptiva procedimientos para la prevención y tratamiento de dolencias mediadas por receptores nicotínicos, que comprenden la administración a un individuo necesitado de los mismos de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos según se describe en la presente memoria descriptiva.

25

**[0016]** En un aspecto, la invención comprende compuestos de fórmula (I):



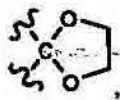
30 en la que

A es -N-; -CH-; o -C(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo;

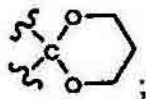
B es -NH-; -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo; -O-; o -S-;

35 X es -O-; -NH-; -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo; -CH<sub>2</sub>-; o un enlace;

Y es un enlace, -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>-, -C(O)-, -CH(OR<sup>T</sup>)-, -C(OR<sup>T</sup>)<sub>2</sub>-,



o



$R^7$  es independientemente -alquilo  $C_1-C_6$ , sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo;

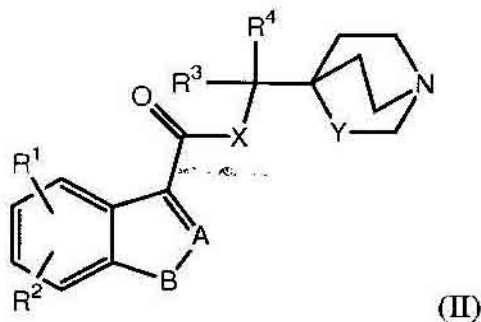
- $R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente -H; -OH; -alcoxi  $C_1-C_6$ , sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo; 5  
 alquilo  $C_1-C_6$ , sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo; -alquilo  $C_1-C_6$ - (alcoxi  $C_1-C_6$ ), sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo; halo;  $-NO_2$ ;  $-CN$ ;  $-C(O)N(R_5)R_6$ ;  $-S(O)_2R_5$ ;  $-S(O)_2N(R_5)R_6$ ; o en la que  $R^1$  y  $R^2$  están en carbonos adyacentes y son sustituidos conjuntamente por  $-O-CH_2-O-$  para formar un anillo; y  
 $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son cada uno independientemente -H o -alquilo  $C_1-C_6$ , sustituido opcionalmente por uno o más 10  
 grupos seleccionados entre hidroxilo y halo;  
 o una sal, isómero, mezclas de isómeros, forma cristalina, forma no cristalina, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

**[0017]** Algunas de estas realizaciones de Fórmula (I) tienen la salvedad de que cuando A es -N- o -CH-, B es 15  
 -NH- o -N(alquilo  $C_1-C_3$ )-, X es -O-, Y es  $-CH_2-$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son -H, y uno entre  $R^1$  y  $R^2$  es -H, entonces el otro entre  $R^1$  y  $R^2$  no es -alcoxi. En algunas de estas realizaciones, X es -O-,  $-CH_2-$  o un enlace.

**[0018]** Algunas de estas realizaciones de Fórmula (I) tienen la salvedad de que cuando A es -N- o -CH-, B es 20  
 -NH- o -N(alquilo  $C_1-C_3$ )-, X es -O-, Y es  $-CH_2-$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son -H, y uno entre  $R^1$  y  $R^2$  es -H, entonces el otro entre  $R^1$  y  $R^2$  no es 7-alcoxi. En algunas de estas realizaciones, X es -O-,  $-CH_2-$  o un enlace.

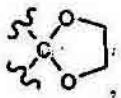
**[0019]** Algunas de estas realizaciones de Fórmula (I) tienen la salvedad de que cuando A es -N- o -CH-, B es 25  
 -NH- o -N(alquilo  $C_1-C_3$ )-, X es -O-, Y es  $-CH_2-$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son -H, y uno entre  $R^1$  y  $R^2$  es -H, entonces el otro entre  $R^1$  y  $R^2$  no es 7-OH o 7-alcoxi. En algunas de estas realizaciones, X es -O-,  $-CH_2-$  o un enlace.

**[0020]** En otro aspecto, la invención comprende compuestos de fórmula (II):

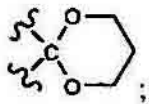


en la que

- A es -N-; -CH-; o  $-C$ (alquilo  $C_1-C_6$ )-, sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y 30  
 halo;  
 B es -NH-; -N(alquilo  $C_1-C_6$ )-, sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo; -O-; o -S-;  
 X es O,  $CH_2$  o un enlace;  
 Y es un enlace,  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-OCH_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-CH(OR^7)-$ ,  $-C(OR^7)_2-$ ,



35  
 o



R<sup>7</sup> es -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo;  
 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente -H; -OH; -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo; -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo; halo; -NO<sub>2</sub>; -CN; -C(O)N(R<sub>5</sub>)R<sub>6</sub>; -S(O)<sub>2</sub>R<sub>5</sub>; -S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>5</sub>)R<sub>6</sub>; o en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están en carbonos adyacentes y son sustituidos conjuntamente por -O-CH<sub>2</sub>-O- para formar un anillo; y  
 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente -H o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo;  
 10 o una sal, isómero, mezclas de isómeros, forma cristalina, forma no cristalina, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

**[0021]** En algunas realizaciones, el compuesto es 1H-indoliz-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo; o una sal, isómero, mezclas de isómeros, forma cristalina, forma no cristalina, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.  
 15

**[0022]** En algunas de estas realizaciones de Fórmula I y Fórmula II, el compuesto está presente en forma sustancialmente pura.

**[0023]** En algunas realizaciones, el compuesto es uno cualquiera o cualquier combinación de los compuestos de la Tabla 1.  
 20

**[0024]** En otro aspecto, la invención comprende formulaciones que comprenden un compuesto descrito en la presente memoria descriptiva (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I, II, y/o cualquier compuesto de la Tabla 1) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un soporte. En algunas realizaciones, el soporte es un soporte farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones de las formulaciones, el compuesto está presente en una cantidad eficaz para el tratamiento o prevención de una dolencia mediada por el receptor nicotínico α7 de la acetilcolina (nAChR α7).  
 25

**[0025]** En la presente memoria descriptiva se describe también un procedimiento para el tratamiento o prevención de una dolencia mediada por el receptor nicotínico α7 de la acetilcolina (nAChR α7), que comprende la etapa de (a) administración a un individuo necesitado de los mismos de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno cualquiera entre los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I, II, y/o cualquier compuesto de la Tabla 1) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.  
 30  
 35

**[0026]** En algunas realizaciones de los procedimientos, el individuo es un mamífero. En otras realizaciones, el individuo es un ser humano. En otras realizaciones, el individuo es un adulto. En otras realizaciones, el individuo es un niño. En otras realizaciones, el individuo es un lactante. En otras realizaciones, el individuo es un animal doméstico.  
 40

**[0027]** En algunas de estas realizaciones, el individuo ha sido descrito como el que tiene una o más dolencias mediadas por nAChR α7. En otras realizaciones, el individuo ha sido identificado como susceptible a una o más dolencias mediadas por nAChR α7. En algunas de estas realizaciones, la dolencia es uno o más síntomas de déficit cognitivo y de atención asociados con enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedad de Alzheimer, demencia presenil (deterioro cognitivo leve) o demencia senil, esquizofrenia, déficit cognitivos asociados con esquizofrenia, psicosis, déficit cognitivos asociados con psicosis, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA), trastornos afectivos y del estado de ánimo, esclerosis lateral amiotrófica, trastorno de personalidad límite, lesión cerebral traumática, problemas de conducta y cognitivos asociados con tumores cerebrales, complejo de demencia asociada al SIDA, demencia asociada con síndrome de Down, demencia asociada con cuerpos de Lewy, enfermedad de Huntington, depresión, trastorno de ansiedad general, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de Parkinson, discinesia tardía, enfermedad de Pick, trastorno por estrés postraumático, desregulación de ingesta de alimento que incluye bulimia y anorexia nerviosa, síntomas de abstinencia asociados con abstinencia de tabaco y abstinencia de farmacodependencia,  
 45  
 50

síndrome de Tourette, glaucoma, neurodegeneración asociada con glaucoma, síntomas asociados con dolor, dolor e inflamación, dolencias relacionadas con TNF- $\alpha$ , artritis reumatoide, espondilitis reumatoide; degeneración muscular, osteoporosis, osteoartritis; psoriasis, dermatitis de contacto, enfermedades de resorción ósea, aterosclerosis, enfermedad de Paget, uveítis, artritis gotosa, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de insuficiencia respiratoria en el adulto (SDRA), enfermedad de Crohn, rinitis, colitis ulcerosa, anafilaxia, asma, síndrome de Reiter, rechazo tisular de un injerto, lesión con reperfusión por isquemia, accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, malaria cerebral, sepsis, choque séptico, síndrome de choque tóxico, fiebre y mialgias debidas a infección, VIH-1, VIH-2 y VIH-3, citomegalovirus (CMV), gripe, adenovirus, herpes virus (que incluye HSV-1, HSV-2), herpes zóster, cáncer (mieloma múltiple, leucemia mielógena aguda y crónica o caquexia asociada a cáncer), diabetes (destrucción de células beta pancreáticas, diabetes de tipo I o diabetes de tipo II), cicatrización de heridas (cicatrización de quemaduras, y heridas en general incluyendo cirugía), curación de fracturas óseas, cardiopatía isquémica, acufeno o angina de pecho estable en un mamífero. En algunas realizaciones en particular, la dolencia es colitis ulcerosa o diabetes de tipo I. En algunas realizaciones, la dolencia es colitis ulcerosa. En otras realizaciones la dolencia es diabetes de tipo I.

15

**[0028]** En algunas de estas realizaciones, la dolencia es una enfermedad autoinmune. En algunas realizaciones la enfermedad autoinmune es encefalomiélitis diseminada aguda (EMDA), enfermedad de Addison, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF), anemia aplásica, hepatitis autoinmune, ooforitis autoinmune, enfermedad celiaca, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus tipo 1, pefigoide gestacional, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré (SGB), enfermedad de Hashimoto, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad de Kawasaki, lupus eritematoso, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome de opsoclono-mioclono (SOM), neuritis óptica, tiroiditis de Ord, pénfigo, anemia perniciosa, cirrosis biliar primaria, artritis reumatoide, síndrome de Reiter, síndrome de Sjögren, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes o granulomatosis de Wegener. En algunas realizaciones en particular, la enfermedad autoinmune es diabetes mellitus tipo 1 (DMID), lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple (EM), tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves o artritis reumatoide (AR). En algunas realizaciones la dolencia es artritis reumatoide (AR).

**[0029]** En algunas de estas realizaciones, el procedimiento comprende además la etapa de (b) administración al individuo de un agente farmacéutico, una modalidad de tratamiento adicional o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el agente farmacéutico es un inhibidor de la acetilcolinesterasa, un agente antipsicótico o un antagonista de NMDA. En algunas realizaciones, el agente farmacéutico es un inhibidor de la acetilcolinesterasa. En algunas realizaciones, el inhibidor de la acetilcolinesterasa se selecciona entre el grupo que consiste en donepezilo, rivastigmina y galantamina. En algunas realizaciones, el agente farmacéutico, la modalidad de tratamiento adicional o la combinación de los mismos es un agente antipsicótico. En algunas realizaciones, el agente antipsicótico se selecciona entre el grupo que consiste en aripiprazol, ziprasidona, zotepina, risperidona, quetiapina, clozapina, tiotixeno, tioridazina, loxapina, haloperidol, flufenazina y clorpromazina. En algunas realizaciones, el agente farmacéutico, la modalidad de tratamiento adicional o la combinación de los mismos es un antagonista de NMDA. En algunas realizaciones, el antagonista de NMDA es memantina.

40

**[0030]** En algunas de estas realizaciones, la etapa (b) se realiza antes de o simultáneamente con la etapa (a). En algunas de estas realizaciones, la etapa (b) se realiza después de la etapa (a).

**[0031]** En algunas de estas realizaciones, se administra al individuo de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg del compuesto (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I, II, y/o cualquier compuesto de la Tabla 1) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, se administra al individuo de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg del compuesto.

**[0032]** En algunas de estas realizaciones, el compuesto o formulación de los mismos se administra al individuo dos o más veces.

**[0033]** En algunas realizaciones, la invención comprende un kit para el tratamiento o prevención en un individuo de una dolencia mediada por el receptor nicotínico  $\alpha 7$  de la acetilcolina (nAChR  $\alpha 7$ ), que comprende: (a) al menos uno entre los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I, II, y/o cualquier compuesto de la Tabla 1) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (b) envasado.

**[0034]** En algunas realizaciones, la invención comprende un kit para el tratamiento o prevención en un individuo de una dolencia mediada por el receptor nicotínico  $\alpha 7$  de la acetilcolina (nAChR  $\alpha 7$ ), que comprende: (a)

una formulación descrita en la presente memoria descriptiva; y (b) envasado.

**[0035]** En otro aspecto de la invención se proporciona el uso de los compuestos y formulaciones según se describe en la presente memoria descriptiva en el tratamiento o prevención en un individuo de una dolencia mediada por el nAChR  $\alpha 7$  según se describe en la presente memoria descriptiva. Además, las formulaciones de los mismos, según se describe en la presente memoria descriptiva, se destinan también para su uso en el tratamiento o prevención en un individuo de una dolencia mediada por el nAChR  $\alpha 7$  y, de acuerdo con los procedimientos, según se describe en la presente memoria descriptiva, a no ser que se especifique claramente lo contrario por el contexto o se observe específicamente.

**[0036]** En un aspecto adicional de la invención se proporciona el uso de los compuestos y formulaciones según se describe en la presente memoria descriptiva en la fabricación de un medicamento, y en particular, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o prevención en un individuo de una dolencia mediada por el nAChR  $\alpha 7$  según se describe en la presente memoria descriptiva. Además, las formulaciones de los mismos, según se describe en la presente memoria descriptiva, están destinadas también para su uso en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o prevención en un individuo de una dolencia mediada por el nAChR  $\alpha 7$  y, de acuerdo con los procedimientos, según se describe en la presente memoria descriptiva, a no ser que se especifique claramente lo contrario por el contexto o se observe específicamente.

**[0037]** Salvo que se observe lo contrario, los compuestos y formulaciones según se describe en la presente memoria descriptiva están destinados para su uso en los procedimientos de tratamiento o prevención en un individuo de una dolencia mediada por el nAChR  $\alpha 7$  según se describe en la presente memoria descriptiva y pueden incorporarse en los kits descritos en la presente memoria descriptiva.

## 25 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

**[0038]** En la presente memoria descriptiva se proporcionan compuestos y formulaciones que pueden ser útiles en la prevención y tratamiento de dolencias mediadas por receptores nicotínicos  $\alpha 7$  de la acetilcolina (nAChR  $\alpha 7$ ) que incluyen procedimientos para la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o formulación que media en dichas dolencias para un individuo susceptible a o que padece dicha dolencia. A los individuos que padecen ciertas dolencias (por ejemplo, enfermedades del SNC) puede proporcionárseles la interrupción o mejoría de los síntomas de estas dolencias, mediante la administración de una formulación que contiene un ingrediente activo (por ejemplo, que tiene farmacología nicotínica) que tiene un efecto beneficioso (por ejemplo, en el funcionamiento del SNC), pero no proporciona ningún efecto secundario significativo asociado. Los compuestos de la invención pueden tener la propiedad ventajosa de que la administración del compuesto en una cantidad suficiente para afectar al funcionamiento del SNC no afecte significativamente a aquellos subtipos de nAChR que tienen el potencial de inducir efectos secundarios indeseables (por ejemplo, actividad apreciable en los sitios de receptores cardiovasculares y musculoesqueléticos). Estos compuestos pueden interactuar además con receptores nicotínicos pero no receptores muscarínicos, ya que los segundos están asociados con efectos secundarios, como hipersalivación, sudoración, temblores, trastornos cardiovasculares y gastrointestinales, relacionados con la función del sistema nervioso parasimpático. Estos compuestos pueden además ser selectivos para el subtipo  $\alpha 7$  de nAChR, para el tratamiento de ciertas dolencias (por ejemplo, esquizofrenia, trastornos cognitivos, dolor neuropático, diabetes e inflamación, por ejemplo, colitis ulcerosa) y para la prevención de daño tisular y la aceleración de la curación (por ejemplo, el control de la angiogenia).

**[0039]** El término "alquilo" se refiere a grupos alifáticos y alicíclicos saturados que incluyen grupos de cadena lineal, cadena ramificada y cíclicos, y combinaciones de los mismos, que tienen el número de átomos de carbono especificado o, si no se especifica ningún número, que tienen hasta 12 átomos de carbono. Los grupos "alquilo de cadena lineal" o "alquilo lineal" se refieren a grupos alquilo que no son cíclicos ni ramificados, designados comúnmente como grupos "n-alquilo". Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, grupos como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, n-pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, neopentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y adamantilo. Los grupos cicloalquilo pueden consistir en un anillo, que incluye, pero no se limita a, grupos como cicloheptilo o anillos fusionados múltiples, que incluyen, pero no se limitan a, grupos como adamantilo o norbornilo.

**[0040]** El término "alcoxi" según se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo hidrocarburo (por ejemplo, alquilo, alquenilo o alquinilo) ligado a un átomo de oxígeno y que tiene el número de átomos de carbono especificado o, si no se especifica ningún número, que tiene hasta 12 átomos de carbono. Los ejemplos de



grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, grupos como metoxi, etoxi, propiloxi (propoxi) (ya sea n-propoxi o i-propoxi) y butoxi (ya sea n-butoxi, i-butoxi, sec-butoxi o terc-butoxi). En algunas realizaciones, el sustituyente alcoxi es metoxi. En algunas realizaciones, el sustituyente alcoxi es ciclopropoxi.

5 **[0041]** El término "sustituido" se refiere a la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de un resto con un radical monovalente o divalente. "Opcionalmente sustituido" indica que el resto puede estar sustituido o sin sustituir. Un resto que carece de los términos "opcionalmente sustituido" y "sustituido" pretende ser un resto no sustituido (por ejemplo, "fenilo" pretende ser un fenilo no sustituido salvo que se indique que es un fenilo sustituido o un fenilo opcionalmente sustituido).

10 **[0042]** Los términos "halo" y "halógeno" según se usan en la presente memoria descriptiva se refieren a los elementos del Grupo VIIa (elementos del Grupo 17 en la Tabla Periódica de la IUPAC de 1990, Nomenclatura de Química Inorgánica de la IUPAC, Recomendaciones de 1990) e incluyen sustituyentes de Cl, Br, F e I. En algunas realizaciones, los sustituyentes de halógeno son Cl y F.

15 **[0043]** Según se usa en la presente memoria descriptiva, "isómero" incluye todos los estereoisómeros de los compuestos referidos en las fórmulas en la presente memoria descriptiva, lo que incluye enantiómeros, diastereómeros, así como todos los conformeros, rotámeros y tautómeros. La invención incluye todos los enantiómeros de cualquier compuesto quiral desvelado, ya sea en forma levorrotatoria o dextrorrotatoria sustancialmente pura o en una mezcla racémica o en cualquier proporción de enantiómeros. Para los compuestos desvelados como un (*R*)-enantiómero, la invención incluye también el (*S*)-enantiómero; para compuestos desvelados como (*S*)-enantiómero, la invención incluye también el (*R*)-enantiómero. La invención incluye cualquier diastereómero de los compuestos referidos en las formulas anteriores en forma diastereoméricamente pura y en la forma de mezclas en todas las proporciones.

25 **[0044]** A no ser que se indique explícitamente la estereoquímica en una estructura química o un nombre químico, la estructura química o el nombre químico pretenden comprender todos los estereoisómeros, conformeros, rotámeros y tautómeros posibles del compuesto representado. Por ejemplo, un compuesto que contiene un átomo de carbono quiral (como el carbono con  $R^4$  y  $R^5$ ) pretende comprender el enantiómero (*R*) y el enantiómero (*S*). Análogamente, un compuesto en el que Y es  $-\text{CH}(\text{OR}^1)-$  pretende comprender el enantiómero (*R*) y el enantiómero (*S*). Un compuesto que contiene un estereocentro con sustituyentes  $R^4$  y  $R^5$  y un estereocentro en la quinuclidina (como  $Y = -\text{CH}(\text{OR}^1)-$ ) pretende comprender todos los enantiómeros y diastereómeros (lo que incluye isómeros (*R,R*), (*S,S*), (*R,S*) y (*R,S*)).

35 **[0045]** "Grupo protector" se refiere a un grupo químico que muestra las siguientes características: 1) reacciona selectivamente con la funcionalidad deseada en buen rendimiento para dar un sustrato protegido que es estable para las reacciones proyectadas para las que se desea protección; 2) es extraíble selectivamente a partir del sustrato protegido para producir la funcionalidad deseada; y 3) es extraíble en buen rendimiento mediante reactivos compatibles con el o los otros grupos funcionales presentes o generados en dichas reacciones proyectadas. Pueden encontrarse ejemplos de grupos protectores adecuados en Greene y col. (1991) Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª ed. (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York). Los grupos protectores amino incluyen, pero no se limitan a, mesitilensulfonilo (Mts), benciloxycarbonilo (CBz o Z), t-butiloxycarbonilo (Boc), t-butildimetilsililo (TBS o TBDMS), 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc), tosilo, bencenosulfonilo, 2-piridilsulfonilo o grupos protectores fotolábiles adecuados como 6-nitroveratriloxy-carbonilo (Nvoc), nitropiperonilo, pirenilmtoxycarbonilo, nitrobencilo, a-a-dimetildimetoxibenciloxycarbonilo (DDZ), 5-bromo-7-nitroindolinilo y similares. Los grupos protectores hidroxilo incluyen, pero no se limitan a, Fmoc, TBS, grupos protectores fotolábiles (como éter nitroveratriloxy-metilico (Nvom)), Mom (éter metoximetílico) y Mem (éter metoxietoximetílico), NPEOC (4-nitrofenetiloxy-carbonilo) y NPEOM (4-nitrofenetiloxy-metilico-carbonilo).

50 **[0046]** Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como formas solvatadas (es decir, "solvatos"). Los compuestos de la invención pueden incluir también formas hidratadas (es decir, "hidratos"). Una forma hidratada también puede considerarse una forma solvato. En general, las formas solvatadas e hidratadas son equivalentes a formas no solvatadas y están comprendidas dentro del ámbito de la presente invención. La invención incluye también todos los polimorfos, que incluyen formas cristalinas y no cristalinas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y pretenden estar dentro del ámbito de la presente invención.

**[0047]** La invención incluye todas las sales de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva, así como procedimientos de uso de dichas sales de los compuestos. La invención incluye también todas las formas

no salinas de cualquier sal de un compuesto denominado en la presente memoria descriptiva, así como otras sales de cualquier sal de un compuesto denominado en la presente memoria descriptiva. En una realización, las sales de los compuestos comprenden sales farmacéuticamente aceptables. "Sales farmacéuticamente aceptables" son aquellas sales que conservan la actividad biológica de los compuestos libres y que pueden administrarse como fármacos o productos farmacéuticos a seres humanos y/o animales. La sal deseada de un grupo funcional básico de un compuesto (como un nitrógeno de quinuclidina o un nitrógeno heterocíclico) puede prepararse mediante procedimientos conocidos para los expertos en la materia tratando el compuesto con un ácido. Los ejemplos de ácidos inorgánicos incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Los ejemplos de ácidos orgánicos incluyen, pero no se limitan a, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácidos sulfónicos y ácido salicílico. La sal deseada de un grupo funcional ácido de un compuesto puede prepararse mediante procedimientos conocidos para los expertos en la materia tratando el compuesto con una base. Los ejemplos de sales inorgánicas de compuestos ácidos incluyen, pero no se limitan a, metal alcalino y sales alcalinotérreas, como sales de sodio, sales de potasio, sales de magnesio y sales de calcio; sales de amonio; y sales de aluminio. Los ejemplos de sales orgánicas de compuestos ácidos incluyen, pero no se limitan a, sales de procaína, dibencilamina, N-etilpiperidina, N,N'-dibenciletildiamina y trietilamina.

**[0048]** En la presente memoria descriptiva se describen también metabolitos y profármacos de los compuestos referidos en las fórmulas en la presente memoria descriptiva (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I, II, y/o cualquier compuesto de la Tabla 1).

**[0049]** En todos los usos de los compuestos de las fórmulas desvelados en la presente memoria descriptiva (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I, II, y/o cualquier compuesto de la Tabla 1), la invención incluye también el uso de cualquiera o la totalidad de las variaciones estereoquímicas, enantiómeras, diastereómeras, de confómeros, rotámeros, tautómeras, de solvato, de hidrato, polimórficas, formas cristalinas, formas no cristalinas, sales, sales farmacéuticamente aceptables, metabolitos y profármacos de los compuestos según se describe.

**[0050]** Un compuesto sustancialmente puro significa que el compuesto está presente con no más del 15% o no más del 10% o no más del 5% o no más del 3% o no más del 1% de la cantidad total de compuesto como impureza y/o en una forma diferente. Por ejemplo, el compuesto S,S sustancialmente puro significa que está presente no más del 15% o no más del 10% o no más del 5% o no más del 3% o no más del 1% de la forma R,R; S,R; y R,S total.

**[0051]** Según se usa en la presente memoria descriptiva, "cantidad terapéuticamente eficaz" indica una cantidad que produce un efecto farmacológico y/o psicológico deseado para la dolencia. El efecto puede ser profiláctico en términos de evitar completa o parcialmente una dolencia o síntoma de los mismos y/o puede ser terapéutico en términos de una curación parcial o completa para la dolencia y/o efecto adverso atribuible a la dolencia. Por ejemplo, una cura parcial o completa de esquizofrenia puede estar indicada por una mejoría clínica de la esquizofrenia como, por ejemplo, mejoría en el deterioro cognitivo.

**[0052]** Según se usa en la presente memoria descriptiva, el término "soporte farmacéuticamente aceptable", y análogos de los mismos, se refiere a adyuvantes, aglutinantes, diluyentes, etc., conocidos para el experto en la materia que son adecuados para la administración a un individuo (por ejemplo, un mamífero o no mamífero). En la presente invención se contemplan también combinaciones de dos o más soportes. El o los soportes farmacéuticamente aceptables y cualquier componente adicional, según se describe en la presente memoria descriptiva, deben ser compatibles para su uso en la ruta de administración pretendida (por ejemplo, oral, parenteral) para una forma de dosificación en particular. Dicha adecuación será fácil de reconocer para el experto en la materia, en particular ante la enseñanza proporcionada en la presente memoria descriptiva.

**[0053]** Según se usa en la presente memoria descriptiva, el término "agente farmacéutico" o "agente farmacéutico adicional", y análogos de estos términos, pretende referirse a agentes activos distintos a los compuestos de la invención reivindicados, por ejemplo, fármacos, que se administran para desencadenar un efecto terapéutico. El o los agentes farmacéuticos pueden dirigirse a un efecto terapéutico relacionado con la dolencia que un compuesto reivindicado pretende tratar o prevenir (por ejemplo, dolencias mediadas por receptores nicotínicos alfa 7 neuronales, que incluyen, pero no se limitan a, aquellas dolencias descritas en la presente memoria descriptiva (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esquizofrenia, THDA, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.)) o el agente farmacéutico puede estar destinado a tratar o prevenir un síntoma de la dolencia subyacente (por ejemplo, promover una mejora de la cognición, la

atención, la memoria de trabajo, la memoria secundaria episódica, los recuerdos, la activación sensorial, el tiempo de reacción, el recuerdo inmediato y retardado de palabras, el seguimiento visual y el reconocimiento de palabras) o reducir adicionalmente el aspecto o la gravedad de los efectos secundarios de administrar un compuesto reivindicado.

5

**[0054]** Cuando se usa con respecto a procedimientos de tratamiento/prevención y uso de los compuestos y formulaciones de los mismos descritos en la presente memoria descriptiva, un individuo "necesitado de los mismos" puede ser un individuo al que se haya diagnosticado o que haya sido tratado previamente para la dolencia que se tratará. Con respecto a la prevención, el individuo necesitado de los mismos puede ser también un individuo que  
10 esté en riesgo de una dolencia (por ejemplo, con antecedentes familiares de la dolencia, factores del estilo de vida indicativos de riesgo para la dolencia, etc.).

**[0055]** En algunas realizaciones, el individuo es un mamífero, lo que incluye, pero no se limita a, bovino, caballo, felino, conejo, canino, roedor o primate. En algunas realizaciones, el mamífero es un primate. En algunas  
15 realizaciones, el primate es un ser humano. En algunas realizaciones, el individuo es un ser humano, lo que incluye adultos, niños y lactantes prematuros. En algunas realizaciones, el individuo es un no mamífero. En algunas variantes, el primate es un primate no humano como chimpancés y otras especies de simios y monos. En algunas realizaciones, el mamífero es un animal de granja como vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos; animales domésticos como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio que incluyen roedores, como ratas, ratones y  
20 cobayas; y similares. Los ejemplos de no mamíferos incluyen, pero no se limitan a, aves, y similares. El término "individuo" no denota una edad o un sexo en particular.

**[0056]** En algunas variantes, el individuo ha sido identificado como uno que tiene una o más de las dolencias descritas en la presente memoria descriptiva. La identificación de las dolencias según se describe en la presente  
25 memoria descriptiva mediante un médico experto es rutinaria en la técnica y el individuo u otras personas también pueden sospecharlas, por ejemplo, debido a pérdida de memoria en el caso de Alzheimer, porque muestre los síntomas de esquizofrenia, etc.

**[0057]** En algunas realizaciones, el individuo ha sido identificado como susceptible a una o más de las dolencias según se describe en la presente memoria descriptiva. La susceptibilidad de un individuo puede basarse  
30 en uno cualquiera o más de una serie de factores de riesgo y/o enfoques de diagnóstico apreciados por un experto en la materia, lo que incluye, pero no se limita a, perfil genético, antecedentes familiares, antecedentes médicos (por ejemplo, aparición de dolencias relacionadas), estilo de vida o hábitos.

**[0058]** Según se usa en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una", "el" y "la" incluyen las formas plurales, salvo que el contexto indique claramente lo contrario.  
35

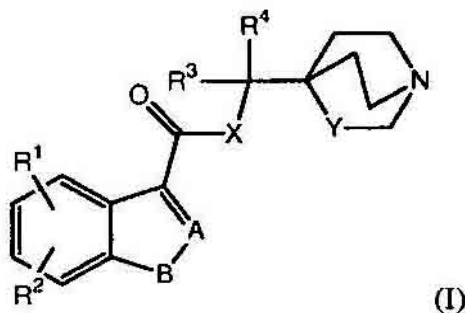
**[0059]** En referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en la presente memoria descriptiva incluye (y describe) variaciones que están dirigidas a ese valor o parámetro de por sí. Por ejemplo, una descripción que se  
40 refiere a "aproximadamente X" incluye la descripción de "X".

**[0060]** Salvo que por el contexto se defina o indique claramente lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria descriptiva tienen el mismo significado que entienden comúnmente los  
45 expertos en la materia a la que pertenece esta invención.

### ***Compuestos de quinuclidina***

**[0061]** La nomenclatura de ciertos compuestos de quinuclidina descritos en la presente memoria descriptiva puede determinarse usando ChemDraw Ultra 10. El experto en la materia reconocerá que un compuesto puede  
50 recibir más de un nombre químico, y que pueden usarse nombres químicos diferentes para describir el mismo compuesto (por ejemplo, usando más de una convención de nomenclatura).

**[0062]** En algunas realizaciones, la invención comprende compuestos de Fórmula (I):



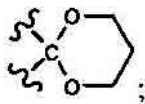
en la que

A es -N-; -CH-; o -C(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo;

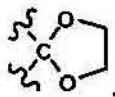
5 B es -NH-; -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo; -O-; o -S-;

X es -O-; -NH-; -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo; -CH<sub>2</sub>-; o un enlace;

Y es un enlace, -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>-, -C(O)-, -CH(OR<sup>7</sup>)-, -C(OR<sup>7</sup>)<sub>2</sub>-,



10  
o



R<sup>7</sup> es independientemente -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo;

15 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente -H; -OH; -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo; -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo; halo; -NO<sub>2</sub>; -CN; -C(O)N(R<sub>5</sub>)R<sub>6</sub>; -S(O)<sub>2</sub>R<sub>5</sub>; -S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>5</sub>)R<sub>6</sub>; o en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están en carbonos adyacentes y son sustituidos conjuntamente por -O-CH<sub>2</sub>-O- para formar un anillo; y

20 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente -H o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo;  
o una sal, isómero, mezclas de isómeros, forma cristalina, forma no cristalina, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

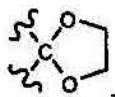
25 **[0063]** En algunas realizaciones de Fórmula (I),

A es -N-; -CH-; o -C(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-;

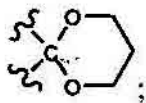
B es -NH-; -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-; -O-; o -S-;

X es -O-; -NH-; -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-; -CH<sub>2</sub>-; o un enlace;

Y es un enlace, -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>-, -C(O)-, -CH(OR<sup>7</sup>)-, -C(OR<sup>7</sup>)<sub>2</sub>-,



30  
o



R<sup>7</sup> es -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente -H; -OH; -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido opcionalmente por hidroxilo; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido opcionalmente por hidroxilo; halo; -NO<sub>2</sub>; -CN; -C(O)N(R<sub>5</sub>)R<sub>6</sub>; -S(O)<sub>2</sub>R<sub>5</sub>; -S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>5</sub>)R<sub>6</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>,

5 -OCF<sub>3</sub>; o en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están en carbonos adyacentes y son sustituidos conjuntamente por -O-CH<sub>2</sub>-O- para formar un anillo; y en el que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente -H o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

o una sal, isómero, mezclas de isómeros, forma cristalina, forma no cristalina, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

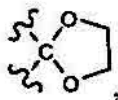
- 10 **[0064]** En algunas realizaciones de Fórmula (I), A es -N-; -CH-; o -C(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-. En otras realizaciones, -N-, -CH- o -C(CH<sub>3</sub>)-. En otras realizaciones, A es -N-. En otras realizaciones, A es -CH-. En otras realizaciones, A es -C(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-. En otras realizaciones, A es -C(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-. En otras realizaciones, A es -C(CH<sub>3</sub>)-. En otras realizaciones, A es -C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-. En otras realizaciones, A es -C(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-. En otras realizaciones, A es -C(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-. En cualquiera de estas realizaciones, el alquilo (por ejemplo, de -C(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- o -C(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-) puede ser sustituido, por ejemplo, sustituido por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo.

**[0065]** En algunas de estas realizaciones de Fórmula (I), B es -NH-; -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-; -O-; o -S-. En algunas realizaciones, B es -NH-, -O- o -S-. En otras realizaciones, B es -NH- o -S-. En otras realizaciones, B es -NH- o -O-.

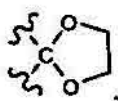
- 20 En otras realizaciones, B es -O- o -S-. En otras realizaciones, B es -NH-. En otras realizaciones, B es -S-. En otras realizaciones, B es -O-. En otras realizaciones, B es -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-. En otras realizaciones, B es -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-. En otras realizaciones, B es -N(CH<sub>3</sub>)-. En otras realizaciones, B es -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-. En otras realizaciones, B es -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-. En otras realizaciones, B es -C(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-. En otras realizaciones, B es -O-. En cualquiera de estas realizaciones, el alquilo (por ejemplo, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- o -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-) puede ser sustituido, por ejemplo, sustituido por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo.

- 25 **[0066]** En algunas de estas realizaciones de Fórmula (I), X es -O-; -NH-; -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-. En algunas realizaciones, X es -O-, -CH<sub>2</sub>- o un enlace. En otras realizaciones, X es -O- o -NH-. En otras realizaciones, X es -O-. En otras realizaciones, X es -NH-. En otras realizaciones, X es -CH<sub>2</sub>-. En otras realizaciones, X es un enlace. En otras realizaciones, X es -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-. En otras realizaciones, X es -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-. En otras realizaciones, X es -N(CH<sub>3</sub>)-. En otras realizaciones, X es -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-. En otras realizaciones, X es -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-. En otras realizaciones, X es -N(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-. En cualquiera de estas realizaciones, el alquilo (por ejemplo, -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- o -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-) puede ser sustituido, por ejemplo, sustituido por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo.

- 35 **[0067]** En algunas realizaciones de Fórmula (I), Y es -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>-, -C(O)- o un enlace. En otras realizaciones, Y es -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -C(O)- o un enlace. En otras realizaciones, Y es -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- o un enlace. En otras realizaciones, Y es -CH<sub>2</sub>-, -C(O)- o un enlace. En otras realizaciones, Y es -CH<sub>2</sub>- o -C(O)-. En otras realizaciones, Y es -CH<sub>2</sub>-. En otras realizaciones, Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-. En otras realizaciones, Y es -OCH<sub>2</sub>-. En otras realizaciones, Y es un enlace. En otras realizaciones, Y es -C(O)-. En otras realizaciones, Y es -CH(OR<sup>7</sup>)-. En otras realizaciones, Y es -CH(OCH<sub>3</sub>)-. En otras realizaciones, Y es -CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-. En otras realizaciones, Y es -CH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-. En otras realizaciones, Y es -CH(OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-. En otras realizaciones, Y es -C(OR<sup>7</sup>)<sub>2</sub>-. En otras realizaciones, Y es



- 45 En otras realizaciones, Y es



En algunas realizaciones, cada  $R^7$  es independientemente -alquilo  $C_1-C_6$  (o -alquilo  $C_1-C_3$ ), opcionalmente sustituido, por ejemplo, sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo.

- [0068]** En algunas de estas realizaciones de Fórmula (I),  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente -H; -OH;
- 5 -alquilo  $C_1-C_6$  (o -alquilo  $C_1-C_3$ ) (o -alquilo  $C_1-C_3$ -alcoxi  $C_1-C_3$ ), sustituido opcionalmente por hidroxilo o halo; -alquilo  $C_1-C_6$ -alcoxi  $C_1-C_6$ , sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo; halo;  $-NO_2$ ;  $-CN$ ;  $-C(O)N(R_5)R_6$ ;  $-S(O)_2R_5$ ;  $-S(O)_2N(R_5)R_6$ ;  $-CF_3$ ;  $-OCHF_2$ ;  $-OCF_3$ ; o en la que  $R^1$  y  $R^2$  están sustituidos conjuntamente por  $-O-CH_2-O-$  para formar un anillo. En otras realizaciones,  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente -H; -alquilo  $C_1-C_6$  (o -alquilo  $C_1-C_3$ ), sustituido opcionalmente por hidroxilo o halo; halo;  $-NO_2$ ;
- 10  $CN$ ;  $-C(O)N(R_5)R_6$ ;  $-S(O)_2R_5$ ;  $-S(O)_2N(R_5)R_6$ ;  $-CF_3$ ;  $-OCHF_2$ ;  $-OCF_3$ ; o en la que  $R^1$  y  $R^2$  están sustituidos conjuntamente por  $-O-CH_2-O-$  para formar un anillo. En otras realizaciones,  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente -H, -OH, -alquilo  $C_1-C_6$  (o -alquilo  $C_1-C_3$ ), halo,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-CONH_2$  o  $-SO_2CH_3$ . En otras realizaciones,  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente -H, -alquilo  $C_1-C_6$  (o -alquilo  $C_1-C_3$ ), halo,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-CONH_2$  o  $-SO_2CH_3$ . En otras realizaciones,  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente -H, -alcoxi  $C_1-C_3$ ,  $-Cl$ ,  $-F$ ,  $-CN$  o  $-CONH_2$ . En otras realizaciones,  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente -H,  $-OCH_3$ ,  $-Cl$ ,  $-F$ ,  $-CN$ , o  $-CONH_2$ . En otras realizaciones,  $R^1$  y  $R^2$  no son -H. En otras realizaciones,  $R^1$  y  $R^2$  son -H. En otras realizaciones,  $R^1$  o  $R^2$  es -H, y el otro es  $-OCH_3$ ,  $-Cl$ ,  $-F$ ,  $-CN$  o  $-CONH_2$ . En otras realizaciones,  $R^1$  o  $R^2$  es -H, y el otro es  $-CN$  o  $-CONH_2$ . En otras realizaciones,  $R^1$  o  $R^2$  es -H, y el otro es -OH. En otras realizaciones,  $R^1$  o  $R^2$  es -H, y el otro es -alquilo  $C_1-C_6$ -alcoxi  $C_1-C_6$  (o -alquilo  $C_1-C_3$ -alcoxi  $C_1-C_3$ ) sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre
- 20 hidroxilo y halo. En otras realizaciones,  $R^1$  o  $R^2$  es -H, y el otro es -alquilo  $C_1-C_6$  (o -alquilo  $C_1-C_3$ ), sustituido opcionalmente por hidroxilo o halo. En otras realizaciones,  $R^1$  o  $R^2$  es -H, y el otro es -alcoxi  $C_1-C_6$  (o -alquilo  $C_1-C_3$ ), sustituido opcionalmente por hidroxilo o halo. En otras realizaciones,  $R^1$  o  $R^2$  es -H, y el otro es halo. En otras realizaciones,  $R^1$  o  $R^2$  es -H, y el otro es  $-NO_2$ . En otras realizaciones,  $R^1$  o  $R^2$  es -H, y el otro es  $-CN$ . En otras realizaciones,  $R^1$  o  $R^2$  es -H, y el otro es  $-C(O)N(R_5)R_6$ . En otras realizaciones,  $R^1$  o  $R^2$  es -H, y el otro es  $-S(O)_2R_5$ .
- 25 En otras realizaciones,  $R^1$  o  $R^2$  es -H, y el otro es  $-S(O)_2N(R_5)R_6$ . En otras realizaciones,  $R^1$  o  $R^2$  es -H, y el otro es  $-CF_3$ . En otras realizaciones,  $R^1$  o  $R^2$  es -H, y el otro es  $-OCHF_2$ . En otras realizaciones,  $R^1$  o  $R^2$  es -H, y el otro es  $-OCF_3$ . En otras realizaciones,  $R^1$  o  $R^2$  es -H, y el otro es  $-OCHF_2F$ . En otras realizaciones,  $R^1$  o  $R^2$  está situado en la posición 5 y no es -H. En otras realizaciones,  $R^1$  o  $R^2$  es 5- $OCH_3$ , 5- $Cl$ , 5- $F$ , 5- $CN$  o 5- $CONH_2$ . En otras realizaciones,  $R^1$  y  $R^2$  no son -H. En otras realizaciones,  $R^1$  y  $R^2$  son -H. En otras realizaciones,  $R^1$  y  $R^2$  son -alquilo
- 30  $C_1-C_6$  (o -alquilo  $C_1-C_3$ ). En otras realizaciones,  $R^1$  y  $R^2$  son -alcoxi  $C_1-C_6$  (o -alcoxi  $C_1-C_3$ ). En otras realizaciones,  $R^1$  y  $R^2$  son  $-OCH_3$ . En otras realizaciones,  $R^1$  y  $R^2$  son halo. En otras realizaciones,  $R^1$  y  $R^2$  están en carbonos adyacentes y son sustituidos conjuntamente por  $-OCH_2-O-$  para formar un anillo.

- [0069]** En algunas de estas realizaciones de Fórmula (I),  $R^5$  y  $R^6$  son -H. En otras realizaciones,  $R^5$  y  $R^6$  son -alquilo  $C_1-C_6$  (o -alquilo  $C_1-C_3$ ). En otras realizaciones,  $R^5$  y  $R^6$  son  $-CH_3$ . En otras realizaciones,  $R^5$  y  $R^6$  son  $-CH_2CH_3$ . En otras realizaciones,  $R^5$  y  $R^6$  son  $-CH_2CH_2CH_3$ . En otras realizaciones,  $R^5$  y  $R^6$  son  $-CH(CH_3)_2$ . En otras realizaciones, uno entre  $R^5$  o  $R^6$  es -H, y el otro es -alquilo  $C_1-C_3$ . En otras realizaciones, uno entre  $R^5$  o  $R^6$  es -H, y el otro es  $-CH_3$ . En otras realizaciones, uno entre  $R^5$  o  $R^6$  es -H, y el otro es  $-CH_2CH_3$ . En otras realizaciones, uno entre  $R^5$  o  $R^6$  es -H, y el otro es  $-CH_2CH_2CH_3$ . En otras realizaciones, uno entre  $R^5$  o  $R^6$  es -H, y el otro es  $-CH(CH_3)_2$ .
- 40 En otras realizaciones, al menos uno entre  $R^3$  y  $R^4$  es -H. En otras realizaciones, al menos uno entre  $R^3$  y  $R^4$  no es -H. En otras realizaciones,  $R^3$  y  $R^4$  son -H. En otras realizaciones,  $R^3$  y  $R^4$  son -alquilo  $C_1-C_6$  (o -alquilo  $C_1-C_3$ ). En otras realizaciones, uno entre  $R^3$  o  $R^4$  es -H, y el otro es  $-CH_3$ . En otras realizaciones, uno entre  $R^3$  o  $R^4$  es -H, y el otro es  $-CH_2CH_3$ . En otras realizaciones,  $R^3$  o  $R^4$  es -H, y el otro es  $-CH_2CH_2CH_3$ . En otras realizaciones,  $R^3$  o  $R^4$  es -H, y el otro es  $-CH(CH_3)_2$ . En cualquiera de estas realizaciones, el alquilo (por ejemplo, -alquilo  $C_1-C_6$  o -alquilo  $C_1-C_3$ ) puede ser sustituido, por ejemplo, sustituido por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo.

- [0070]** Algunas de estas realizaciones de Fórmula (I) presentan la salvedad de que cuando A es -N- o -CH-, B es -NH- o -N(alquilo  $C_1-C_3$ )-, X es -O-, Y es  $-CH_2-$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son -H, y uno entre  $R^1$  y  $R^2$  es -H, entonces el otro entre
- 50  $R^1$  y  $R^2$  no es alcoxi. En algunas de estas realizaciones, X es -O-,  $-CH_2-$  o un enlace.

- [0071]** Algunas de estas realizaciones de Fórmula (I) presentan la salvedad de que cuando A es -N- o -CH-, B es -NH- o -N(alquilo  $C_1-C_3$ )-, X es -O-, Y es  $-CH_2-$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son -H, y uno entre  $R^1$  y  $R^2$  es -H, entonces el otro entre
- 55  $R^1$  y  $R^2$  no es 7-alcoxi. En algunas de estas realizaciones, X es -O-,  $-CH_2-$  o un enlace.

- [0072]** Algunas de estas realizaciones de Fórmula (I) presentan la salvedad de que cuando A es -N- o -CH-, B es -NH- o -N(alquilo  $C_1-C_3$ )-, X es -O-, Y es  $-CH_2-$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son -H, y uno entre  $R^1$  y  $R^2$  es -H, entonces el otro entre
- $R^1$  y  $R^2$  no es 7-OH o 7-alcoxi. En algunas de estas realizaciones, X es -O-,  $-CH_2-$  o un enlace.

**[0073]** En algunas realizaciones de Fórmula (I), A es -N-, -CH- o -C(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-; B es -NH-, -O- o -S-; X es -O- o -NH-; Y es un enlace, -CH<sub>2</sub>- o -C(O)-; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente -H; -OH; -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido opcionalmente por halo (por ejemplo, fluoro); -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido opcionalmente por halo (por ejemplo, fluoro); halo; -CN; o -C(O)N(R<sub>5</sub>)R<sub>6</sub>; y en el que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno -H.

5

**[0074]** En algunas realizaciones de Fórmula (I), A es -N-, -CH- o -C(CH<sub>3</sub>)-; B es -NH-, -O- o -S-; X es -O-; Y es -CH<sub>2</sub>- o un enlace; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente -H; halo; -CN; -C(O)N(R<sub>5</sub>)R<sub>6</sub> o -OCH<sub>3</sub> y en el que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> son cada uno -H.

10 **[0075]** En algunas realizaciones de Fórmula (I), A es -N-, -CH- o -C(CH<sub>3</sub>)-; B es -NH-, -O- o -S-; X es -NH-; Y es -CH<sub>2</sub>- o un enlace; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente -H; halo; -CN; -C(O)N(R<sub>5</sub>)R<sub>6</sub> o -OCH<sub>3</sub> y en la que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> son cada uno -H.

**[0076]** En otra realización, la invención comprende un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste  
 15 en N-(quinuclidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-carboxamida, 1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo, N-(quinuclidin-4-ilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida, 5-fluoro-N-(quinuclidin-4-ilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida, N-(quinuclidin-4-ilmetil)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida, 5-cloro-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo, 5-ciano-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo, 5-carbamoil-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo, 2-metil-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo, 5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo, 1H-indol-3-carboxilato de (3-oxoquinuclidin-4-il)metilo, 1H-indazol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo, 5-metoxi-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo, 6-metoxi-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo, 5-(difluorometoxi)-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo, 6-(difluorometoxi)-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo, 5-((trifluorometoxi)metil)-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo, 5-isopropoxi-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo, 5-(ciclopropilmetoxi)-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo, 1H-indol-3-carboxilato de  
 25 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo, 5-fluoro-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo, 5-cloro-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo, 5-metoxi-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo, 5-(difluorometoxi)-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo, 6-metoxi-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo y 6-(difluorometoxi)-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo; o una sal, isómero, mezclas de isómeros, forma cristalina, forma no cristalina,  
 30 hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

**[0077]** En otra realización, la invención comprende un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en N-(quinuclidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-carboxamida, 1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo, N-(quinuclidin-4-ilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida, 5-fluoro-N-(quinuclidin-4-ilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida, 5-cloro-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo, 5-ciano-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo, 5-carbamoil-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo, 2-metil-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo, 5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo, 1H-indol-3-carboxilato de (3-oxoquinuclidin-4-il)metilo, 1H-indazol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo, 5-metoxi-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo, 6-metoxi-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo, 5-(difluorometoxi)-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo, 6-(difluorometoxi)-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo, 5-((trifluorometoxi)metil)-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo, 5-isopropoxi-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo, 5-(ciclopropilmetoxi)-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo, 1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo, 5-fluoro-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo, 5-cloro-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo, 5-metoxi-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo, 5-(difluorometoxi)-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo, 6-metoxi-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo y 6-(difluorometoxi)-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo; o una sal, isómero, mezclas de isómeros, forma cristalina, forma no cristalina, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

50 **[0078]** En otra realización, la invención comprende un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en N-(quinuclidin-4-ilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida, 5-fluoro-N-(quinuclidin-4-ilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida, N-(quinuclidin-4-ilmetil)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida y 1H-indazol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo; o una sal, isómero, mezclas de isómeros, forma cristalina, forma no cristalina, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

55

**[0079]** En otra realización, la invención comprende un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en N-(quinuclidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-carboxamida, 1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo, N-(quinuclidin-4-ilmetil)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida, 5-cloro-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo, 5-ciano-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo, 5-carbamoil-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo, 2-metil-1H-indol-3-

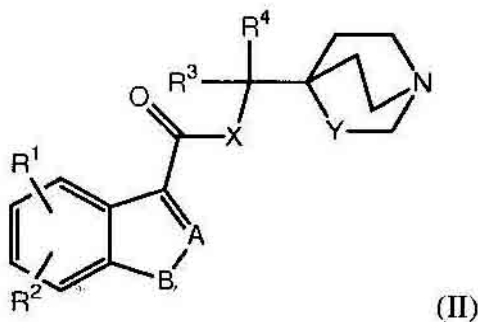




**[0085]** En algunas realizaciones, el compuesto es 1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmtilo; o una sal, isómero, mezclas de isómeros, forma cristalina, forma no cristalina, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5

**[0086]** En algunas realizaciones, la invención comprende compuestos de Fórmula (II):



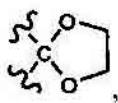
en la que

10 A es -N-; -CH-; o -C(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo;

B es -NH-; -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo; -O-; o -S-;

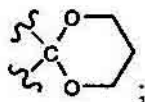
X es O, CH<sub>2</sub> o un enlace;

Y es un enlace, -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>-, -C(O)-, -CH(OR<sup>7</sup>)-, -C(OR<sup>2</sup>)<sub>2</sub>-,



15

o



R<sup>7</sup> es -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo;

20 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente -H; -OH; -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo; -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo; -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo; halo; -NO<sub>2</sub>; -CN; -C(O)N(R<sub>5</sub>)R<sub>6</sub>; -S(O)<sub>2</sub>R<sub>5</sub>; -S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>5</sub>)R<sub>6</sub>; o en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están en carbonos adyacentes y son sustituidos conjuntamente por -O-CH<sub>2</sub>-O- para formar un anillo; y

25 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente -H o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo;

o una sal, isómero, mezclas de isómeros, forma cristalina, forma no cristalina, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

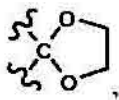
30 **[0087]** En algunas realizaciones de Fórmula (II),

A es -N-; -CH-; o -C(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-;

B es -NH-; -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-; -O-; o -S-;

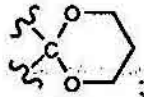
X es -O-; -CH<sub>2</sub>; o un enlace;

Y es un enlace, -CH<sub>1</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -OCH<sub>1</sub>-, -C(O)-, -CH(OR<sup>7</sup>)-, -C(OR<sup>7</sup>)<sub>2</sub>-,



35

o



$R^7$  es -alquilo  $C_1-C_3$ ;

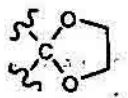
- 5  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente -H; -OH; -alcoxi  $C_1-C_6$ , sustituido opcionalmente por hidroxilo; alquilo  $C_1-C_6$ , sustituido opcionalmente por hidroxilo; halo;  $-NO_2$ ;  $-CN$ ;  $-C(O)N(R_5)R_6$ ;  $-S(O)_2R_5$ ;  $-S(O)_2N(R_5)R_6$ ;  $-OCF_3$ ;  $-OCHF_2$ ;  $-OCF_3$ ; o en la que  $R^1$  y  $R^2$  están en carbonos adyacentes y son sustituidos conjuntamente por  $-O-CH_2-O-$  para formar un anillo; y en la que  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son cada uno independientemente -H o -alquilo  $C_1-C_3$ ;
- 10 o una sal, isómero, mezclas de isómeros, forma cristalina, forma no cristalina, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- [0088]** En algunas realizaciones de Fórmula (II), A es -N-; -CH- o  $-C(CH_3)-$ . En otras realizaciones, A es -N-. En otras realizaciones, A es -CH-. En otras realizaciones, A es  $-C(\text{alquilo } C_1-C_3)-$ . En otras realizaciones, A es  $-C(CH_3)-$ . En otras realizaciones, A es  $-C(CH_2CH_3)-$ . En otras realizaciones, A es  $-C(CH_2CH_2CH_3)-$ . En otras realizaciones, A es  $-C(CH(CH_3)_2)-$ .
- 15

- [0089]** En algunas de estas realizaciones de Fórmula (II), B es -NH-, -O- o -S-. En otras realizaciones, B es -NH- o -S-. En otras realizaciones, B es -NH- o -O-. En otras realizaciones, B es -O- o -S-. En otras realizaciones, B es -NH-. En otras realizaciones, B es -S-. En otras realizaciones, B es -O-. En otras realizaciones, B es  $-N(\text{alquilo } C_1-C_3)-$ . En otras realizaciones, B es  $-N(CH_3)-$ . En otras realizaciones, B es  $-N(CH_2CH_3)-$ . En otras realizaciones, B es  $-N(CH_2CH_2CH_3)-$ . En otras realizaciones, B es  $-N(CH(CH_3)_2)-$ . En otras realizaciones, B es -O-.
- 20

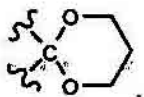
- [0090]** En algunas de estas realizaciones de Fórmula (II), X es -O-. En otras realizaciones, X es  $-CH_2-$ . En otras realizaciones, X es un enlace.
- 25

- [0091]** En algunas de estas realizaciones de Fórmula (II), Y es  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-OCH_2-$ ,  $-C(O)-$  o un enlace. En otras realizaciones, Y es  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-C(O)-$  o un enlace. En otras realizaciones, Y es  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_2-$  o un enlace. En otras realizaciones, Y es  $-CH_2-$ ,  $-C(O)-$  o un enlace. En otras realizaciones, Y es  $-CH_2-$  o  $-C(O)-$ . En otras realizaciones, Y es  $-CH_2-$ . En otras realizaciones, Y es  $-(CH_2)_2-$ . En otras realizaciones, Y es  $-OCH_2-$ . En otras realizaciones, Y es un enlace. En otras realizaciones, Y es  $-C(O)-$ . En otras realizaciones, Y es  $-CH(OR^7)-$ . En otras realizaciones, Y es  $-CH(OCH_3)-$ . En otras realizaciones, Y es  $-CH(OCH_2CH_3)-$ . En otras realizaciones, Y es  $-CH(OCH_2CH_2CH_3)-$ . En otras realizaciones, Y es  $-CH(OCH(CH_3)_2)-$ . En otras realizaciones, Y es  $-C(OR^7)_2-$ . En otras realizaciones, Y es
- 30



35

En otras realizaciones, Y es



- 40 **[0092]** En algunas de estas realizaciones de Fórmula (II),  $R^1$  y  $R_2$  son cada uno independientemente -H; -OH; alquilo  $C_1-C_6$ , sustituido opcionalmente por hidroxilo; halo;  $-NO_2$ ;  $-CN$ ;  $-C(O)N(R_5)R_6$ ;  $-S(O)_2R_5$ ;  $-S(O)_2N(R_5)R_6$ ;  $-CF_3$ ;  $-OCHF_2$ ;  $-OCF_3$ ; o en la que  $R^1$  y  $R_2$  están sustituidos conjuntamente por  $-O-CH_2-O-$  para formar un anillo. En otras realizaciones,  $R^1$  y  $R_2$  son cada uno independientemente -H; alquilo  $C_1-C_6$ , sustituido opcionalmente por hidroxilo; halo;  $-NO_2$ ;  $-CN$ ;  $-C(O)N(R_5)R_6$ ;  $-S(O)_2R_5$ ;  $-S(O)_2N(R_5)R_6$ ;  $-CF_3$ ;  $-OCHF_2$ ;  $-OCF_3$ ; o en la que  $R^1$  y  $R^2$  están sustituidos conjuntamente por  $-O-CH_2-O-$  para formar un anillo. En otras realizaciones,  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente -H, -alquilo  $C_1-C_6$ , halo,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $-CONH_2$  o  $-SO_2CH_3$ . En otras realizaciones,  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente -H, alcoxi  $C_1-C_3$ , -Cl, -CN o  $-CONH_2$ . En otras realizaciones,  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente -H,  $-OCH_3$ , -Cl, -CN o  $-CONH_2$ . En otras realizaciones,  $R^1$  y  $R^2$  no son -H. En otras
- 45

realizaciones, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son -H. En otras realizaciones, R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> es -H, y el otro es -OCH<sub>3</sub>, -Cl, -CN o -CONH<sub>2</sub>. En otras realizaciones, R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> es -H, y el otro es -CN o -CONH<sub>2</sub>. En otras realizaciones, R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> es -H, y el otro es -OH. En otras realizaciones, R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> es -H, y el otro es -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido opcionalmente por hidroxilo. En otras realizaciones, R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> es -H, y el otro es -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido opcionalmente por hidroxilo. En otras realizaciones, R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> es -H, y el otro es halo. En otras realizaciones, R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> es -H, y el otro es -NO<sub>2</sub>. En otras realizaciones, R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> es -H, y el otro es -CN. En otras realizaciones, R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> es -H, y el otro es -C(O)N(R<sub>5</sub>)R<sub>6</sub>. En otras realizaciones, R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> es -H, y el otro es -S(O)<sub>2</sub>R<sub>5</sub>. En otras realizaciones, R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> es -H, y el otro es -S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>5</sub>)R<sub>6</sub>. En otras realizaciones, R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> es -H, y el otro es -CF<sub>3</sub>. En otras realizaciones, R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> es -H, y el otro es -OCHF<sub>2</sub>. En otras realizaciones, R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> es -H, y el otro es -OCF<sub>3</sub>. En otras realizaciones, R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> está situado en la posición 5 y no es -H. En otras realizaciones, R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> es 5-OCH<sub>3</sub>, 5-Cl, 5-CN o 5-CONH<sub>2</sub>. En otras realizaciones, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no son -H. En otras realizaciones, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son -H. En otras realizaciones, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En otras realizaciones, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En otras realizaciones, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son -OCH<sub>3</sub>. En otras realizaciones, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son halo. En otras realizaciones, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están en carbonos adyacentes y son sustituidos conjuntamente por -O-CH<sub>2</sub>-O- para formar un anillo.

15

**[0093]** En algunas de estas realizaciones de Fórmula (II), R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son -H. En otras realizaciones, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. En otras realizaciones, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son -CH<sub>3</sub>. En otras realizaciones, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En otras realizaciones, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En otras realizaciones, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. En otras realizaciones, uno entre R<sup>5</sup> o R<sup>6</sup> es -H, y el otro es -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. En otras realizaciones, uno entre R<sup>5</sup> o R<sup>6</sup> es -H, y el otro es -CH<sub>3</sub>. En otras realizaciones, uno entre R<sup>5</sup> o R<sup>6</sup> es -H, y el otro es -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En otras realizaciones, uno entre R<sup>5</sup> o R<sup>6</sup> es -H, y el otro es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En otras realizaciones, uno entre R<sup>5</sup> o R<sup>6</sup> es -H, y el otro es -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

**[0094]** En algunas de estas realizaciones de Fórmula (II), al menos uno entre R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es -H. En otras realizaciones, al menos uno entre R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> no es -H. En otras realizaciones, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son -H. En otras realizaciones, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. En otras realizaciones, uno entre R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> es -H, y el otro es -CH<sub>3</sub>. En otras realizaciones, uno entre R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> es -H, y el otro es -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En otras realizaciones, uno entre R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> es -H, y el otro es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En otras realizaciones, uno entre R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> es -H, y el otro es -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

**[0095]** Algunas de estas realizaciones de Fórmula (II) presentan la salvedad de que cuando A es -N o -CH-, B es -NH- o -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, X es -O-, Y es -CH<sub>2</sub>-, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son -H, y uno entre R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es -H, entonces el otro entre R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no es alcoxi.

**[0096]** Algunas de estas realizaciones de Fórmula (II) presentan la salvedad de que cuando A es -N o -CH-, B es -NH- o -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, X es -O-, Y es -CH<sub>2</sub>-, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son -H, y uno entre R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es -H, entonces el otro entre R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no es 7-alcoxi.

**[0097]** Algunas de estas realizaciones de Fórmula (II) presentan la salvedad de que cuando A es -N o -CH-, B es -NH- o -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, X es -O-, Y es -CH<sub>2</sub>-, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son -H, y uno entre R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es -H, entonces el otro entre R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no es 7-OH o 7-alcoxi.

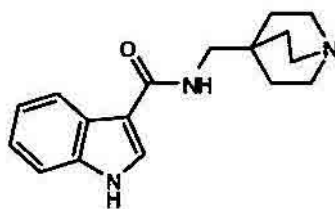
40

Tabla 1: Compuestos de quinuclidina ilustrativos

Compuesto n°	A	B	X	Y	R <sup>1</sup> /R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> /R <sup>4</sup>
1	N	S	NH	CH <sub>2</sub>	H/H	H/H
2	CH	NH	O	CH <sub>2</sub>	H/5-Cl	H/H
3	CH	NH	O	CH <sub>2</sub>	H/5-CN	H/H
4	CH	NH	O	CH <sub>2</sub>	H/5-C(O)NH <sub>2</sub>	H/H
5	C-CH <sub>3</sub>	NH	O	CH <sub>2</sub>	H/H	H/H

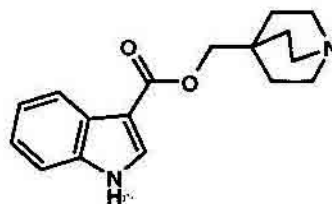
6	C-CH <sub>3</sub>	NH	O	CH <sub>2</sub>	H/5-OCH <sub>3</sub>	H/H
7	CH	NH	O	C=O	H/H	H/H
8	CH	NH	NH	CH <sub>2</sub>	H/H	H/H
9	CH	NH	O	CH <sub>2</sub>	H/H	H/H
10	N	NH	NH	CH <sub>2</sub>	H/H	H/H
11	N	NH	NH	CH <sub>2</sub>	H/5-F	H/H
12	N	NH	O	CH <sub>2</sub>	H/H	H/H
13	CH	NH	O	CH <sub>2</sub>	H/5-OCH <sub>3</sub>	H/H
14	CH	NH	O	CH <sub>2</sub>	H/6-OCH <sub>3</sub>	H/H
15	CH	NH	O	CH <sub>2</sub>	H/5-OCHF <sub>2</sub>	H/H
16	CH	NH	O	CH <sub>2</sub>	H/6-OCHF <sub>2</sub>	H/H
17	CH	NH	O	CH <sub>2</sub>	H/5-CH <sub>2</sub> OCF <sub>3</sub>	H/H
18	CH	NH	O	CH <sub>2</sub>	H/5-OiPr	H/H
19	CH	NH	O	CH <sub>2</sub>	H/5- OCH <sub>2</sub> ciclopropilo	H/H
20	CH	NH	O	enlace	H/H	H/H
21	CH	NH	O	enlace	H/5-F	H/H
22	CH	NH	O	enlace	H/5-Cl	H/H
23	CH	NH	O	enlace	H/5-OMe	H/H
24	CH	NH	O	enlace	H/5-OCHF <sub>2</sub>	H/H
25	CH	NH	O	enlace	H/6-OMe	H/H
26	CH	NH	O	enlace	H/6-OCHF <sub>2</sub>	H/H

[0098]



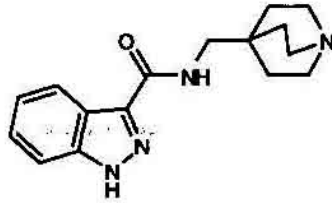
5 (1): quinuclidin-4-ilmetilo-1H-indol-3-carboxamida;

[0099]



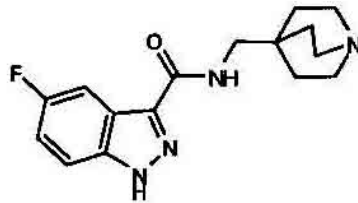
10 (2): 1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo;

[0100]



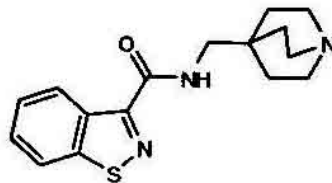
(3): N-(quinuclidin-4-ilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida;

5 [0101]



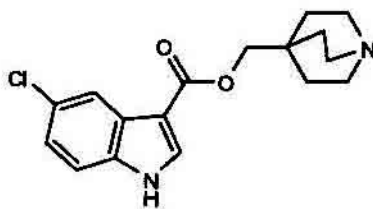
(4): 5-fluoro-N-(quinuclidin-4-ilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida;

10 [0102]



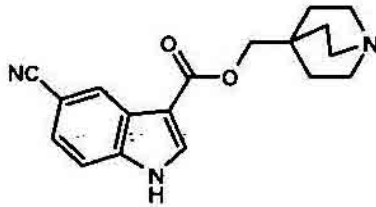
(5): N-(quinuclidin-4-ilmetil)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida;

15 [0103]



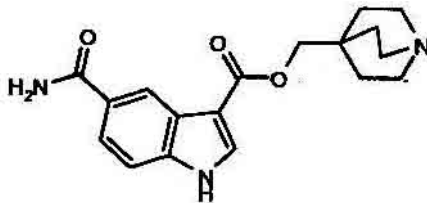
(6): 5-cloro-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo;

20 [0104]



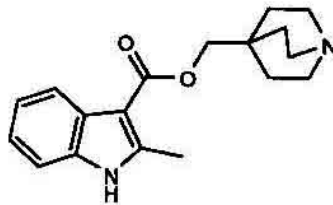
(7): 5-ciano-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo;

5 [0105]



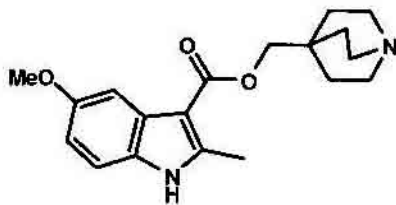
(8): 5-carbamoil-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo;

10 [0106]



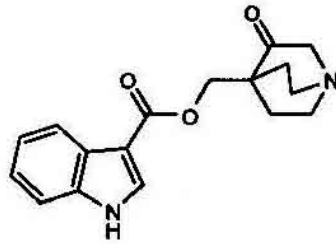
(9): 2-metil-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo;

15 [0107]



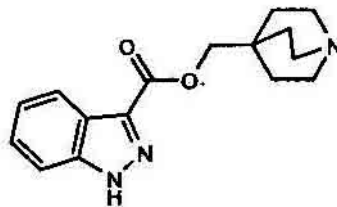
(10): 5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo;

20 [0108]



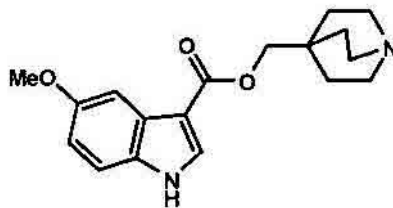
(11): 1H-indol-3-carboxilato de (3-oxoquinuclidin-4-il)metilo;

5 [0109]



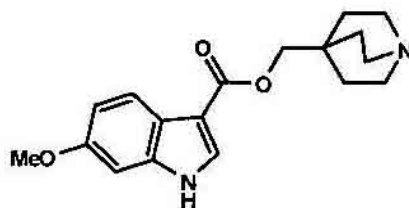
(12): 1H-indazol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo;

10 [0110]



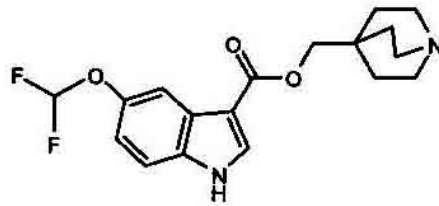
(13): 5-metoxi-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo;

15 [0111]



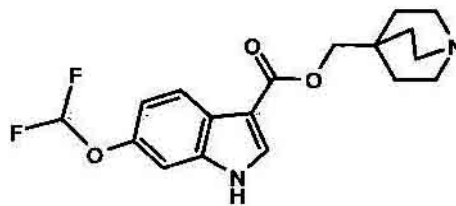
(14): 6-metoxi-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo;

20 [0112]



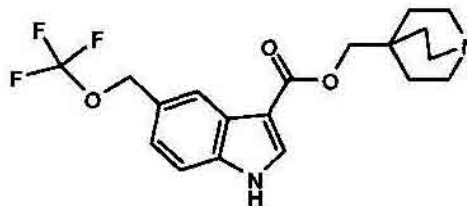
(15): 5-(difluorometoxi)-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo;

5 [0113]



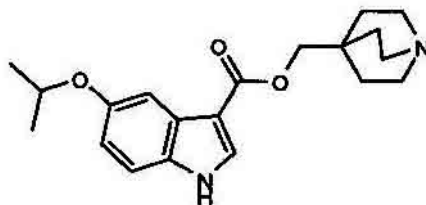
(16): 6-(difluorometoxi)-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo;

10 [0114]



(17): 5-((trifluorometoxi)metil)-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo;

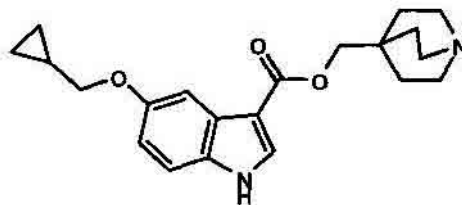
15 [0115]



(18): 5-isopropoxi-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo;

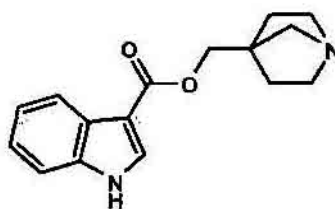
20 [0116]





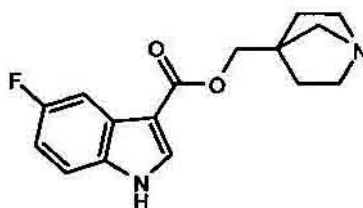
(19): 5-(ciclopropilmetoxi)-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo;

5 [0117]



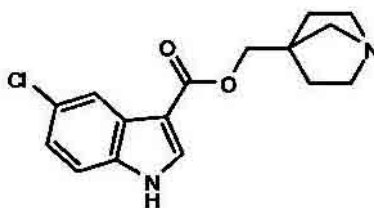
(20): 1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo;

10 [0118]



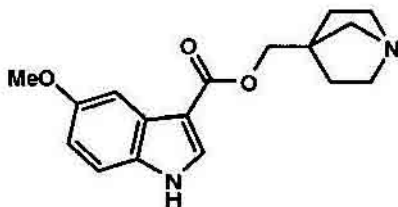
(21): 5-fluoro-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo;

15 [0119]



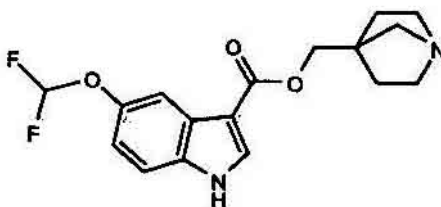
(22): 5-cloro-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo;

20 [0120]



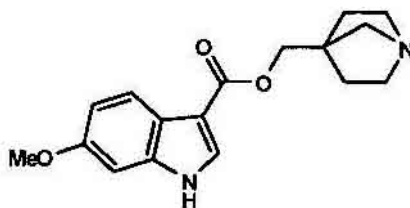
(23): 5-metoxi-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo;

5 [0121]



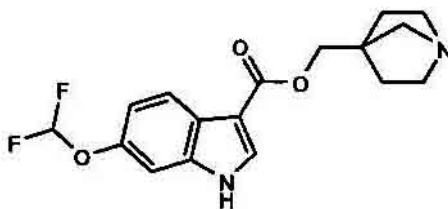
(24): 5-(difluorometoxi)-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo;

10 [0122]



(25): 6-metoxi-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo;

15 [0123]



(26): 6-(difluorometoxi)-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo.

20 [0124] También pueden usarse variantes de los compuestos anteriores estereoquímicas, de enantiómeros, diastereómeros, conformeros, rotámeros, tautómeros, de solvatos, de hidratos, polimórficas, de formas cristalinas, de formas no cristalinas, de sales, de sales farmacéuticamente aceptables, de metabolitos y de profármacos, siempre y cuando tengan las características de mediación de nAChR  $\alpha 7$  según se describe en la presente memoria descriptiva.

25

**Procedimientos de síntesis**

**[0125]** Los compuestos de la invención pueden sintetizarse fácilmente mediante una variedad de procedimientos de síntesis conocidos comúnmente en la técnica. La exposición siguiente se ofrece para ilustrar algunos de los diversos procedimientos disponibles para su uso en el montaje de los compuestos de la invención.

5

**[0126]** Los compuestos en los que X = N-alquilo se preparan mediante acoplamiento del biciclo aromático apropiado (por ejemplo, indol, indazol, bencisoxazol, bencisotiazol, benzofurano o benzotiofeno) que contiene un cloruro de carbonilo con la amina secundaria apropiada (preparado, por ejemplo, mediante aminación reductora de formaldehído, acetaldehído o propionaldehído con (quinuclidin-4-il)metanamina) en presencia de cianoborohidruro de sodio.

10

**[0127]** Los compuestos en los que X = CH<sub>2</sub> o un enlace se preparan mediante acilación catalizada por ácido de Lewis del biciclo aromático apropiado (por ejemplo, indol, indazol, bencisoxazol, bencisotiazol, benzofurano o benzotiofeno) con el cloruro de propanoilo sustituido apropiadamente (por ejemplo, cloruro de 3-(quinuclidin-4-il)propionilo) o cloruro de acetilo sustituido apropiadamente (por ejemplo, cloruro de 2-(quinuclidin-4-il)acetilo), respectivamente.

15

**[0128]** El cloruro de 3-(quinuclidin-4-il)propionilo puede sintetizarse a partir de (quinuclidin-4-il)metanol (véase más arriba) por oxidación al aldehído, condensación con fosfonoacetato de trietilo en presencia de una base como hidruro de sodio (reacción de Horner-Emmons), hidrogenación del crotonato de 3-(4-quinuclidinilo) resultante sobre catalizador de Pd/C, hidrólisis del grupo éster y conversión del ácido resultante al cloruro ácido con cloruro de oxalilo en diclorometano que contiene una cantidad catalítica de dimetilformamida.

20

**[0129]** El cloruro de 2-(quinuclidin-4-il)acetilo puede prepararse mediante conversión de (quinuclidin-4-il)metanol (véase más arriba) en el mesilato (cloruro de metanosulfonilo/tietilamina en cloroformo) que a continuación se trata con cianuro de sodio en dimetilformamida para formar (quinuclidin-4-il)acetoniitrilo. Al calentarlo en etanol saturado con cloruro de hidrógeno gaseoso se produce el éster etílico correspondiente que se hidroliza al ácido mediante tratamiento con ácido clorhídrico 6 N. Finalmente, el ácido se convierte al cloruro ácido según se describe anteriormente.

30

**[0130]** Alternativamente, puede tratarse cloruro de 3-(quinuclidin-4-il)propionilo o cloruro de 2-(quinuclidin-4-il)acetilo con dimetilamina para formar las dimetilamidas correspondientes, que acilarán los indoles bajo la influencia de oxiclóruo fosforoso en un disolvente inerte como 1,2-dicloroetano.

### 35 **Inhibición de AChNR $\alpha 7$**

**[0131]** Los compuestos y formulaciones de los mismos descritos en la presente memoria descriptiva pueden ser capaces de interactuar con (por ejemplo, por reducción) la actividad de receptores nicotínicos  $\alpha 7$  de la acetilcolina (nAChR  $\alpha 7$ ). En un aspecto, se proporciona un procedimiento para reducir la actividad de los receptores nicotínicos  $\alpha 7$  de la acetilcolina (nAChR  $\alpha 7$ ), comprendiendo el procedimiento la puesta en contacto de un receptor nicotínico  $\alpha 7$  de la acetilcolina con una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria descriptiva (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I, II y/o cualquier compuesto de la Tabla 1) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas variantes, el receptor nicotínico  $\alpha 7$  de la acetilcolina se pone en contacto con una célula. En algunas realizaciones, el contacto con la célula es *in vivo*. En algunas realizaciones, el contacto con la célula es *in vitro*.

40

45

**[0132]** Es posible la puesta en contacto del receptor nicotínico  $\alpha 7$  de la acetilcolina en cualquier entorno adecuado o cualquier muestra adecuada. Por ejemplo, es posible la puesta en contacto del receptor nicotínico  $\alpha 7$  de la acetilcolina *in vitro*, dentro de una célula o dentro de un individuo (por ejemplo, un mamífero, como un ser humano). Normalmente, se seleccionan soluciones *in vitro* tales que los componentes no interfieran sustancialmente con el receptor nicotínico  $\alpha 7$  de la acetilcolina (por ejemplo, soluciones acuosas). En algunas realizaciones, la solución *in vitro* incluye una muestra biológica, por ejemplo, una muestra de mamífero. Entre los ejemplos de muestras de mamíferos se incluyen muestras de plasma o suero, como una biopsia cerebral. Puede seleccionarse cualquier célula o muestra celular apropiada en la que se produzca la puesta en contacto del receptor nicotínico  $\alpha 7$  de la acetilcolina con el compuesto. Entre las células de ejemplo se incluyen células renales embrionarias humanas (HEK293), células HeLa, células ováricas de hámster chino o células M17 de líneas de neuroblastoma, células Hela, células 293.

50

55

**Dolencias mediadas por AChNR  $\alpha 7$** 

**[0133]** Los compuestos y formulaciones expuestos en la presente memoria descriptiva pueden ser útiles para el tratamiento o prevención de una dolencia mediada o caracterizada por nAChR  $\alpha 7$ . Según se usa en la presente memoria descriptiva, "tratamiento o prevención de una dolencia mediada por el nAChR  $\alpha 7$ " indica la administración de uno o más de los compuestos expuestos en la presente memoria descriptiva, con o sin agentes farmacéuticos adicionales, con el fin de reducir, eliminar y/o prevenir la dolencia o uno o más síntomas de la dolencia o de retrasar la progresión de la enfermedad o de uno o más síntomas de la dolencia o de reducir la gravedad de la enfermedad o de uno o más síntomas de la dolencia.

10

**[0134]** Las dolencias que pueden tratarse o prevenirse con los compuestos y procedimientos de la invención incluyen, pero no se limitan, a neurodegeneración asociada con enfermedad de Alzheimer, demencia presenil (deterioro cognitivo leve) o demencia senil, esquizofrenia, déficit cognitivos asociados con esquizofrenia, psicosis, déficit cognitivos asociados con psicosis, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA), trastornos afectivos y del estado de ánimo, esclerosis lateral amiotrófica, trastorno de personalidad límite, lesión cerebral traumática, problemas de conducta y cognitivos asociados con tumores cerebrales, complejo de demencia asociada al SIDA, demencia asociada con síndrome de Down, demencia asociada con cuerpos de Lewy, enfermedad de Huntington, depresión, trastorno de ansiedad general, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de Parkinson, discinesia tardía, enfermedad de Pick, trastorno por estrés postraumático, desregulación de ingesta de alimento que incluye bulimia y anorexia nerviosa, síntomas de abstinencia asociados con abstinencia de tabaco y abstinencia de farmacodependencia, síndrome de Tourette, glaucoma, neurodegeneración asociada con glaucoma, síntomas asociados con dolor, dolor e inflamación, dolencias relacionadas con TNF- $\alpha$ , artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, degeneración muscular, osteoporosis, osteoartritis, psoriasis, dermatitis de contacto, enfermedades de resorción ósea, aterosclerosis, enfermedad de Paget, uveítis, artritis gotosa, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (SDRA), enfermedad de Crohn, rinitis, colitis ulcerosa, anafilaxia, asma, síndrome de Reiter, rechazo tisular de un injerto, lesión con reperusión por isquemia, accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, malaria cerebral, sepsis, choque séptico, síndrome de choque tóxico, fiebre y mialgias debidas a infección, VIH-1, VIH-2 y VIH-3, citomegalovirus (CMV), gripe, adenovirus, herpes virus (que incluye HSV-1, HSV-2), herpes zóster, cáncer (mieloma múltiple, leucemia mielógena aguda y crónica o caquexia asociada a cáncer), diabetes (destrucción de células beta pancreáticas, diabetes de tipo I o diabetes de tipo II), cicatrización de heridas (cicatrización de quemaduras y heridas en general incluyendo cirugía), curación de fracturas óseas, cardiopatía isquémica, acufeno y angina de pecho estable en un mamífero. En algunas realizaciones, 128. El procedimiento según las reivindicaciones 127, en el que la dolencia es uno o más de los síntomas cognitivos y de déficit de atención asociados con enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedad de Alzheimer, demencia presenil (deterioro cognitivo leve) o demencia senil, esquizofrenia, déficit cognitivos asociados con esquizofrenia, psicosis, déficit cognitivos asociados con psicosis, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA), trastornos afectivos y del estado de ánimo, esclerosis lateral amiotrófica, trastorno de personalidad límite, lesión cerebral traumática, problemas de conducta y cognitivos asociados con tumores cerebrales, complejo de demencia asociada al SIDA, demencia asociada con síndrome de Down, demencia asociada con cuerpos de Lewy, enfermedad de Huntington, depresión, trastorno de ansiedad general, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de Parkinson, discinesia tardía, enfermedad de Pick, trastorno por estrés postraumático, desregulación de ingesta de alimento que incluye bulimia y anorexia nerviosa, síntomas de abstinencia asociados con abstinencia de tabaco y abstinencia de farmacodependencia o síndrome de Tourette.

45

**Formulaciones**

**[0135]** Los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva pueden estar en formulaciones (que incluyen composiciones farmacéuticas) mediante formulación con aditivos como excipientes (por ejemplo, uno o más excipientes), antioxidantes (por ejemplo, uno o más antioxidantes), estabilizadores (por ejemplo, uno o más estabilizadores), conservantes (por ejemplo, uno o más conservantes), agentes de ajuste de pH y tampón (por ejemplo, uno o más agentes de ajuste de pH y/o tampón), agentes de ajuste de la tonicidad (por ejemplo, uno o más agentes de ajuste de la tonicidad), agentes espesantes (por ejemplo, uno o más agentes espesantes), agentes de suspensión (por ejemplo, uno o más agentes de suspensión), agentes aglutinantes (por ejemplo, uno o más agentes aglutinantes, agentes de aumento de la viscosidad (por ejemplo, uno o más agentes de aumento de la viscosidad), y similares, siempre que los componentes adicionales sean farmacéuticamente aceptables para la dolencia en concreto que se tratará. En algunas realizaciones, la formulación puede incluir combinaciones de dos o más de los componentes adicionales según se describe en la presente memoria descriptiva (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más componentes adicionales). En algunas realizaciones, los aditivos incluyen agentes de procesamiento y

modificadores y potenciadores de suministro de fármacos como, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, monosacáridos, disacáridos, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa, hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, polivinilpirrolidona, ceras de bajo punto de fusión, resinas de intercambio iónico y similares, así como combinaciones de dos o más cualesquiera de los mismos. Otros excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Pub. Co., Nueva Jersey (1991), y "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, 20ª edición (2003) y 21ª edición (2005).

10 **[0136]** Las formulaciones pueden variar según la dolencia que se tratará, la cantidad de compuesto que se administrará, la dolencia del individuo y otras variables que serán muy evidentes para el experto en la materia a la vista de las enseñanzas proporcionadas en la presente memoria descriptiva.

15 **[0137]** En algunas realizaciones, el pH de las formulaciones puede estar entre aproximadamente 3,5 y aproximadamente 9,5 o entre aproximadamente 4,5 y aproximadamente 7,5.

### **Administración y dosificación**

20 **[0138]** Las formulaciones que comprenden uno o más compuestos descritos en la presente memoria descriptiva pueden administrarse en conjunción con uno o más de los agentes farmacéuticos según se describen en la presente memoria descriptiva y según se conoce en la técnica, lo que incluye uno o más agentes farmacéuticos adicionales para reducir adicionalmente la aparición y/o gravedad de síntomas y/o las manifestaciones clínicas de los mismos, así como agentes farmacéuticos que tratan o previenen las dolencias subyacentes o en conjunción con (por ejemplo, antes, al mismo tiempo o después de) las modalidades de tratamiento adicionales. Las formulaciones según se describe en la presente memoria descriptiva pueden administrarse antes, al mismo tiempo o después de la 25 administración de uno o más de los agentes farmacéuticos descritos en la presente memoria descriptiva. Los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva pueden administrarse también en conjunción con (por ejemplo, antes, al mismo tiempo o después de) los agentes para aliviar los síntomas asociados con la dolencia o el régimen de tratamiento.

30 **[0139]** En algunas realizaciones, el o los agentes farmacéuticos pueden ser un inhibidor de la acetilcolinesterasa (por ejemplo, donepezilo, rivastigmina o galantamina), un agente antipsicótico (por ejemplo, aripiprazol, ziprasidona, zotepina, risperidona, quetiapina, clozapina, tiotixeno, tioridazina, loxapina, haloperidol, flufenazina, clorpromazina) o un antagonista de NMDA (por ejemplo, memantina). También pueden formularse combinaciones de dos o más de lo anterior, como puede determinar el experto en la materia a la vista de la 35 enseñanza proporcionada en la presente memoria descriptiva.

**[0140]** Como reconocerá el experto en la materia, para dolencias concretas, pueden estar indicados uno o varios agentes farmacéuticos y/o una o varias modalidades de tratamiento adicionales.

40 **[0141]** Las formulaciones y procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva pueden usarse en solitario o en conjunción con (por ejemplo, antes, al mismo tiempo o después de) otros modos de tratamientos (por ejemplo, terapia auxiliar con agentes farmacéuticos adicionales descritos en la presente memoria descriptiva con referencia a formulaciones farmacéuticas de los compuestos reivindicados o conocidos por el experto en la materia) usados para tratar o prevenir la dolencia que se está tratando/previniendo y/o la administración de una modalidad de 45 tratamiento adicional o combinaciones de lo anterior). Por ejemplo, en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales según se describe en la presente memoria descriptiva y conocidos por los expertos en la materia y/o con las modalidades de tratamiento disponibles en la actualidad, lo que incluye, por ejemplo, psicoterapia en el tratamiento de trastornos psicológicos (por ejemplo, esquizofrenia), terapia ocupacional (por ejemplo, para ayudar a la prevención o ralentizar el ritmo de pérdida de memoria, etc.). Según se usa en la presente 50 memoria descriptiva, el término "modalidad de tratamiento adicional" se refiere a tratamiento/prevención de las dolencias descritas en la presente memoria descriptiva sin el uso de un agente farmacéutico (por ejemplo, psicoterapia, terapia ocupacional, etc.). Cuando se usan combinaciones de agente o agentes farmacéuticos y/o modalidad o modalidades de tratamiento adicionales, pueden administrarse, independientemente, antes, al mismo tiempo o después de la administración de uno o más del o los compuestos (o formulaciones) de quinuclidina de los 55 mismos según se describe en la presente memoria descriptiva.

**[0142]** La combinación óptima de una o más modalidades de tratamiento adicionales y/o agentes farmacéuticos adicionales en conjunción con la administración de las formulaciones descritas en la presente memoria descriptiva, puede ser determinada por un médico o veterinario basándose en el individuo y teniendo en

cuenta los diversos factores que afectan al individuo en particular, lo que incluye los descritos en la presente memoria descriptiva.

5 **[0143]** Las formulaciones descritas en la presente memoria descriptiva se usarán generalmente en una cantidad eficaz para conseguir el resultado pretendido, por ejemplo en una cantidad eficaz para tratar o prevenir la dolencia en particular que se está tratando o previniendo. Las formulaciones pueden administrarse terapéuticamente para conseguir el beneficio terapéutico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o mejoría de la dolencia subyacente que se está tratando y/o la erradicación o mejoría de uno o más de los síntomas asociados con la dolencia subyacente de manera que el individuo comunique una mejoría en la sensación o dolencia, no obstante lo  
10 cual el individuo puede seguir estando afligido por la dolencia subyacente. El beneficio terapéutico incluye también la interrupción o ralentización de la progresión de la dolencia, con independencia de si se produce o no una mejoría.

15 **[0144]** La cantidad de la formulación administrada con el fin de administrar una cantidad eficaz dependerá de una diversidad de factores, que incluyen, por ejemplo, la dolencia en particular que se está tratando, la frecuencia de administración, la formulación en particular que se está administrando, la gravedad de la dolencia que se está tratando y la edad, el peso y el estado general de salud del individuo, los efectos adversos experimentados por el individuo al que se está tratando, etc. La determinación de la dosificación eficaz está dentro de las competencias del experto en la materia, especialmente a la vista de las enseñanzas proporcionadas en la presente memoria descriptiva.

20 **[0145]** Las dosificaciones pueden estimarse también usando modelos animales *in vivo*.

**[0146]** Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía entérica (por ejemplo, oral o rectal), por vía parenteral (por ejemplo, sublingualmente o por inhalación (por ejemplo, como nebulizadores o aerosoles)) o por  
25 vía tópica en formulaciones de unidades de dosificación que contienen soportes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales, según se desee. Por ejemplo, los modos de administración adecuados incluyen las vías oral, subcutánea, transdérmica, transmucosa, iontoforética, intravenosa, intraarterial, intramuscular, intraperitoneal, intranasal (por ejemplo, por la nasal mucosa), subdural, rectal, gastrointestinal, y similares, y directamente en un órgano o tejido específico o afectado. Para suministro al sistema  
30 nervioso central, puede usarse la administración espinal y epidural o la administración a los ventrículos cerebrales. La administración tópica puede incluir también el uso de administración transdérmica como parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis. El término parenteral según se usa en la presente memoria descriptiva incluye técnicas de inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, inyección intraesternal o infusión.

35 **[0147]** Los compuestos se mezclan con soportes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables, apropiados para la vía de administración deseada. En algunas realizaciones, la vía de administración es oral. En otras realizaciones, las formulaciones son adecuadas para administración oral. Los compuestos descritos para su uso en la presente memoria descriptiva pueden administrarse en forma sólida, en forma líquida, en forma de aerosol o en la forma de comprimidos, píldoras, mezclas en polvo, cápsulas, gránulos, inyectables, cremas, soluciones,  
40 supositorios, enemas, irrigaciones de colon, emulsiones, dispersiones, premezclas alimentarias y en otras formas adecuadas. Los compuestos pueden administrarse también en formulaciones de liposomas. La vía de administración puede variar según la dolencia que se tratará. En la técnica se conocen procedimientos de administración adicionales.

45 **[0148]** Las preparaciones inyectables como, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, pueden formularse según la técnica conocida usando agentes de dispersión o de humectación y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente como, por ejemplo, una solución en propilenglicol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución isotónica de  
50 cloruro de sodio. Además, se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite fijo suave, lo que incluye mono- o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

**[0149]** Los supositorios para administración rectal del fármaco pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado como manteca de cacao y polietilenglicoles que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura rectal y, por tanto, se fundirán en el recto y liberarán el fármaco.

**[0150]** Las formas de dosificación sólidas para administración oral pueden incluir cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al

menos un diluyente inerte como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación pueden comprender también sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes como, por ejemplo, agentes lubricantes como estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación pueden comprender también agentes tampón. Los comprimidos y píldoras pueden prepararse adicionalmente con cubiertas  
5 entéricas.

**[0151]** Las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, como agua. Dichas formulaciones pueden comprender también adyuvantes, como agentes de humectación,  
10 emulsionantes y agentes de suspensión, ciclodextrinas y edulcorantes, aromatizantes y agentes de perfumes.

**[0152]** Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también en la forma de liposomas. Como se conoce en la técnica, los liposomas se obtienen generalmente de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos mono- o multilaminares hidratados que se dispersan en un  
15 medio acuoso. Puede usarse cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las presentes formulaciones en forma de liposomas pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizadores, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y las fosfatidilcolinas (lecitinas), naturales y sintéticos. En la técnica se conocen procedimientos para formar liposomas. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York,  
20 N.W., p. 33 y siguientes (1976).

**[0153]** Los compuestos pueden administrarse en forma de profármaco. Los profármacos son derivados de los compuestos que en sí mismos son relativamente inactivos, pero que se convierten en el compuesto activo cuando se introducen en el individuo en el que se usan, mediante un procedimiento químico o biológico *in vivo*, como una  
25 conversión enzimática. Las formulaciones de profármacos adecuadas incluyen, pero no se limitan a, conjugados peptídicos de los compuestos de la invención y ésteres de los compuestos de la invención. Se proporciona una exposición adicional de profármacos adecuados en H. Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Nueva York: Elsevier, 1985; en R. Silverman, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Boston: Elsevier, 2004; en R.L. Juliano (ed.), *Biological Approaches to the Controlled Delivery of Drugs* (*Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 507), Nueva York: New York Academy of Sciences, 1987; y en E.B. Roche (ed.), *Design of Biopharmaceutical Properties Through Prodrugs and Analogs* (Simposio patrocinado por la Medicinal Chemistry Section, APhA Academy of Pharmaceutical Sciences, reunión nacional de noviembre de 1976, Orlando, Florida), Washington: The Academy, 1977.  
30

**[0154]** La frecuencia y la duración de la administración de la formulación dependerán de la dolencia que se está tratando, el estado del individuo y similares. La formulación puede administrarse al individuo una o más veces, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20 o más veces. La formulación puede administrarse al individuo, por ejemplo, una vez al día, 2 veces al día, 3 veces al día o más de 3 veces al día. La formulación puede administrarse también al individuo, por ejemplo, menos de una vez al día, por ejemplo, cada dos días, cada tres días, una vez a la semana o  
40 con menos frecuencia. La formulación puede administrarse durante un periodo de días, semanas o meses.

**[0155]** La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los materiales de soporte para producir una única forma de dosificación variará dependiendo del hospedador al que se administra el ingrediente activo y del modo de administración en concreto. Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier  
45 individuo en particular dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el área del cuerpo, el índice de masa corporal (IMC), la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y el tipo, progresión y gravedad de la enfermedad en particular sometida a terapia. La dosis farmacéutica unitaria escogida se fabrica y administra habitualmente para proporcionar una concentración final de fármaco definida en la sangre, los tejidos, los órganos u otra región objeto del cuerpo. La cantidad terapéuticamente eficaz para una  
50 situación dada puede determinarse fácilmente mediante experimentación rutinaria y entra dentro de la experiencia y el criterio del médico común.

**[0156]** Los ejemplos de dosificaciones que pueden usarse son una cantidad terapéuticamente eficaz dentro del intervalo de dosificación de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg o dentro de aproximadamente 1,0 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg de peso corporal o dentro de aproximadamente 1,0 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal o dentro de aproximadamente 1,0 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal o dentro de aproximadamente 10,0 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal o dentro de aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal o dentro de

aproximadamente 1,0 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal o dentro de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal o dentro de aproximadamente 50 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg de peso corporal o dentro de aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal o dentro de aproximadamente 150 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg de peso corporal o dentro de aproximadamente 200 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal. Otras dosificaciones que pueden usarse son aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 40 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 75 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 125 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 150 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 175 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 225 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 250 mg/kg de peso corporal, aproximadamente 275 mg/kg de peso corporal o aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una única dosis diaria o bien la dosificación diaria total puede administrarse en dosificación dividida de dos, tres o cuatro veces al día.

**[0157]** Para aplicación tópica, la formulación puede administrarse, por ejemplo transdérmicamente a entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 500 mg, entre 5 mg y aproximadamente 100 mg o entre 10 mg y aproximadamente 50 mg (por ejemplo,\* durante 12, 24 ó 48 horas).

**[0158]** Para administración IV, la formulación puede administrarse en una dosificación de, por ejemplo, desde aproximadamente 0,1 mg al día a aproximadamente 500 mg al día, de aproximadamente 0,1 mg al día a aproximadamente 150 mg al día, de aproximadamente 1 mg al día a aproximadamente 50 mg al día o de aproximadamente 5 mg al día a aproximadamente 25 mg al día.

**[0159]** Para administración oral, la formulación puede administrarse en una dosificación de, por ejemplo, desde aproximadamente 0,5 mg al día a aproximadamente 2.000 mg al día, de aproximadamente 1 mg al día a aproximadamente 1.500 mg al día, de aproximadamente 5 mg al día a aproximadamente 1.000 mg al día, de aproximadamente 10 mg al día a aproximadamente 500 mg al día o de aproximadamente 25 mg al día a aproximadamente 100 mg al día.

**[0160]** Cuando se usan agentes activos adicionales en combinación con los compuestos de la presente invención, los agentes activos adicionales pueden emplearse generalmente en cantidades terapéuticas según se indica en Physicians' Desk Reference (PDR) 53ª Edición (1999) o en dichas cantidades terapéuticamente útiles según son conocidas por el experto en la materia.

**[0161]** Los compuestos de la invención y los otros agentes terapéuticamente activos pueden administrarse en la dosificación clínica máxima recomendada o en dosis inferiores. Los niveles de dosificación de los compuestos activos en las formulaciones de la invención pueden hacerse variar de manera que se obtenga la respuesta terapéutica deseada dependiendo de la vía de administración, la gravedad de la enfermedad y la respuesta del individuo. Cuando se administran en combinación con otros agentes farmacéuticos, los agentes farmacéuticos pueden formularse como formulaciones separadas que se ofrecen al mismo tiempo o en momentos diferentes, o bien los agentes farmacéuticos pueden suministrarse como una formulación única.

#### Kits

**[0162]** La invención proporciona también artículos de fabricación y kits que contienen materiales útiles para el tratamiento o prevención de una dolencia mediada por el nAChR  $\alpha 7$ . El artículo de fabricación puede comprender un recipiente con una etiqueta. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, frascos, viales y tubos de ensayo. Los recipientes puede formarse a partir de una diversidad de materiales como vidrio o plástico. El recipiente puede contener una formulación que tenga un agente activo que sea eficaz en el tratamiento o prevención de dolencias mediadas por nAChR  $\alpha 7$ . El agente activo en la formulación es uno o más de los compuestos de la invención. La etiqueta en el recipiente puede indicar que la formulación se usa para tratar o suprimir dolencias mediadas por nAChR  $\alpha 7$ , y puede indicar también direcciones para uso *in vivo* o *in vitro*, como los descritos anteriormente.

**[0163]** La invención también proporciona kits que comprenden uno cualquiera o más de los compuestos de la invención. En algunas realizaciones, el kit de la invención comprende el recipiente descrito anteriormente. En otras realizaciones, el kit de la invención comprende el recipiente descrito anteriormente y un segundo recipiente que



comprende un tampón. Puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y de usuario, que incluyen otros tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringas y prospectos de envases con instrucciones sobre la realización de cualquier procedimiento descrito en la presente memoria descriptiva.

5 **[0164]** En otros aspectos, los kits pueden usarse para cualquiera de los procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva, que incluyen, por ejemplo, tratar a un individuo con uno o más dolencias mediadas o caracterizadas por nAChR  $\alpha 7$  o suprimir una o más dolencias mediadas o caracterizadas por

**[0165]** En algunas realizaciones, los kits pueden incluir una cantidad de dosificación de al menos una  
10 formulación según se desvela en la presente memoria descriptiva. Los kits pueden comprender también un medio para el suministro de la formulación de los mismos.

**[0166]** Los kits pueden incluir otros agentes farmacéuticos para su uso en conjunción con la formulación descrita en la presente memoria descriptiva. En algunas variantes, el o los agentes farmacéuticos pueden ser uno o  
15 más fármacos antipsicóticos. Estos agentes pueden proporcionarse en una forma separada o mezclada con los compuestos de la presente invención, siempre que dicho mezclado no reduzca la eficacia del agente farmacéutico o la formulación descrita en la presente memoria descriptiva y sea compatible con la vía de administración. Análogamente, los kits pueden incluir agentes adicionales para terapia auxiliar u otros agentes conocidos por el  
20 experto en la materia como eficaces en el tratamiento o prevención de las dolencias descritas en la presente memoria descriptiva.

**[0167]** Los kits pueden incluir opcionalmente instrucciones apropiadas para la preparación y administración de la formulación, efectos secundarios de la formulación y cualquier otra información relevante. Las instrucciones pueden estar en cualquier formato adecuado, lo que incluye, pero no se limita a, material impreso, cinta de vídeo,  
25 disco legible por ordenador, disco óptico o direcciones a instrucciones basadas en Internet.

**[0168]** En otro aspecto de la invención, se proporcionan kits para tratar a un individuo que padece o es susceptible a las dolencias descritas en la presente memoria descriptiva, que comprenden un primer recipiente que comprende una cantidad de dosificación de una composición según se desvela en la presente memoria descriptiva,  
30 e instrucciones para su uso. El recipiente puede ser cualquiera de los conocidos en la técnica y apropiados para almacenamiento y suministro de formulación intravenosa. En algunas realizaciones el kit comprende además un segundo recipiente que comprende un soporte, diluyente, adyuvante, etc., farmacéuticamente aceptable para la preparación de la formulación que se administrará al individuo.

35 **[0169]** También pueden proporcionarse kits que contengan suficientes dosificaciones de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva (lo que incluye formulaciones de los mismos) para proporcionar un tratamiento eficaz a un individuo durante un periodo extenso, como de 1 a 3 días, de 1 a 5 días, una semana, 2 semanas, 3, semanas, 4 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8  
40 meses, 9 meses o más.

**[0170]** Los kits pueden incluir también múltiples dosis de la formulación e instrucciones para su uso y envasado en cantidades suficientes para su almacenamiento y uso en farmacias, por ejemplo, farmacias de hospitales y farmacias especializadas en fórmulas magistrales.

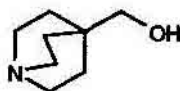
45 **[0171]** Los kits pueden incluir la composición según se describe en la presente memoria descriptiva envasada en forma de dosificación unitaria o en forma multiusos. Los kits pueden incluir también múltiples unidades de la forma de dosificación unitaria.

**[0172]** En algunas realizaciones, se proporciona una formulación descrita en la presente memoria descriptiva  
50 en forma de dosis unitaria. En otras realizaciones una formulación puede proporcionarse en forma multidosis (por ejemplo, un envase tipo blíster, etc.).

**[0173]** La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

## 55 EJEMPLOS

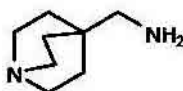
**[0174]** Todos los disolventes (de calidad de reactivo) se adquirieron en Sigma-Aldrich o Fisher Scientific y se usaron sin purificación adicional.

**Ejemplo 1: (Quinuclidin-4-il)metanol****[0175]**

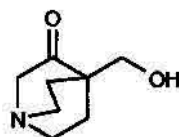
5

**[0176]** Se preparó ácido (quinuclidin-4-il)carboxílico a partir de 4-cianoquinuclidina (Oakwood Products) siguiendo el procedimiento de Grob y Renk, *Helv. Chim. Acta*, 37, 1681 (1954).

**[0177]** A una suspensión con agitación de clorhidrato de ácido quinuclidin-4-carboxílico (100 mg, 0,523 mmol) en 3 ml de tetrahidrofurano anhidro a 0°C se añadió complejo de metilsulfuro de borano (42 mg, 0,553 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h y se calentó a reflujo durante toda la noche. Se enfrió la reacción a 0°C y se trató detenidamente con 1 ml de metanol. A continuación se extrajo el disolvente a presión reducida para dejar el alcohol deseado. Rendimiento 36 mg. EM (m/e): 141.

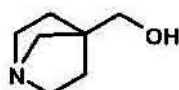
15 **Ejemplo 2: (Quinuclidin-4-il)metanamina****[0178]**

20 **[0179]** Se preparó (quinuclidin-4-il)metanamina a partir de 4-cianoquinuclidina (Oakwood Products) según el procedimiento de Grob y Renk, *Helv. Chim. Acta*, 61, 1588 (1978).

**Ejemplo 3: 4-(Hidroximetil)quinuclidin-3-ona**25 **[0180]**

**[0181]** Se preparó 4-(hidroximetil)quinuclidin-3-ona en seis etapas a partir de N-bencil-4-acetilpiperidina según se describe en *J. Org. Chem.* 31, 1053 (1965).

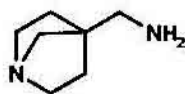
30

**Ejemplo 4: 1-Azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetanol****[0182]**

35

**[0183]** Se preparó 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetanol mediante reducción de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-carboxilato de etilo con hidruro de litio y aluminio, según se describe en *J. Med. Chem.* 35, 2392 (1992).

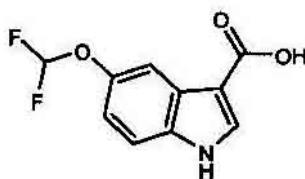
40 **Ejemplo 5: 1-Azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetanamina****[0184]**



[0185] Se preparó 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ylmetanamina mediante tratamiento de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-carboxilato de etilo con cloruro de amonio y trimetilaluminio y reducción de la amida resultante con hidruro de litio y aluminio.

**Ejemplo 6: Ácido 5-(difluorometoxi)-1H-indol-3-carboxílico**

[0186]



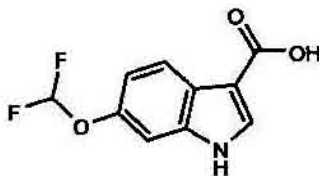
10

[0187] Se sometió 5-difluorometoxiindol (PCT 2007/096.395) a formilación en la posición 3 usando un protocolo de Vilsmeier-Haack (oxicloruro fosforoso/DMF). El aldehído resultante se oxidó con clorito de sodio/dihidrogenofosfato de sodio en dioxano acuoso. EM (m/e) 227.

15

**Ejemplo 7: Ácido 6-(difluorometoxi)-1H-indol-3-carboxílico**

[0188]



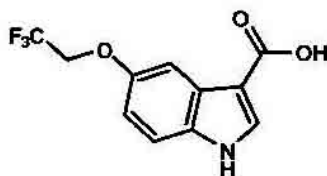
20

[0189] Se preparó como para ácido 5-(difluorometoxi)-1H-indol-3-carboxílico a partir de 6-difluorometoxiindol (documento WO-97/45.408-A1). EM (m/e) 227.

**Ejemplo 8: Ácido 5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-indol-3-carboxílico**

25

[0190]

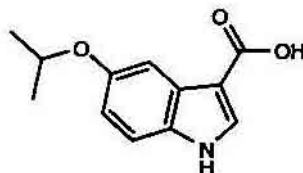


[0191] Se preparó ácido 5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-indol-3-carboxílico siguiendo el procedimiento referido en Synthesis (1980) 727. Se sometió 3-metil-4-nitrofenol (Aldrich) a desprotonación con hidruro de sodio en HMPA y el fenolato resultante se sometió a alquilación con tosilato de 2,2,2-trifluoroetilo (Aldrich). A continuación se convirtió el éter trifluoroetílico resultante en el indol usando el protocolo de Batcho-Leimgruber. La formilación y la oxidación según se describen en la presente memoria descriptiva dieron el compuesto del título como un sólido blanquecino. EM (m/e) 260.

35

**Ejemplo 9: Ácido 5-isopropoxi-1H-indol-3-carboxílico**

[0192]



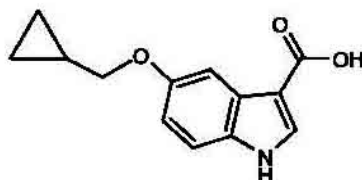
5

[0193] Se preparó ácido 5-isopropoxi-1H-indol-3-carboxílico de una manera similar a la descrita en los ejemplos anteriores EM (m/e) 219.

**Ejemplo 10: Ácido 5-(ciclopropilmetoxi)-1H-indol-3-carboxílico**

10

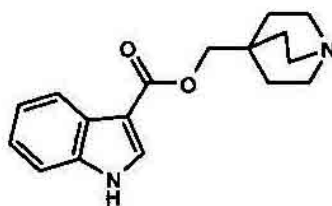
[0194]



15 [0195] Se preparó ácido 5-(ciclopropilmetoxi)-1H-indol-3-carboxílico de una manera similar a la descrita en los ejemplos anteriores EM (m/e) 231.

**Ejemplo 11: 1H-indol-3-carboxilato de (quinuclidin-4-il)metilo (2)**

[0196]

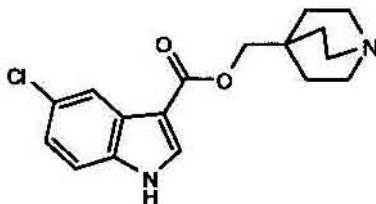


20

25 [0197] A una solución de cloruro de 1H-indol-3-carbonilo (45 mg, 0,25 mmol) en 3 ml de cloruro de metileno a 0°C se añadió (quinuclidin-4-il)metanol (36 mg, 0,25 mmol) en 2 ml de cloruro de metileno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. Se evaporó el disolvente y se añadió agua (10 ml). Se basificó la capa de agua a pH 12 usando hidróxido de potasio acuoso al 10% y se extrajo tres veces con 25 ml cada vez de acetato de etilo. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentró para producir 8 mg de producto deseado. RMN <sup>1</sup>H: 12,02 (bs, 1H); 8,13 (d, 1H); 7,9 (m, 1H); 7,42 (m, 1H); 7,18 (m, 2H); 4,3 (bs, 2H); 3,03 (m, 6H); 1,75 (m, 6H). EM (m/e): 285.

**30 Ejemplo 12: 5-Cloro-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo (6)**

[0198]

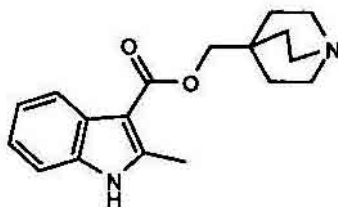


[0199] Se preparó 5-cloro-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo de una manera similar a 1H-indol-3-carboxilato de (quinuclidin-4-il)metilo, sustituyendo cloruro de 5-cloro-1H-indol-3-carbonilo como el electrófilo.

5

**Ejemplo 13: 2-Metil-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo (9)**

[0200]



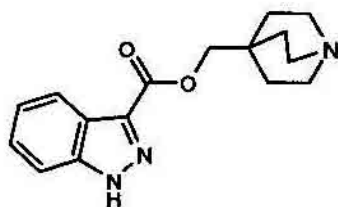
10

[0201] Se preparó 2-metil-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo de una manera similar a 1H-indol-3-carboxilato de (quinuclidin-4-il)metilo, sustituyendo cloruro de 2-metil-1H-indol-3-carbonilo como el electrófilo.

**Ejemplo 14: 1H-indazol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo (12)**

15

[0202]

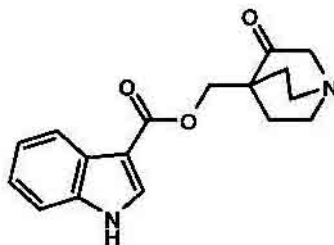


[0203] Se preparó 1H-indazol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo de una manera similar a 1H-indol-3-carboxilato de (quinuclidin-4-il)metilo, sustituyendo cloruro de 1H-indazol-3-carbonilo como el electrófilo.

20

**Ejemplo 15: 1H-indol-3-carboxilato de (3-oxoquinuclidin-4-il)metilo (11)**

[0204]

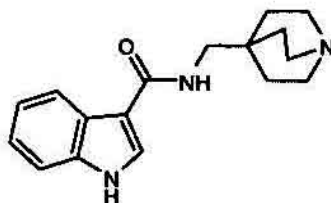


[0205] Se preparó 1H-indol-3-carboxilato de (3-oxoquinuclidin-4-il)metilo de una manera similar a 1H-indol-3-carboxilato de (quinuclidin-4-il)metilo, sustituyendo 4-(hidroximetil)quinuclidin-3-ona como el nucleófilo.

5

**Ejemplo 16: N-((quinuclidin-4-il)metil)-1H-indol-3-carboxamida (1)**

[0206]



10

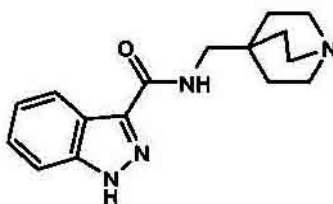
[0207] A una solución de cloruro de 1H-indol-3-carbonilo (112 mg, 0,625 mmol) en 3 ml de cloruro de metileno a 0°C se añadió (quinuclidin-4-il)metanamina (86 mg, 0,614 mmol) en 2 ml de cloruro de metileno. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. Se evaporó el disolvente y se añadió agua (20 ml). Se basificó la capa de agua a pH 12 con hidróxido de potasio acuoso al 10% y se extrajo tres veces con 25 ml cada vez de acetato de etilo. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentró para producir 26 mg del producto deseado. RMN <sup>1</sup>H: 11,6 (bs, 1H); 8,15 (m, 1H); 8,13 (bs, 1H); 7,65 (bs, 1H); 7,42 (d, 1H); 7,15 (m, 2H); 3,1 (m, 2H); 2,65 (m, 6H); 1,40 (m, 6H). EM (m/e): 284.

15

**Ejemplo 17: N-((quinuclidin-4-il)metil)-1H-indazol-3-carboxamida (3)**

20

[0208]



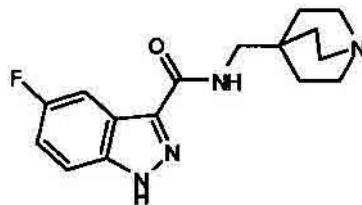
[0209] Se preparó N-((quinuclidin-4-il)metil)-1H-indazol-3-carboxamida de una manera similar a N-((quinuclidin-4-il)metil)-1H-indol-3-carboxamida, sustituyendo cloruro de 1H-indazol-3-carbonilo como el electrófilo. RMN <sup>1</sup>H: 13,6 (bs, 1H); 9,65 (bs, 1H); 8,45 (t, 1H); 8,15 (d, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,41 (t, 1H); 7,2 (t, 1H); 3,28 (m, 2H); 3,21 (m, 6H); 1,70 (m, 6H). EM (m/e): 285.

25

**Ejemplo 18: 5-Fluoro-N-((quinuclidin-4-il)metil)-1H-indazol-3-carboxamida (4)**

30

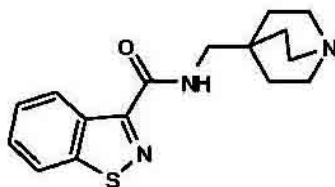
[0210]



**[0211]** Se preparó 5-fluoro-N-((quinuclidin-4-il)metil)-1H-indazol-3-carboxamida de una manera similar a N-((quinuclidin-4-il)metil)-1H-indol-3-carboxamida, sustituyendo cloruro de 5-fluoro-1H-indazol-3-carbonilo como el electrófilo. RMN <sup>1</sup>H: 10,6 (bs, 1H); 8,89 (t, 1H); 8,16 (dd, 1H); 7,9 (dd, 1H); 7,62 (m, 1H); 3,28 (m, 2H); 3,21 (m, 6H); 1,70 (m, 6H).

**Ejemplo 19: N-(quinuclidin-4-ilmetil)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida (5)**

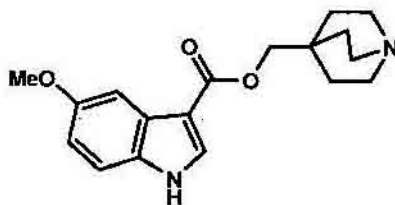
10 **[0212]**



**[0213]** Se preparó N-(quinuclidin-4-ilmetil)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida de una manera similar a N-((quinuclidin-4-il)metil)-1H-indol-3-carboxamida, sustituyendo cloruro de benzo[d]isotiazol-3-carbonilo como el electrófilo.

**Ejemplo 20: 5-Metoxi-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo (13)**

**[0214]**



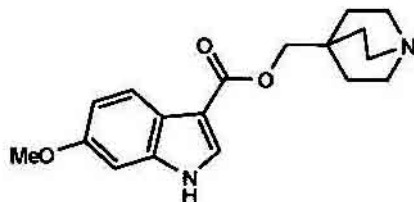
20

**[0215]** Se preparó 5-metoxi-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo a partir de ácido 5-metoxiindol-3-carboxílico (sintetizado según se describe en J. Med. Chem. 49, 1125 (2006)) siguiendo el procedimiento de 1H-indol-3-carboxilato de (quinuclidin-4-il)metilo. EM (m/e): 314.

25

**Ejemplo 21: 6-Metoxi-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo (14)**

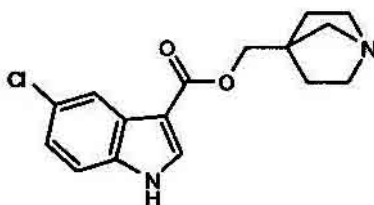
**[0216]**



**[0217]** Se preparó 6-metoxi-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo a partir de ácido 6-metoxiindol-3-carboxílico (sintetizado según se describe en J. Med. Chem. 51, 1849 (2008)) siguiendo el procedimiento de 1H-5 indol-3-carboxilato de (quinuclidin-4-il)metilo. EM (m/e): 314.

**Ejemplos 22: 5-(Difluorometoxi)-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo (15)**

**[0218]**

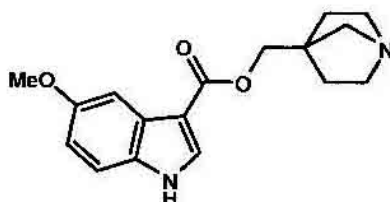


10

**[0219]** Se sintetizó 5-(difluorometoxi)-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo usando la formación de éster descrita para 1H-indol-3-carboxilato de (quinuclidin-4-il)metilo. EM: (m/e) 350.

**15 Ejemplo 23: 6-(Difluorometoxi)-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo (16)**

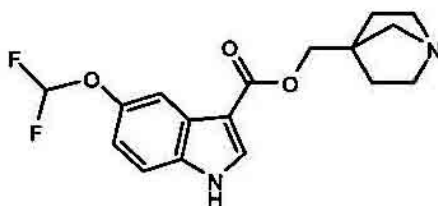
**[0220]**



20 **[0221]** Se sintetizó 6-(difluorometoxi)-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo usando la formación de éster descrita para 1H-indol-3-carboxilato de (quinuclidin-4-il)metilo. EM: (m/e) 350.

**Ejemplo 24: 5-((Trifluorometoxi)metil)-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo (17)**

25 **[0222]**

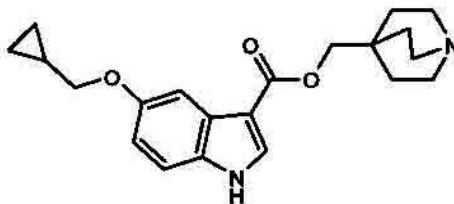




[0223] Se sintetizó 5-((trifluorometoxi)metil)-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo usando la formación de éster descrita para 1H-indol-3-carboxilato de (quinuclidin-4-il)metilo. EM: (m/e) 382.

5 **Ejemplo 25: 5-Isopropoxi-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo (18)**

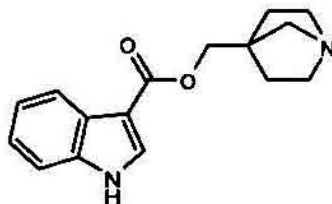
[0224]



10 [0225] Se sintetizó 5-isopropoxi-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo usando la formación de éster descrita para 1H-indol-3-carboxilato de (quinuclidin-4-il)metilo. EM: (m/e) 342.

**Ejemplo 26: 5-(Ciclopropilmetoxi)-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo (19)**

15 [0226]

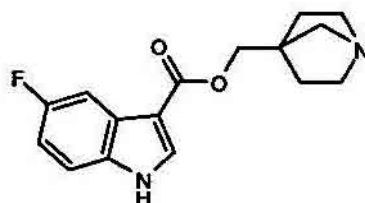


[0227] Se sintetizó 5-(ciclopropilmetoxi)-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo usando la formación de éster descrita para 1H-indol-3-carboxilato de (quinuclidin-4-il)metilo. EM: (m/e) 354.

20

**Ejemplo 27: 1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo (20)**

[0228]

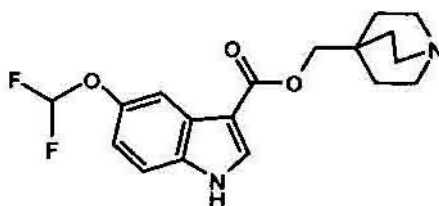


25

[0229] Se sintetizó 1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo usando el procedimiento descrito para 1H-indol-3-carboxilato de (quinuclidin-4-il)metilo usando 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetanol. EM: (m/e) 270.

30 **Ejemplo 28: 5-Fluoro-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo (21)**

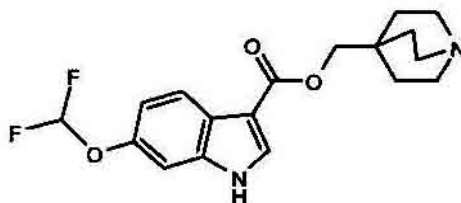
[0230]



[0231] Se sintetizó 5-fluoro-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo usando el procedimiento descrito para 1H-indol-3-carboxilato de (quinuclidin-4-il)metilo usando 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetanol. EM:(m/e) 288.

**Ejemplo 29: 5-Cloro-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo (22)**

[0232]



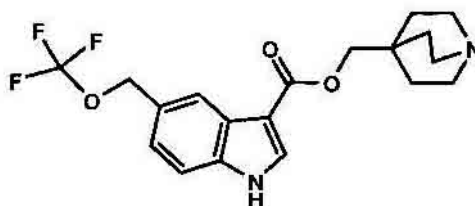
10

[0233] Se sintetizó 5-cloro-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo usando el procedimiento descrito para 1H-indol-3-carboxilato de (quinuclidin-4-il)metilo usando 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetanol. EM:(m/e) 305.

15

**Ejemplo 30: 5-Metoxi-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo (23)**

[0234]

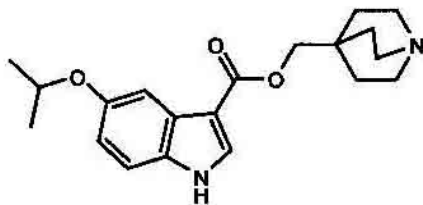


20

[0235] Se sintetizó 5-metoxi-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo usando el procedimiento descrito para 1H-indol-3-carboxilato de (quinuclidin-4-il)metilo usando 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetanol. EM: (m/e) 300.

**25 Ejemplo 31: 5-(Difluorometoxi)-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo (24)**

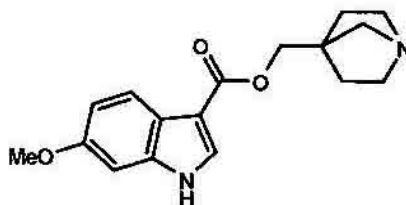
[0236]



**[0237]** Se sintetizó 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetil5-(difluorometoxi)-1H-indol-3-carboxilato usando el procedimiento descrito para 1H-indol-3-carboxilato de (quinuclidin-4-il)metilo usando 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetano. EM: (m/e) 336.

**Ejemplo 32: 6-Metoxi-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo (25)**

**[0238]**



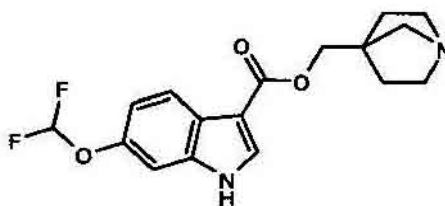
10

**[0239]** Se sintetizó 6-metoxi-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo usando el procedimiento descrito para 1H-indol-3-carboxilato de (quinuclidin-4-il)metilo usando 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetano. EM: (m/e) 300.

15

**Ejemplos 33: 6-(Difluorometoxi)-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo (26)**

**[0240]**



20

**[0241]** Se sintetizó 6-(difluorometoxi)-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo usando el procedimiento descrito para 1H-indol-3-carboxilato de (quinuclidin-4-il)metilo usando 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetano. EM: (m/e) 336.

**25 Ejemplo 34: Ensayos de unión de radioligandos de receptores nicotínicos en el cerebro de ratas**

**[0242]** Después de la decapitación, se prepararon membranas lavadas de cerebros de rata enteros (200 mg de proteínas) según el procedimiento usado por Marks y Collins, Mol. Pharmacol. 22, 554 (1982). Antes de su uso, las membranas lavadas se resuspendieron en 500 ml de solución salina de ensayo de unión a receptor (pH 7,4) consistente en NaCl 120 mM, KCl 5 mM, CaCl<sub>2</sub> 2 mM, MgCl<sub>2</sub> y 1 mM Tris-HCl 50 mM.

30

**[0243]** Se realizaron experimentos de desplazamiento de unión a [<sup>3</sup>H]citisina (35 Ci/mmol) (una medida de la afinidad de unión en el subtipo α4β2 de receptor de la rata) esencialmente según Flores y col., Mol. Pharmacol. 41, 31 (1992), excepto porque el tiempo de incubación se incrementó a 4 h a entre 0 y 4°C para asegurar el equilibrio

durante el ensayo de unión en competencia.

**[0244]** La unión de  $^{125}\text{I}$ -BTX (136 Ci/mmol) (una medida de la afinidad de unión en el subtipo  $\alpha 7$  de receptor de la rata) se realizó a  $37^\circ\text{C}$  durante 3 h; la solución salina mencionada anteriormente contenía también 2 mg/ml de 5 albúmina sérica bovina.

**[0245]** Se midió la unión no específica de cada radioligando en presencia de nicotina 1,0 mM (Marks y Collins, 1982). Después de incubación, se reunieron las membranas con radioligando unido en filtros de fibra de vidrio Whatman GF/C prehumedecidos durante 45 min en polietileno al 0,5% y lavados tres veces con 3,0 ml de 10 tampón enfriado en hielo mediante filtración al vacío en una recolectora (Brandel, Gaithersburg, MD).

**[0246]** Se midió  $^3\text{H}$ cititina unida en un contador de centelleo líquido, mientras, se midió  $^{251}\text{I}$  BTX con uso de un contador Biogamma (los dos de Beckman Coulter). Se analizaron los datos de unión usando software Prism (GraphPad Software Inc., San Diego, CA). Se calcularon todos los valores de  $K_i$  a partir de la ecuación de Cheng- 15 Prusoff, usando un valor de  $K_d$  para cada radioligando que se ha determinado experimentalmente en dolencias idénticas a las de los experimentos de desplazamiento.

**[0247]** En el ensayo  $^{125}\text{I}$  BTX (una medida de afinidad de unión en el subtipo  $\alpha 7$  de receptor de la rata), los agentes de la invención muestran valores de  $K_i$  desde aproximadamente 20 nM a aproximadamente 1 mM. En el 20 ensayo de  $^3\text{H}$ cititina (una medida de afinidad de unión en el subtipo  $\alpha 4\beta 2$  de receptor de la rata), los agentes de la invención muestran valores de  $K_i$  desde aproximadamente 500 nM a aproximadamente 50 mM, lo que demuestra la selectividad de los agentes de la invención para el subtipo  $\alpha 7$  de receptor nACh.

#### **Ejemplo 35: Tarea de reconocimiento de objeto nuevo (NORT)**

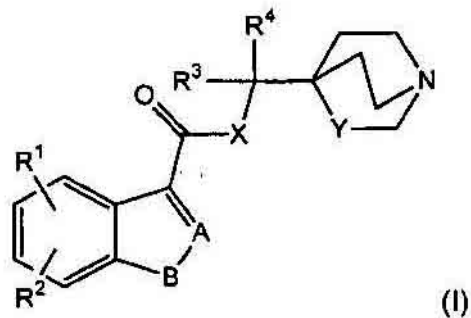
25

**[0248]** Procedimiento – Los experimentos de tarea de reconocimiento de objetos fueron similares a los descritos por Ennaceur y Delacour (Behav. Brain Res. 31, 47 (1988)) en ratas jóvenes. Los experimentos se efectuaron durante un periodo de 3 días en tres sesiones separadas. Durante la primera sesión (habitación de contexto), se permitió que los sujetos se familiarizaran con el aparato durante 20 min. En el día 2 se administró a las 30 ratas un vehículo o compuesto de prueba por vía i.v. o p.o. Una hora después de la administración del vehículo o compuesto de prueba, se sometió a las ratas a una fase de adquisición durante la cual fueron expuestas a un par de objetos idénticos durante 3 min. Se registró el tiempo invertido con el objeto familiar. A continuación se devolvió a los animales a sus jaulas de origen. En el día 3 se trató a las ratas con vehículo o compuesto de prueba por vía i.v. o p.o. A continuación se sometió a las ratas a una prueba de elección durante un periodo de 3 minutos. En este caso 35 se dejó que las ratas exploraran el escenario en el que se usó una copia del objeto familiar junto con un objeto nuevo. Se registró el tiempo invertido con el objeto nuevo y con el objeto familiar.

**[0249]** Análisis de datos – Se compararon los periodos de tiempo con el objeto nuevo y el familiar usando una prueba T pareada. Se analizaron los índices de discriminación mediante ANOVA seguido por prueba de Dunnet 40 post-hoc. Varios compuestos de prueba mostraron propiedades de refuerzo de la cognición en esta prueba cuando las dosis estuvieron dentro de un intervalo de 0,1 a 50 mg/kg.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (I):



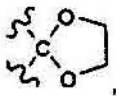
5 en la que

A es -N-; -CH-; o -C(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo;

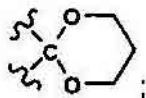
B es -NH-; -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo; -O-; o -S-;

10 X es -O-; -NH-; -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo; -CH<sub>2</sub>-; o un enlace;

Y es un enlace, -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>-, -C(O)-, -CH(OR<sup>7</sup>)-, -C(OR<sup>7</sup>)<sub>2</sub>-,



15 o



R<sup>7</sup> es independientemente -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo;

20 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente -H; -OH; -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo; -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo; halo; -NO<sub>2</sub>; -CN; -C(O)N(R<sub>5</sub>)R<sub>6</sub>; -S(O)<sub>2</sub>R<sub>5</sub>; -S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>5</sub>)R<sub>6</sub>; o en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están en carbonos adyacentes y son sustituidos conjuntamente por -O-CH<sub>2</sub>-O- para formar un anillo; y

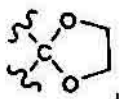
25 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente -H o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo;  
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A es -N-, -CH- o -C(CH<sub>3</sub>)-; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

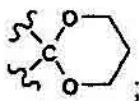
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que B es -NH-, -O- o -S-; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35 4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X es -O-, -CH<sub>2</sub>- o un enlace; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X es -O- o -NH-; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.
6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X es -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.
7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que Y es -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>-, -C(O)- o un enlace; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 10 8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y 7, con la salvedad de que: cuando A es -N- o -CH-, B es -NH- o -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, X es -O-, Y es -CH<sub>2</sub>-, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son -H, y uno entre R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es -H, entonces el otro entre R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no es -alcoxi; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 15 9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y 7, con la salvedad de que: cuando A es -N- o -CH-, B es -NH- o -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, X es -O-, Y es -CH<sub>2</sub>-, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son -H, y uno entre R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es -H, entonces el otro entre R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no es 7-alcoxi; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 20 10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y 7, con la salvedad de que: cuando A es -N- o -CH-, B es -NH- o -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-, X es -O-, Y es -CH<sub>2</sub>-, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son -H, y uno entre R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es -H, entonces el otro entre R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no es 7-OH o 7-alcoxi; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.
11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que X es -O-, -CH<sub>2</sub>- o un enlace; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 30 12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:  
 A es -N-; -CH-; o -C(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-;  
 B es -NH-; -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-; -O-; o -S-;  
 X es -O-; -NH-; -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-; -CH<sub>2</sub>-; o un enlace;  
 35 Y es un enlace, -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>-, -C(O)-, -CH(OR<sup>7</sup>)-, -C(OR<sup>7</sup>)<sub>2</sub>-;



o

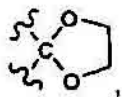


- 40 R<sup>7</sup> es -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente -H; -OH; -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido opcionalmente por hidroxilo; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido opcionalmente por hidroxilo; halo; -NO<sub>2</sub>; -CN; -C(O)N(R<sub>5</sub>)R<sub>6</sub>; -S(O)<sub>2</sub>R<sub>5</sub>; -S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>5</sub>)R<sub>6</sub>; -OCF<sub>3</sub>; -OCHF<sub>2</sub>; -OCF<sub>3</sub>; o en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están en carbonos adyacentes y son sustituidos conjuntamente por -O-CH<sub>2</sub>-O- para  
 45 formar un anillo; y en el que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente -H o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;  
 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:  
 A es -N-; -CH-; o -C(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y  
 50 halo;  
 B es -NH-; -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-, sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo; -

O-; o -S-;

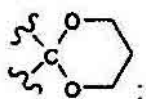
X es O, CH<sub>2</sub> o un enlace;

Y es un enlace, -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>-, -C(O)-, -CH(OR<sup>7</sup>)-, -C(OR<sup>7</sup>)<sub>2</sub>-,



5

o



R<sup>7</sup> es -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo;

10 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente -H; -OH; -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo; -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo;

-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo; halo; -NO<sub>2</sub>; -CN; -C(O)N(R<sub>5</sub>)R<sub>6</sub>; -S(O)<sub>2</sub>R<sub>5</sub>; -S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>5</sub>)R<sub>6</sub>; o en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están en carbonos adyacentes y son

15 sustituidos conjuntamente por -O-CH<sub>2</sub>-O- para formar un anillo; y R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente -H o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido opcionalmente por uno o más grupos seleccionados entre hidroxilo y halo;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

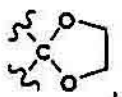
20 14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que:

A es -N-; -CH-; o -C(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-;

B es -NH-; -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-; -O-; o -S-;

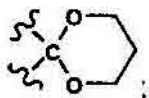
X es -O-; -CH<sub>2</sub>-; o un enlace;

Y es un enlace, -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>-, -C(O)-, -CH(OR<sup>7</sup>)-, -C(OR<sup>7</sup>)<sub>2</sub>-,



25

o



30 R<sup>7</sup> es -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente -H; -OH; -alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido opcionalmente por hidroxilo; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sustituido opcionalmente por hidroxilo; halo; -NO<sub>2</sub>; -CN; -C(O)N(R<sub>5</sub>)R<sub>6</sub>; -S(O)<sub>2</sub>R<sub>5</sub>; -S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>5</sub>)R<sub>6</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCF<sub>3</sub>; o en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están en carbonos adyacentes y son sustituidos conjuntamente por -O-CH<sub>2</sub>-O- para formar un anillo; y en el que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente -H o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; o una sal o

35 solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre:

N-(quinuclidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-carboxamida,

1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,

40 N-(quinuclidin-4-ilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida,

5-fluoro-N-(quinuclidin-4-ilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida,

N-(quinuclidin-4-ilmetil)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida,

5-cloro-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,

- 5-ciano-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 5-carbamoil-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 2-metil-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 5 1H-indol-3-carboxilato de (3-oxoquinuclidin-4-il)metilo,  
 1H-indazol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 5-metoxi-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 6-metoxi-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 5-(difluorometoxi)-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 10 6-(difluorometoxi)-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 5-((trifluorometoxi)metil)-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 5-isopropoxi-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 5-(ciclopropilmetoxi)-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo,  
 15 5-fluoro-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo,  
 5-cloro-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo,  
 5-metoxi-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo,  
 5-(difluorometoxi)-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo,  
 6-metoxi-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo, y  
 20 6-(difluorometoxi)-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo;  
 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre:

- N-(quinuclidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-carboxamida,  
 25 1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 N-(quinuclidin-4-ilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida,  
 5-fluoro-N-(quinuclidin-4-ilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida,  
 5-cloro-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 5-ciano-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 30 5-carbamoil-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 2-metil-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 1H-indol-3-carboxilato de (3-oxoquinuclidin-4-il)metilo,  
 1H-indazol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 35 5-metoxi-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 6-metoxi-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 5-(difluorometoxi)-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 6-(difluorometoxi)-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 5-((trifluorometoxi)metil)-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 40 5-isopropoxi-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 5-(ciclopropilmetoxi)-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo,  
 5-fluoro-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo,  
 5-cloro-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo,  
 45 5-metoxi-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo,  
 5-(difluorometoxi)-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo,  
 6-metoxi-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo, y  
 6-(difluorometoxi)-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo;  
 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

50

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre:

- N-(quinuclidin-4-ilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida,  
 5-fluoro-N-(quinuclidin-4-ilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida,  
 N-(quinuclidin-4-ilmetil)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida; y  
 55 1H-indazol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo;  
 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre:

N-(quinuclidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-carboxamida,



- 1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 N-(quinuclidin-4-ilmetil)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida,  
 5-cloro-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 5-ciano-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,
- 5 5-carbamoil-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 2-metil-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 1H-indol-3-carboxilato de (3-oxoquinuclidin-4-il)metilo,  
 5-metoxi-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,
- 10 6-metoxi-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 5-(difluorometoxi)-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 6-(difluorometoxi)-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 5-((trifluorometoxi)metil)-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 5-isopropoxi-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,
- 15 5-(ciclopropilmetoxi)-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo,  
 5-fluoro-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo,  
 5-cloro-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo,  
 5-metoxi-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo,
- 20 5-(difluorometoxi)-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo,  
 6-metoxi-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo, y  
 6-(difluorometoxi)-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo;  
 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 25 19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre:  
 N-(quinuclidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-carboxamida,  
 1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 5-cloro-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 5-ciano-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,
- 30 5-carbamoil-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 2-metil-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 1H-indol-3-carboxilato de (3-oxoquinuclidin-4-il)metilo,  
 5-metoxi-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,
- 35 6-metoxi-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 5-(difluorometoxi)-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 6-(difluorometoxi)-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 5-((trifluorometoxi)metil)-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 5-isopropoxi-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,
- 40 5-(ciclopropilmetoxi)-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo,  
 5-fluoro-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo,  
 5-cloro-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo,  
 5-metoxi-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo,
- 45 5-(difluorometoxi)-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo,  
 6-metoxi-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo, y  
 6-(difluorometoxi)-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo;  
 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 50 20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre:  
 N-(quinuclidin-4-ilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida,  
 5-fluoro-N-(quinuclidin-4-ilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida, y  
 1H-indazol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo;  
 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 55 21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es  
 N-(quinuclidin-4-ilmetil)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida;  
 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre:  
 N-(quinuclidin-4-ilmetil)-1H-indol-3-carboxamida,  
 N-(quinuclidin-4-ilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida,  
 5-fluoro-N-(quinuclidin-4-ilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida, y  
 5 N-(quinuclidin-4-ilmetil)benzo[d]isotiazol-3-carboxamida;  
 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.
23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre:  
 1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 10 5-cloro-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 5-ciano-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 5-carbamoil-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 2-metil-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 15 1H-indol-3-carboxilato de (3-oxoquinuclidin-4-il)metilo,  
 1H-indazol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 5-metoxi-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 6-metoxi-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 5-(difluorometoxi)-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 20 6-(difluorometoxi)-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 5-((trifluorometoxi)metil)-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 5-isopropoxi-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 5-(ciclopropilmetoxi)-1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo,  
 1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo,  
 25 5-fluoro-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo,  
 5-cloro-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo,  
 5-metoxi-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo,  
 5-(difluorometoxi)-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo,  
 6-metoxi-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo, y  
 30 6-(difluorometoxi)-1H-indol-3-carboxilato de 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-4-ilmetilo;  
 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.
24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es:  
 1H-indol-3-carboxilato de quinuclidin-4-ilmetilo;  
 35 o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.
25. Una formulación que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; y un soporte farmacéuticamente aceptable.
- 40 26. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 para su uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal.
27. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 para el tratamiento o prevención de una dolencia mediada por el receptor nicotínico  $\alpha 7$  de la acetilcolina (nAChR  $\alpha 7$ ).
- 45 28. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 para el tratamiento o prevención de uno o más de los síntomas cognitivos y de déficit de atención asociados con enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedad de Alzheimer, demencia presenil (deterioro cognitivo leve) o demencia senil, esquizofrenia, déficit cognitivos asociados con esquizofrenia, psicosis, déficit cognitivos asociados con psicosis, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA), trastornos afectivos y del estado de ánimo, esclerosis lateral amiotrófica, trastorno de personalidad límite, lesión cerebral traumática, problemas de conducta y cognitivos asociados con tumores cerebrales, complejo de demencia asociada al SIDA, demencia asociada con síndrome de Down, demencia asociada con cuerpos de Lewy, enfermedad de Huntington, depresión, trastorno de ansiedad general, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de 50 Parkinson, discinesia tardía, enfermedad de Pick, trastorno por estrés postraumático, desregulación de ingesta de alimento que incluye bulimia y anorexia nerviosa, síntomas de abstinencia asociados con abstinencia de tabaco y abstinencia de farmacodependencia, síndrome de Tourette, glaucoma, neurodegeneración asociada con glaucoma, síntomas asociados con dolor, dolor e inflamación, dolencias relacionadas con TNF- $\alpha$ , artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, degeneración muscular, osteoporosis, osteoartritis, psoriasis, dermatitis de contacto, 55

enfermedades de resorción ósea, aterosclerosis, enfermedad de Paget, uveítis, artritis gotosa, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (SDRA), enfermedad de Crohn, rinitis, colitis ulcerosa, anafilaxia, asma, síndrome de Reiter, rechazo tisular de un injerto, lesión con reperusión por isquemia, accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, malaria cerebral, sepsis, choque séptico, síndrome de choque tóxico, fiebre y mialgias debidas a infección, VIH-1, VIH-2 y VIH-3, citomegalovirus (CMV), gripe, adenovirus, herpesvirus (que incluye HSV-1, HSV-2), herpes zóster, cáncer (mieloma múltiple, leucemia mielógena aguda y crónica o caquexia asociada a cáncer), diabetes (destrucción de células beta pancreáticas, diabetes de tipo I o diabetes de tipo II), cicatrización de heridas (cicatrización de quemaduras, y heridas en general, incluyendo cirugía), curación de fracturas óseas, cardiopatía isquémica, acufeno o angina de pecho estable.

10

29. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 para el tratamiento o prevención de uno o más de los síntomas cognitivos y de déficit de atención asociados con enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedad de Alzheimer, demencia presenil (deterioro cognitivo leve) o demencia senil, esquizofrenia, déficit cognitivos asociados con esquizofrenia, psicosis, déficit cognitivos asociados con psicosis, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA), trastornos afectivos y del estado de ánimo, esclerosis lateral amiotrófica, trastorno de personalidad límite, lesión cerebral traumática, problemas de conducta y cognitivos asociados con tumores cerebrales, complejo de demencia asociada al SIDA, demencia asociada con síndrome de Down, demencia asociada con cuerpos de Lewy, enfermedad de Huntington, depresión, trastorno de ansiedad general, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de Parkinson, discinesia tardía, enfermedad de Pick, trastorno por estrés postraumático, desregulación de ingesta de alimento que incluye bulimia y anorexia nerviosa, síntomas de abstinencia asociados con abstinencia de tabaco y abstinencia de farmacodependencia o síndrome de Tourette.

30. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 para fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una dolencia mediada por el receptor nicotínico  $\alpha 7$  de la acetilcolina (nAChR  $\alpha 7$ ).

31. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 para fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de uno o más de los síntomas cognitivos y de déficit de atención asociados con enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedad de Alzheimer, demencia presenil (deterioro cognitivo leve) o demencia senil, esquizofrenia, déficit cognitivos asociados con esquizofrenia, psicosis, déficit cognitivos asociados con psicosis, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA), trastornos afectivos y del estado de ánimo, esclerosis lateral amiotrófica, trastorno de personalidad límite, lesión cerebral traumática, problemas de conducta y cognitivos asociados con tumores cerebrales, complejo de demencia asociada al SIDA, demencia asociada con síndrome de Down, demencia asociada con cuerpos de Lewy, enfermedad de Huntington, depresión, trastorno de ansiedad general, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de Parkinson, discinesia tardía, enfermedad de Pick, trastorno por estrés postraumático, desregulación de ingesta de alimento que incluye bulimia y anorexia nerviosa, síntomas de abstinencia asociados con abstinencia de tabaco y abstinencia de farmacodependencia, síndrome de Tourette, glaucoma, neurodegeneración asociada con glaucoma, síntomas asociados con dolor, dolor e inflamación, dolencias relacionadas con TNF- $\alpha$ , artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, degeneración muscular, osteoporosis, osteoartritis, psoriasis, dermatitis de contacto, enfermedades de resorción ósea, aterosclerosis, enfermedad de Paget, uveítis, artritis gotosa, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (SDRA), enfermedad de Crohn, rinitis, colitis ulcerosa, anafilaxia, asma, síndrome de Reiter, rechazo tisular de un injerto, lesión con reperusión por isquemia, accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, malaria cerebral, sepsis, choque séptico, síndrome de choque tóxico, fiebre y mialgias debidas a infección, VIH-1, VIH-2 y VIH-3, citomegalovirus (CMV), gripe, adenovirus, herpes virus (incluyendo HSV-1, HSV-2), herpes zóster, cáncer (mieloma múltiple, leucemia mielógena aguda y crónica o caquexia asociada a cáncer), diabetes (destrucción de células beta pancreáticas, diabetes de tipo I o diabetes de tipo II), cicatrización de heridas (cicatrización de quemaduras, y heridas en general incluyendo cirugía), curación de fracturas óseas, cardiopatía isquémica, acufeno o angina de pecho estable.

32. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 para fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de uno o más de los síntomas cognitivos y de déficit de atención asociados con enfermedad de Alzheimer, neurodegeneración asociada con enfermedad de Alzheimer, demencia presenil (deterioro cognitivo leve) o demencia senil, esquizofrenia, déficit cognitivos asociados con esquizofrenia, psicosis, déficit cognitivos asociados con psicosis, trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA), trastornos afectivos y del estado de ánimo, esclerosis lateral amiotrófica, trastorno de personalidad límite, lesión cerebral traumática, problemas de conducta y cognitivos

asociados con tumores cerebrales, complejo de demencia asociada al SIDA, demencia asociada con síndrome de Down, demencia asociada con cuerpos de Lewy, enfermedad de Huntington, depresión, trastorno de ansiedad general, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de Parkinson, discinesia tardía, enfermedad de Pick, trastorno por estrés postraumático, desregulación de ingesta de alimento que incluye bulimia y anorexia nerviosa, síntomas de abstinencia asociados con abstinencia de tabaco y abstinencia de farmacodependencia o síndrome de Tourette.