



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 971**

51 Int. Cl.:  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/439** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05771214 .3**  
96 Fecha de presentación : **17.06.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1761533**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.03.2007**

54 Título: **1-aza-biciclo[3.3.1]nonanos.**

30 Prioridad: **18.06.2004 US 581020 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**19.09.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**19.09.2011**

73 Titular/es: **Novartis AG.**  
**Lichtstrasse 35**  
**4002 Basel, CH**

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

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

ES 2 364 971 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).

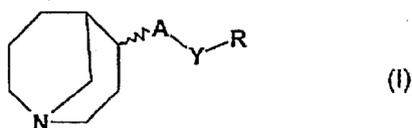
## DESCRIPCIÓN

1-aza-biciclo[3.3.1] nonanos

5 Campo de la invención

La presente invención se relaciona con novedosos derivados de 1-aza-bicicloalquilo, con procesos para su producción, su uso como productos farmacéuticos y composiciones farmacéuticas que los comprenden.

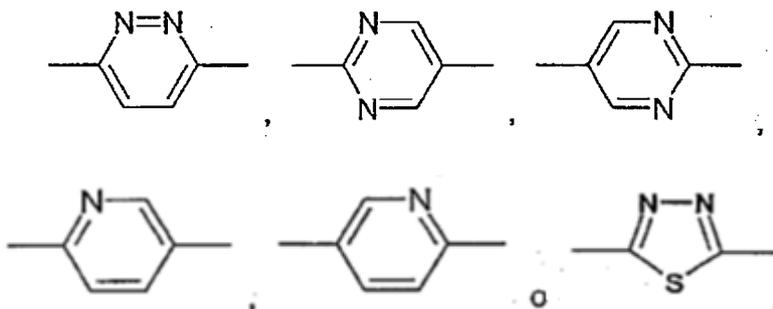
10 De forma más particular la presente invención proporciona en un primer aspecto, un compuesto de la fórmula I



donde

A representa O o N(R<sub>1</sub>);

15 Y representa un grupo de fórmula



donde el enlace izquierdo está enlazado al grupo A y el enlace derecho está enlazado al grupo R;

R representa un C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>arilo,

20 el cual es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes del grupo consistente de amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil amino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-amino, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>cicloalquil amino, di(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)cicloalquil amino, N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil-N-C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>cicloalquil amino, halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilo, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>cicloalquilo, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>cicloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi, di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-amino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi, carbamoilo, N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil-carbamoilo, N,N-di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-carbamoilo, nitro, ciano, carboxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi carbonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcanoilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcanoiloxi, benzoilo, amidino, guanidino, ureido, mercapto, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquiltio, piridilo, fenilo, fenoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi fenilo, feniltio, fenil-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquiltio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilsulfonilo, fenilsulfonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilfenilsulfonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquenilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcanoilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilen dioxo enlazado a átomos de C adyacentes del anillo, y C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilo, el cual está sustituido por halógeno, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi, nitro, ciano, carboxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi carbonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcanoilo o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcanoiloxi;

30 un hetero-C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>arilo, el cual es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil amino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-amino, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>cicloalquil amino, di(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)cicloalquil amino, N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil-N-C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>cicloalquil amino, halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilo, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>cicloalquilo, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>cicloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi, di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-amino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi, carbamoilo, N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil-carbamoilo, N,N-di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-carbamoilo, nitro, ciano, carboxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi carbonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcanoilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcanoiloxi, benzoilo, amidino, guanidino, ureido, mercapto, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquiltio, piridilo, fenilo, fenoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi fenilo, feniltio, fenil-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquiltio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilsulfonilo, fenilsulfonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilfenilsulfonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquenilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcanoilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilen dioxo enlazado a átomos de C adyacentes del anillo, y C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilo, el cual está sustituido por halógeno, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi, nitro, ciano, carboxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi carbonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcanoilo o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcanoiloxi;

un grupo N(R')(R<sub>4</sub>), o

un grupo  $N(R^2)(CHR^3R^4)$ ;

R<sub>1</sub> representa hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilo, o CF<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> representa hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilo, o CF<sub>3</sub>;

R<sub>3</sub> representa hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilo, o CF<sub>3</sub>;

5 R representa

un C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>arilo, el cual es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil amino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-amino, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>cicloalquil amino, di(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)cicloalquil amino, NC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil-N-C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>cicloalquil amino, halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilo, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>cicloalquilo, hidroxí, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>cicloalquiloxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi, di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-amino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi, carbamoilo, N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil- carbamoilo, N,N-di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-carbamoilo, nitro, ciano, carboxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi carbonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcanoilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcanoiloxi, benzoiilo, amidino, guanidino, ureido, mercapto, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquiltio, piridilo, fenilo, fenoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi fenilo, feniltio, fenil-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquiltio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilsulfonilo, fenilsulfonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilfenilsulfonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquenilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcanoilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilen dioxi enlazado a los átomos de C adyacentes del anillo, y C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilo, el cual está sustituido por halógeno, hidroxí, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi, nitro, ciano, carboxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi carbonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcanoilo o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcanoiloxi; o

15 un C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>heteroarilo, el cual es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil amino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-amino, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>cicloalquil amino, di(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)cicloalquil amino, N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil-N-C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>cicloalquil amino, halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilo, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>cicloalquilo, hidroxí, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>cicloalquiloxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi, di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-amino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi, carbamoilo, N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil- carbamoilo, N,N-di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-carbamoilo, nitro, ciano, carboxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi carbonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcanoilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcanoiloxi, benzoiilo, amidino, guanidino, ureido, mercapto, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquiltio, piridilo, fenilo, fenoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi fenilo, feniltio, fenil-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquiltio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilsulfonilo, fenilsulfonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilfenilsulfonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquenilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcanoilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilen dioxi enlazado a los átomos de C adyacentes del anillo, y C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilo, el cual está sustituido por halógeno, hidroxí, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi, nitro, ciano, carboxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi carbonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcanoilo o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcanoiloxi; en forma de base libre o de sal de adición ácida.

25 Los términos generales utilizados anteriormente y de aquí en adelante tienen preferiblemente dentro del contexto de esta divulgación los siguientes significados, a menos que se indique otra cosa.

El término "no sustituido o sustituido" tal como se utiliza aquí significa que el radical respectivo puede sustituido por uno o más, preferiblemente hasta tres, especialmente uno o dos sustituyentes.

30 Los términos "C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> arilo", "C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> heteroarilo" deben entenderse como residuos aromáticos que están en cada Caso no sustituidos o sustituidos por los sustituyentes proporcionados más arriba, preferiblemente en cada Caso no sustituido o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, CN o alquilo, los cuales pueden ser sustituidos por halógeno, por ejemplo, trifluorometilo; o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, o condensados, por ejemplo, a un benzol[1,3]dioxol o 2,3-dihidrobencol[1,4]dioxina y/o a un anillo heterocíclico adicional. Un C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> heteroarilo es un sistema heterocíclico aromático donde uno o más átomos de carbono son reemplazados por heteroátomos. Se prefieren sistemas de anillos de 5 a 9 miembros que contienen uno, dos o tres heteroátomos. Ejemplos de residuos C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> arilo o C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub> heteroarilo tal como se mencionaron arriba incluyen fenilo, naftilo, isobenzofunarilo, tienilo, indolilo.

40 El término "alquilo" representa un grupo alquilo de cadena recta o cadena ramificada, que representa preferiblemente Una Cadena recta o Una Cadena ramificada C<sub>1-7</sub> alquilo, de forma particular representa preferiblemente Una Cadena recta o ramificada C<sub>1-4</sub>alquilo; por ejemplo, metilo, etilo, n- o iso-propilo, n-, iso-, sec- o tert-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo, dándose preferencia particular a metilo, etilo, n-propilo y iso-propilo.

45 Cada parte alquilo de "alcoxi", "alcoxialquilo", "alcoxicarbonilo", "alcoxicarbonilalquilo" y "halogenoalquilo" tendrá el mismo significado que se describió en las definiciones antes mencionadas de "alquilo". Alcoxi es especialmente C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi, en particular metoxi, etoxi o N-propoxi.

50 "Heteroátomos" son átomos diferentes un Carbono e hidrógeno, preferiblemente nitrógeno (N), oxígeno (O) o azufre (S).

"Halógeno" representa flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente representa flúor, cloro o bromo y particularmente de forma preferible representa cloro.

Teniendo en cuenta los átomos de carbono asimétricos presentes en los compuestos de la fórmula I y sus sales, los compuestos pueden existir en forma ópticamente activa o en forma de mezclas de isómeros ópticos, por ejemplo, en forma de mezclas racémicas. Todos los isómeros ópticos y sus mezclas incluyendo las mezclas racémicas son parte de la presente invención.

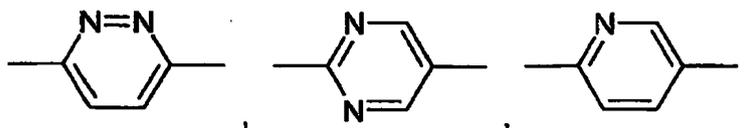
5 A la vista de la cercana relación entre los nuevos compuestos en forma libre y los que están en forma de sus sales, incluyendo aquellas sales que pueden utilizarse como intermediarios, por ejemplo en la purificación o identificación de los nuevos compuestos, cualquier referencia a los compuestos libres hacia atrás y de aquí en adelante debe entenderse en el sentido que hace referencia también a las sales correspondientes, en cuanto sea apropiado y expeditivo.

10 Cuando se utiliza la forma plural para los compuestos, sales y similares, se debe entender que significa también un compuesto individual, sal o similar.

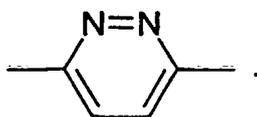
15 Más abajo se definen los sustituyentes preferidos, rangos preferidos de valores numéricos o rangos preferidos de los radicales presentes en la fórmula (I) y los correspondientes compuestos intermedios. Estos sustituyentes, rangos preferidos de valores numéricos o rangos preferidos son preferidos independientemente, colectivamente, o en cualquier combinación o subcombinación:

A preferiblemente representa oxígeno.

20 Y preferiblemente representa uno de los siguientes grupos:



Y de forma particular preferiblemente representa el siguiente grupo:



25 R preferiblemente representa C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>arilo, el cual es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados los sustituyentes del grupo consistente de; NO<sub>2</sub>; CN; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi el cual está no sustituido o sustituido por halógeno; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilo el cual es no sustituido o sustituido por halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylC(O)NH, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilsulfonilo.

R preferiblemente representa hetero-C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>arilo, el cual es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados los sustituyentes del grupo consistente de halógeno; C<sub>1</sub>- C<sub>2</sub>alcoxi; CN o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alkyl

el cual es no sustituido o sustituido por halógeno.

30 R preferiblemente representa N(R<sup>1</sup>)(R<sup>5</sup>) o N(R<sup>2</sup>)(CHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)

R de forma particular preferiblemente representa fenilo o fenilo sustituido, siendo seleccionados los sustituyentes del grupo consistente de cloro, flúor, metilo, etilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, acetamida, metilsulfonilo.

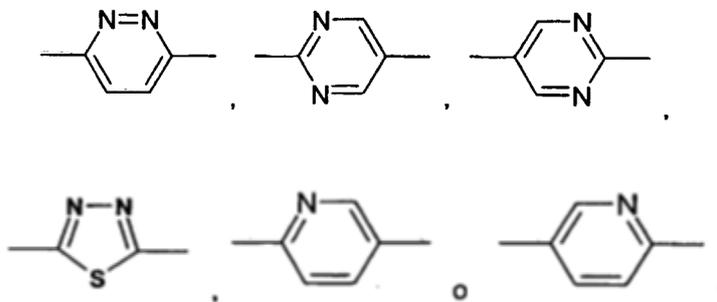
35 R de forma particular preferiblemente representa hetero-C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>arilo no sustituido o sustituido, seleccionado el hetero-C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>arilo del grupo consistente de imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tiofenilo, benzo[b]tiofenilo, oxazolilo, isocazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1- isobenzofuranilo, benzo[1,3]-dioxolilo, 2,3-dihidrobenczo[1,4]-dioxinilo, benzo[1,2,5]oxadiazolilo, benzo[1,2,5]tiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo; seleccionados los sustituyentes del grupo consistente de cloro, flúor, metilo, etilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, nitro, acetamida.

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> preferiblemente representan, independientemente H, metilo, o CF<sub>3</sub>.

R<sup>4</sup> preferiblemente representa C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>arilo o hetero-C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>arilo, el cual es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados los sustituyentes del grupo consistente de halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi, CN o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alquilo el cual es no sustituido o sustituido por halógeno.

En un aspecto adicional, se prefieren compuestos de fórmula I, donde

Y es un grupo de fórmula

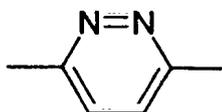


R es C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>arilo, el cual es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi, CN o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alquilo el cual es no sustituido o sustituido por halógeno; hetero-C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>arilo, el cual es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi, CN o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alquilo el cual es no sustituido o sustituido por halógeno; N(R<sup>1</sup>)(R<sup>4</sup>) o N(N<sup>2</sup>)(CHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>);

cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es independientemente H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilo, o CF<sub>3</sub>; y

R<sup>4</sup> es C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>arilo, el cual es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi, CN o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alquilo el cual es no sustituido o sustituido por halógeno; o hetero-C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>arilo, el cual es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi, CN o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alquilo el cual es no sustituido o sustituido por halógeno.

En aun un aspecto adicional, se prefieren los compuestos de la fórmula I, donde Y es un grupo de fórmula



y

R es fenilo, el cual es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi, CN o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alquilo el cual es no sustituido o sustituido por halógeno.

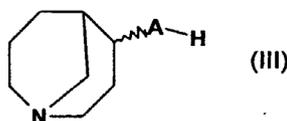
En un aspecto adicional, se prefieren los compuestos de la fórmula I, cuando el material de partida de fórmula (III) es el (-) alcohol.

Compuestos particularmente preferidos de la invención son los compuestos de los Ejemplos.

En un aspecto adicional, la presente invención también proporciona un proceso para la producción de un compuesto de fórmula I, proceso que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



donde Y y R son como se define más arriba para un compuesto de la fórmula I y Z es un grupo saliente, e.g. F, Cl, Br, I o OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, con un compuesto de la fórmula III

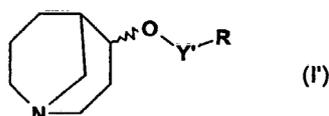


donde A tiene el significado tal como se definió para un compuesto de fórmula I, y recuperando el compuesto así obtenido de fórmula I en forma de base libre o en forma de sal de adición ácida.

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

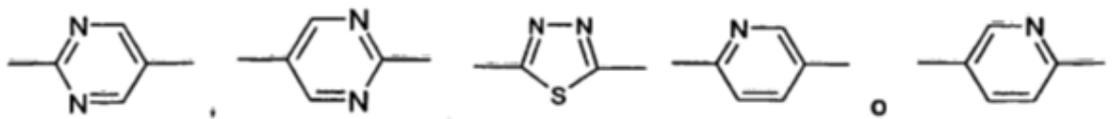
10 Los compuestos de la fórmula II son conocidos o pueden prepararse a partir de compuestos conocidos correspondientes, por ejemplo como se describe en los Ejemplos, por ejemplo, en analogía con Coates WJ, McQuillop A (1992) *Synthesis* 334 – 342. Los compuestos de la fórmula III son conocidos (H. Stenbach, S. Kaiser (1952) *J. Amer. Chem. Soc.* 74, 2219; F.D. King et al (1993) *J. Med. Chem.* 36, 683). Adicionalmente, el compuesto de la fórmula III donde A es O también puede transferirse en un compuesto donde A es NR' por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante un proceso donde el alcohol es transferido primero en un perclorato de alquiloilfosfonio tal como se describe en *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4368 (1971).

15 Alternativamente, los compuestos de la fórmula I'

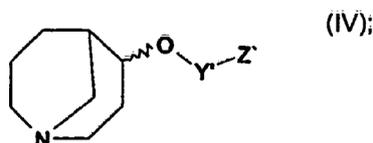


donde

R se define como más arriba para un compuesto de la fórmula I y Y' es



20 puede producirse mediante un proceso que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV



donde Y' es como se definió anteriormente para un compuesto de fórmula I' y Z' representa un grupo saliente, con un compuesto de fórmula V

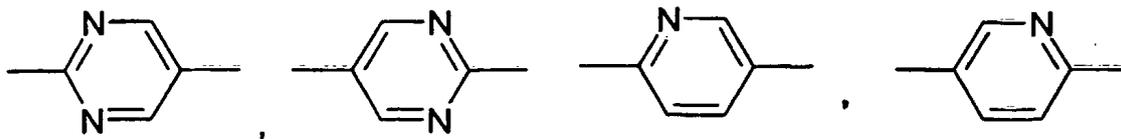


25 donde R es como se definió más arriba para un compuesto de fórmula I, opcionalmente en presencia de un auxiliar de reacción, por ejemplo, un catalizador de paladio, y recuperar el compuesto así obtenido de fórmula I' en forma de base libre o en forma de sal de adición ácida.

30 Los compuestos de la fórmula IV son conocidos o pueden prepararse a partir de los compuestos conocidos correspondientes, por ejemplo, haciendo reaccionar compuestos de la fórmula III con compuestos de la fórmula II';



donde Y' representa uno de los siguientes grupos



y Z es como se describió más arriba.

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

Las siguientes consideraciones se aplican a las etapas de reacciones individuales descritas más arriba:

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

b) las sales de adición ácida pueden producirse a partir de bases libres de manera conocida, y viceversa. Alternativamente, pueden utilizarse materiales de partida ópticamente puros. Las sales de adición ácida adecuadas para uso de acuerdo con la presente invención incluyen por ejemplo el clorhidrato.

c) las mezclas estereoisoméricas, por ejemplo, mezclas de diastereómeros pueden separarse en sus isómeros correspondientes de una forma conocida per se por medios de métodos de separación adecuados. Las mezclas de diastereoméricas, por ejemplo, pueden separarse en sus diastereómeros individuales por medio de cristalización fraccionada, cromatografía, distribución en solventes y procedimientos similares. Esta separación puede tener lugar bien al nivel de un compuesto de partida o en un compuesto de la fórmula del mismo. Los enantiómeros pueden separarse a través de la formación de sales diastereoméricas, por ejemplo mediante la formación de sales con un ácido quiralenantiómero puro o por medio de cromatografía, por ejemplo por HPLC, utilizando sustratos cromatográficos con ligandos quirales. Alternativamente, pueden usarse materiales de partida ópticamente puros.

d) diluyentes adecuados para llevar a cabo lo anteriormente descritos son especialmente solventes orgánicos inertes. Incluyen, en particular, hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos, opcionalmente halogenados, tales como, por ejemplo, bencina, benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorobenceno, éter de petróleo, hexano, ciclohexano, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono; éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, dioxano, tetrahidrofurano o etilenglicol dimetiléter o etilenglicoldietiléter; cetonas, tales como acetona, butanona o metilbutil isobutil cetona; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo o butironitrilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N,N-formanilida, N-metil-pirrolidona o triamida del ácido hexametilfosfórico; ésteres, tales como acetato de metilo o acetato de etilo, sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido, alcoholes tales como metanol, etanol, N- o l-propanol, etilenglicol monometil éter, etilen glicol monoetiléter, dietilenglicol monometil éter, dietilenglicol monoetiléter. Adicionalmente, pueden emplearse mezclas de diluyentes. Dependiendo de los materiales de partida, condiciones de reacción y auxiliares, pueden ser adecuados agua o diluyentes que contengan agua. También es posible utilizar un material de partida como diluyente simultáneamente.

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

desprotonación pueden variarse dentro de un rango relativamente alto. En general, los procesos se llevan a cabo a temperaturas entre -150°C y +150°C, preferiblemente entre -75°C y 0°C.

5 f) las reacciones se llevan a cabo generalmente bajo presión atmosférica. Sin embargo, también es posible llevar a cabo los procesos de acuerdo con la invención bajo presión elevada o reducida, en general entre 0.1 bar y 10 bar.

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

15 h) la manipulación de las mezclas de reacción de acuerdo con los procesos anteriores y la purificación de los compuestos así obtenidos puede llevarse a cabo de acuerdo con procedimientos conocidos (véase los Ejemplos de Preparación).

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

20 Así, se encuentra que los compuestos de la invención son ligandos colinérgicos del nAChR. Además, los compuestos preferidos de la invención muestran actividad selectiva  $\alpha 7$ -nAChR. Puede encontrarse en particular que los compuestos de la presente invención son agonistas, agonistas parciales, antagonistas o moduladores alostéricos del receptor.

25 Debido a sus perfiles farmacológicos, se anticipa que los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de enfermedades o condiciones tan diversas como enfermedades relacionadas con el CNS, enfermedades relacionadas con PNS, enfermedades relacionadas con inflamación, dolor y la eliminación de síntomas causados por el abuso de sustancias químicas, enfermedades o trastornos relacionados con el CNS que incluyen trastornos generales de la ansiedad, trastornos cognitivos, déficit y disfunciones de aprendizaje y memoria, enfermedad de Alzheimer, ADHD, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, ALS, trastornos priónicos neurodegenerativos tales como enfermedad de Creutzfeld-Jacob y enfermedad de Kuru, síndrome de Gilles de la Tourette, psicosis, depresión y trastornos depresivos, manías, depresiones maníacas, esquizofrenia, déficits cognitivos en esquizofrenia, trastornos compulsivos obsesivos, trastornos de pánico, trastornos en la alimentación, narcolepsia, nocicepción, demencia por SIDA, demencia senil, disfunciones cognitivas suaves relacionadas con edad, autismo, dislexia, disquinesia tardía, epilepsia y trastornos convulsivos, trastornos por tensión postraumática, ansiedad transiente, pseudodemencia, síndrome premenstrual, síndrome de fase luteal tardía, síndrome de fatiga crónica y descompensación horaria. Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos endocrinos, tales como tirotoxicosis, feocromocitoma, hipertensión y arritmias así como angina pectoris, hiperquinesia, eyaculación prematura y dificultad eréctil. Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos inflamatorios (Wang et al., Nature 2003, 421, 384), trastornos o condiciones que incluyen trastornos inflamatorios de la piel, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria de los intestinos, colitis ulcerativa y diarrea. Los compuestos de la invención pueden ser útiles adicionalmente para el tratamiento de síntomas causados por la terminación del uso de sustancias adictivas, tales como tabaco, nicotina, opioides, benzodiazepinas y alcohol. Finalmente, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento del dolor, por ejemplo, causado por migraña, dolor postoperatorio, dolor fantasma de extremidades o dolor asociado con el cáncer. El dolor puede comprender dolor inflamatorio o neuropático, dolor central, dolor de cabeza crónico, dolor relacionado con la neuropatía diabética, con la neuralgia postoperatoria o con lesiones en los nervios periféricos.

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

60 En otro aspecto, los compuestos de la invención se utilizan como agentes diagnósticos y/o ligandos de PET por ejemplo para la identificación y localización de receptores de nicotina en diversos tejidos. Los agentes apropiadamente marcados con isótopos de la invención exhiben propiedades valiosas como agentes marcadores histopatológicos, agentes para imágenes y/o biomarcadores, de aquí en adelante denominados "marcadores" para el marcado selectivo de nAChR. Más particularmente, los agentes de la invención son útiles como marcadores para marcar los receptores alfa7 nAChR in vitro o in vivo. En particular, los compuestos de la invención que son marcados

isotópicamente de forma apropiada son útiles como marcadores de PET. Tales marcadores de PET son marcados con uno o más átomos seleccionados del grupo consistente de  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ .

5 Los agentes de la invención por lo tanto son útiles, por ejemplo, para determinar los niveles de ocupación de receptores de un fármaco que actúa en el nAChR, o propósitos diagnósticos para enfermedades resultantes de un desbalance o disfunción de nAChR, y para monitorear la efectividad de las farmacoterapias de tales enfermedades. De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona un agente de la invención para uso como un marcador para neuroimágenes.

10 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición para marcar estructuras del sistema nervioso cerebral y periférico que involucra nAChR in vivo e in vitro comprendiendo un agente de la invención.

15 En aún un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para marcar estructuras del sistema nervioso cerebral y periférico que involucra nAChR in vivo o in vitro, que comprende poner en contacto el tejido cerebral con un agente de la invención.

20 El método de la invención puede comprender una etapa adicional que tiene como propósito determinar si el agente de la invención marco la estructura objetivo. Dicha etapa adicional puede efectuarse observando la estructura objetivo utilizando tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotones simples (SPECT), o cualquier dispositivo que permita la detección de las radiaciones radioactivas.

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

25 En ensayos funcionales, los agentes de la invención despliegan alta afinidad en el  $\alpha 7$  nAChR como se muestra en las siguientes pruebas:

30 a) Una prueba funcional para afinidad en el  $\alpha 7$  nAChR se lleva a cabo con una línea Celular de pituitaria de ratas que expresa de forma estable el  $\alpha 7$  nAChR. En resumen, las células GH3 que expresan de forma recombinante el nAChR  $\alpha 7$  se sembraron 72 horas antes del experimento en placas oscuras de 96 pozos y se incubaron a  $37^\circ\text{C}$  en una atmosfera humidificada (5%  $\text{CO}_2$ /95% aire). En el día del experimento se retiro el medio sacudiendo las placas y reemplazándolo con 100  $\mu\text{l}$  de medio de crecimiento que contenía un colorante sensible al calcio fluorescente, en presencia de probenicida 2.5 mM (Sigma). Las células fueron incubadas a  $37^\circ\text{C}$  en una atmosfera humidificada (5%  $\text{CO}_2$ /95% aire) durante 1 hora. Las placas fueron sacudidas para retirar el exceso de fluo-4, se lavaron dos veces con solución salina regulada Con Hepes (en mM: NaCl 130, KCl 5.4,  $\text{CaCl}_2$  2,  $\text{MgSO}_4$  0.8,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  0.9, glucosa 25, Hepes 20, pH 7.4; HBS) y se llenaron de nuevo con 100  $\mu\text{l}$  de HBS que contenía antagonistas cuando era apropiado. La incubación en presencia del antagonista duró entre 3 y 5 minutos. Las placas fueron colocadas entonces en un lector de imágenes de placas y se registró la señal de fluorescencia. En esta prueba, los compuestos de la invención exhibieron valores de  $p\text{EC}_{50}$  de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 9. Se prefieren los agonistas parciales y potentes en esta prueba.

40 b) Para establecer la actividad antagonista de los compuestos de la invención sobre el nAChR  $\alpha 4\beta 2$  neuronal humano, se lleva a cabo un ensayo funcional similar utilizando una línea Celular epitelial que expresaba de manera estable el subtipo  $\alpha 4\beta 2$  humano (Michelmore et al., Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol. (2002) 366, 235). En esta prueba, los compuestos preferidos de la invención muestran selectividad por los subtipos  $\alpha 7$  nAChR.

45 c) Para establecer la actividad antagonista de los compuestos de la invención sobre el "subtipo ganglionico" ( $\alpha 3\beta 4$ ), el tipo muscular del receptor nicotínico ( $\alpha 1\beta 1\gamma\delta$ ) y el receptor de  $5\text{-HT}_3$ , se llevan a cabo pruebas funcionales tal como se acaban de describir bajo a) con una línea Celular epitelial humana que expresa de forma estable el subtipo ganglionico humano, una línea Celular que expresa en forma endógena el tipo muscular humano de receptores nicotínicos o una línea Celular que expresa de forma endógena el receptor murínico  $5\text{-HT}_3$  (Michelmore et al., Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol. (2002) 366, 235). Se prefieren especialmente los compuestos que despliegan poca o ninguna actividad sobre el  $\alpha 3\beta 4$  nAChR, el subtipo muscular del receptor nicotínico así como el receptor de  $5\text{-HT}_3$ .

55 En el modelo de ratones que muestran déficit sensorial de compuerta (DBA/2-ratones) descrito por Leonard et al., en Schizophrenia Bulletin 22, 431 – 445 (1996), los compuestos de la invención inducen una barrera sensorial significativa en concentraciones de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 40  $\mu\text{M}$ .

60 Los compuestos de la invención pueden mostrar el incremento de atención en una prueba de atención para roedores (Robbins, J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. (2001) 13, 326 – 35), a saber la prueba del tiempo de reacción serial de 5 selecciones (5-CSRTT). En esta prueba, la rata debe observar una pared que contiene 5 agujeros. Cuando un destello de luz aparece en una de ellas, la rata debe responder con un toque con la nariz en el agujero correcto dentro de los 5 segundos siguientes con el fin de recibir una recompensa en forma de una pella de alimento, suministrada a un alimentador en la pared opuesta.

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

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

10 Para el tratamiento de los trastornos anteriores y otros, la dosificación apropiada de un compuesto (ingrediente activo) de la invención, variara desde luego, dependiendo, por ejemplo, el huésped, el modo de administración y la naturaleza y severidad de la Condición que está siendo tratada así como de la potencia relativa del agente particular de la invención empleada. Por ejemplo, la Cantidad de agente activo requerida puede ser determinada con base en técnicas in vitro e in vivo conocidas, que determinan cuanto tiempo permanece la concentración de un agente activo particular en el plasma sanguíneo en un nivel aceptable para un efecto terapéutico. En general, se indica que los efectos satisfactorios en animales se obtienen con dosificaciones diarias desde4 aproximadamente 0.01 hasta 15 aproximadamente 30.0 mg/kg p.o. En humanos, una dosificación diaria indicada está en el rango desde aproximadamente 0.7 hasta aproximadamente 1400 mg/día p.o., por ejemplo, desde aproximadamente 50 hasta 200 mg (70 kg de hombre), administrados convenientemente de una vez o dividido en dosis de hasta 4 por día o en una forma de liberación sostenida. Las formas de dosificación oral adecuadas concordantemente con lo anterior 20 comprende desde aproximadamente 1.75 o 2.0 hasta aproximadamente 700 o 1400 mg de un compuesto de la invención mezclado con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable apropiado de los mismos.

25 Las composiciones farmacéuticas contienen, por ejemplo, desde aproximadamente 0.1% hasta aproximadamente 99.9%, preferible desde aproximadamente 20% hasta aproximadamente 60%, de los ingredientes activos.

30 Ejemplos de composiciones que comprenden un compuesto de la invención incluyen, por ejemplo, una dispersión sólida, una solución acuosa, por ejemplo, que contiene un agente solubilizante, una microemulsión y una suspensión de, por ejemplo, una sal o un compuesto de fórmula I o un compuesto libre de la fórmula I en el rango que va desde 0.1 hasta 1%, por ejemplo 0.5%. La Composición puede ser regulada a un pH en el rango de, por ejemplo, 3.5 a 9.5, por ejemplo a pH 4.5, mediante un regulador adecuado.

Los compuestos de la invención también son útiles comercialmente como agentes químicos de investigación.

35 Para su uso de acuerdo con la invención, un compuesto de la fórmula I y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse como un agente activo individual o en combinación con uno o más otros agentes activos de la fórmula I y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o especialmente otros agentes activos empleados comúnmente de forma especial para el tratamiento de los trastornos mencionados aquí u otros trastornos adicionales, en cualquier manera habitual, por ejemplo, oralmente, por ejemplo en la forma de tabletas, cápsulas, o como una aspersion nasal, o por vía parenteral, por ejemplo en la forma de soluciones o suspensiones para 40 inyección. Los otros agentes activos empleados en tales combinaciones se seleccionan preferiblemente del grupo consistente de benzodiazepinas, inhibidores de reconsumo de serotonina selectivos (SSRIs), inhibidores selectivos de la retoma de serotonina y norepinefrina (SNRIs), antipsicóticos convencionales, antipsicóticos atípicos, buspirona, carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina y pregabalina.

45 Un SSRI adecuado para la presente invención se selecciona especialmente de fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, citalopran y escitalopran. Un SNRI adecuado para la presente invención se selecciona especialmente del venlafaxina y la duloxetina. El término "benzodiazepinas" tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a clonazepam, diazepam y lorazepam. El término "antipsicóticos convencionales" tal como se utiliza aquí incluye, pero no se limita ahaloperidol, flufenazina, tiotixeno y flupentixol. El término "antipsicóticos atípicos" tal como se utiliza 50 aquí se relacionan Con clozaril, risperidina, olanzapina, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol.

La buspirona puede administrarse en forma libre o como una sal, por ejemplo, como su clorhidrato, en la forma tal como es comercializada, por ejemplo, bajo el nombre comercial Buspar™ O bespar™. Puede prepararse y administrarse, por ejemplo, tal como se describe en US 3, 717,634. La Fluoxetina puede administrarse, por ejemplo, en la forma de su clorhidrato como es comercializada, por ejemplo, bajo la marca comercial Prozac™. Puede 55 prepararse y administrarse, por ejemplo como se describe en CA 2001182. Paroxetine ((3S,4R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-iloxi)methyl]-4-(4-fluorofenil)piperidine) puede administrarse, e.g., en la forma como se comercializa, e.g. bajo la marca Paxil™. Puede prepararse y administrarse, e.g., como se describe en US 3, 912,743. Sertraline puede administrarse, e.g., en la forma como se comercializa, e.g. bajo la marca Zoloft™. Puede prepararse y administrarse, e.g., como se describe en US 4, 536,518. Clonazepam puede administrarse, e.g., en la forma como se comercializa, e.g. bajo la marca Antelepsin™. Diazepam puede administrarse, e.g., en la forma como se comercializa, e.g. bajo la 60 marca Diazepam Desitin™. Lorazepam puede administrarse, e.g., en la forma como se comercializa, e.g. bajo la marca Tavor™. Citalopram puede administrarse e forma libre o commo una sal, e.g. como su bromhidrato, e.g., en la forma como se comercializa, e.g. bajo la marca Cipramil™. Escitalopram puede administrarse, e.g., en la forma

como se comercializa, e.g. bajo la marca Ciprallex™. Puede prepararse y administrarse, e.g., como se describe en AU623144. Venlafaxine puede administrarse, e.g., en la forma como se comercializa, e.g. bajo la marca Trevilor™. Duloxetine puede administrarse, e.g., en la forma como se comercializa, e.g. bajo la marca Cymbalta™. Puede prepararse y administrarse, e.g., como se describe en CA 1302421. Carbamazepine puede administrarse, e.g., en la forma como se comercializa, e.g. bajo la marca Tegretal™ o Tegretol™. Oxcarbazepine puede administrarse, e.g., en la forma como se comercializa, e.g. bajo la marca Trileptal™. Oxcarbazepine es bien conocido en la literatura [véase por ejemplo Schuetz H. et al., Xenobiotica (GB), 16(8), 769-778 (1986)]. Gabapentin puede administrarse, e.g., en la forma como se comercializa, e.g. bajo la marca Neurontin™. Haloperidol puede administrarse, e.g., en la forma como se comercializa, e.g. bajo la marca Haloperidol STADA™. Flufenazina puede administrarse, e.g., en la forma de su diclorhidrato tal como se comercializa, e.g. bajo la marca Prolixin™. Tiothixene puede administrarse, e.g., en la forma como se comercializa, e.g. bajo la marca Navane™. Puede prepararse, e.g., como se describe en US 3,310,553. Flupentixol puede administrarse por ejemplo en la forma de su diclorhidrato, e.g., en la forma como se comercializa, e.g. bajo la marca Emergil™ o en la forma de su decanoato, e.g., en la forma como se comercializa, e.g. bajo la marca Depixol™. Puede prepararse, e.g., como se describe en BP 925,538. Clozaril puede administrarse, e.g., en la forma como se comercializa, e.g. bajo la marca Leponex™. Puede prepararse, e.g., como se describe en US 3,539,573. Risperidone puede administrarse, e.g., en la forma como se comercializa, e.g. bajo la marca Risperdal™. Olanzapine puede administrarse, e.g., en la forma como se comercializa, e.g. bajo la marca Zyprexa™. Quetiapine puede administrarse, e.g., en la forma como se comercializa, e.g. bajo la marca Seroquel™. Ziprasidone puede administrarse, e.g., en la forma como se comercializa, e.g. bajo la marca Geodon™. Puede prepararse, e.g., como se describe en GB 281,309. Aripiprazole puede administrarse, e.g., en la forma como se comercializa, e.g. bajo la marca Abilify™. Puede prepararse, e.g., como se describe en US 5,006,528.

La estructura de los ingredientes activos identificados por los números de código, nombres genéricos o comerciales pueden tomarse de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o a partir de bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo IMS World Publications). El contenido correspondiente de los mismos se incorpora aquí como referencia. Una persona experimentada en la técnica está completamente capacitada para identificar los ingredientes activos y, con base en estas referencias, está capacitada de la misma forma para manufacturar y probar las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos de prueba estándar, tanto in vitro como in vivo.

En el caso de una combinación, las composiciones farmacéuticas para administración separada de los asociados en la combinación y/o los de la administración en una combinación fija, esto es, una composición galénica sencilla que comprende al menos dos asociados de combinación, de acuerdo con la invención, puede prepararse de una manera que es conocida per se y son aquellos adecuados para administración enteral, tal como oral o rectal, y parenteral a mamíferos, incluyendo el hombre, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un asociado de combinación farmacológicamente activa solo o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, especialmente adecuados para la aplicación enteral o parenteral. Cuando los asociados de combinación empleados se aplican en la forma en que son comercializados como fármacos simples, su dosificación y modo de administración puede tener lugar de acuerdo con la información provista en el folleto del paquete del respectivo fármaco comercializado con el fin de dar como resultado el efecto benéfico descrito aquí, si no se menciona aquí de otra forma.

Las preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, los que están en forma de dosificación unitaria, tales como tabletas recubiertas de azúcar, tabletas, cápsulas o supositorios, o adicionalmente ampollas. Si no se indica otra cosa, se preparan de una manera conocida per se, por ejemplo por medio de procesos de mezclado, granulado, recubrimiento con azúcar, disolución o liofilización convencionales. Será evidente que el contenido unitario de un asociado de combinación contenido en una dosis individual de cada forma de dosificación no necesita por sí mismo constituir una cantidad efectiva puesto que la cantidad necesaria efectiva puede alcanzarse en lugar de ello mediante una unidad de dosificación individual por la administración de dos o más unidades de dosificación.

En particular, una cantidad terapéuticamente efectiva de cada uno de los asociados de combinación puede administrarse de forma simultánea o secuencial y en cualquier orden, y los componentes pueden ser administrados separadamente (por ejemplo, secuencialmente después de periodos fijos o variables de tiempo), o como una combinación fija. Por ejemplo, el método de tratamiento (incluyendo la mitigación) de un trastorno de acuerdo con la invención puede comprender (i) la administración del asociado de combinación (a) (un compuesto de la presente invención) en una forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable (ii) administración de un asociado de combinación (b) (por ejemplo, un compuesto diferente de la presente invención o un ingrediente activo de una fórmula diferente) en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, simultánea o secuencialmente en cualquier orden, en cantidades terapéuticamente efectivas conjuntamente, preferiblemente en cantidades efectivas de forma sinérgica, por ejemplo, en dosificaciones diarias que corresponden con las cantidades descritas aquí. Los asociados de combinación individuales pueden administrarse separadamente en diferentes momentos durante el curso de la terapia o concurrentemente en formas de combinación dividida o individual. Adicionalmente, el término "administrar" también abarca el uso de un profármaco de un asociado de combinación que se convierte in vivo en el asociado de

combinación como tal. La presente invención por lo tanto debe entenderse de forma que abarque todos los tales regímenes del tratamiento simultáneo y/o alternante y el término "administración" debe interpretarse de acuerdo con ello.

5 La dosificación efectiva de los asociados de combinación empleados puede variar, por ejemplo, dependiendo del compuesto o composición farmacéutica particular empleados, el modo de administración, el trastorno que está  
10 siendo tratado y/o la severidad del trastorno que está siendo tratado. Así, el régimen de dosificación se selecciona de acuerdo con una variedad de factores que impiden la ruta de administración, metabolismo a través de la función renal y hepática del paciente. Un médico, clínico o veterinario de habilidad ordinaria puede determinar y prescribir  
15 fácilmente la cantidad efectiva de los ingredientes activos individuales requeridos para prevenir, mitigar, contrarrestar o detener el trastorno. La precisión óptima para alcanzar la concentración de los ingredientes activos dentro del rango que produzca eficacia sin toxicidad requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad de los ingredientes frente a los sitios objetivo.

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

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

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

25 (2') Una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de un trastorno en el tratamiento del cual la activación del receptor alfa-7 juega un papel o está involucrado y/o en el cual la actividad del receptor de alfa-7 está involucrado, especialmente cualquiera uno o más de los trastornos mencionados antes o de aquí en adelante, que comprende un compuesto de la fórmula I, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente o  
30 vehículo farmacéuticamente aceptable.

(3) Un método para el tratamiento de un trastorno, especialmente uno cualquiera o más de los trastornos particulares definidos anteriormente, en un sujeto que requiere tal tratamiento, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 (3') Un método para tratar o prevenir un trastorno en el tratamiento del cual juega un papel importante la activación del receptor de alfa-7 o está involucrada y/o está involucrada la actividad del receptor de alfa-7, que comprende la administración a un mamífero que así lo requiere de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

45 (5) Un método tal como se define anteriormente que comprende la Coadministración, por ejemplo, en forma concomitante o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista de alfa-7 de la fórmula I, y/o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un segundo compuesto farmacéuticamente activo y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, siendo dicho segundo compuesto farmacéuticamente activo y/o sal del mismo especialmente para el uso en el tratamiento de uno o más de los trastornos definidos anteriormente o de aquí  
50 en adelante.

(6) Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista de alfa-7 de la fórmula I y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo siendo dicho compuesto farmacéuticamente activo especialmente para uso o de uso en el tratamiento de una cualquiera o más de los trastornos particulares definidos  
55 anteriormente.

(7) Un producto de acuerdo con el proceso antes descrito, caracterizado por que se usa(-) 1-Aza-biciclo[3,3,1]ñoñan=4 al como material de partida.

60 Los Ejemplos que siguen servirán para ilustrar la invención, sin limitar el alcance de la misma.

Se utilizan las siguientes abreviaturas:

Acote acetato de etilo

a.	acuoso	
DEAD	dietil azodicarboxilato	
DMF	dimetilformamida	
EtOH	etanol	
5	FC	cromatografía instantánea
	HV	alto vacío
	MeOH	MeOH
	RP-HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento en fase reversa
	rt	temperatura ambiente
10	rac.	racemato
	soln.	solución
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano

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

**Ejemplo 1 (método A): Preparación de (rac.)-4-[6-(2-Fluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano**

20 Una solución de (rac.)- 1-Aza-biciclo[3.3.1]nonan-4-ol (1.3 mmol) in DMF (5 ml) se trata con hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 1.3 mmol). Después de 1 hora a temperatura ambiente, se agrega una solución de 3-Cloro-6-(2-fluoro-4-metil-fenil)-piridazina (1 mmol) en DMF (30 ml), y la mezcla de reacción se calienta a 50°C durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la solución en DMF se detiene con solución de NaCl al 10%, se extrae con acetato de etilo (2 x 15 ml), seguida por solución de cloruro de sodio (20 ml). El acetato de etilo se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y evapora hasta sequedad, y el aceite residual purificado por  
25 sobre cromatografía de columna en sílica gel (eluyente: acetato de etilo-metanol-trietilamina (50:10:2) para producir (rac.)-4-[6-(2-Fluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano, en forma de un sólido incoloro. MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 328 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 2 (método B): (rac.)-4-[6-(2,5-Difluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo [3.3.1]nonano**

30 Se agrega trimetilsililamina de potasio (5.25 mmol) a una solución de (rac.)- 1-Aza-biciclo[3.3.1]nonan-4-ol (5.0 mmol) en THF (20 ml) a temperatura ambiente y la solución se agita durante 30 minutos. El alcoholato de potasio resultante se añade lentamente a una solución preenfriada de 3,6-dicloropiridizina (7.5 mmol) en THF (50 ml) y la mezcla resultante se agita durante otros 20 minutos. La solución se deja calentar hasta 0°C y se detiene con salmuera y se extrae con dietiléter. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El aceite de color marrón se purifica mediante cromatografía de columna en sílica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub>, 9:1:0.1) para producir  
35 (rac.)- 4-(6-Cloro-piridazin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano (320 mg).

Se disuelve (Rac.)- 4-(6-Cloro-piridazin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano (1.4 mmol), ácido 2,5-Difluoro-4-metil-fenil-borónico (1.8 mmol) en tolueno (7.3 ml), etanol 1 ml) y una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.3 ml, 2M). la solución se desgasifica con argón en un baño de ultrasonido después de lo cual se agregan Paladio (II) acetato (0.003 mmol) y trifetilfosfina (0.14 mmol). La mezcla resultante se calienta a 100°C durante 1.5 horas después de lo cual el calentamiento se detiene y la suspensión se filtra sobre Hyflo y el filtrado se extrae con acetato de etilo. La Capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El aceite se purifica por cromatografía de columna sílica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:EtOH:NH<sub>3</sub>, 90:5:5:1) para producir el (rac.)-4-[6-(2,5-Difluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo [3.3.1]nonano. MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 346 (MH<sup>+</sup>).

40

**Ejemplo 3**

Los siguientes compuestos se preparan utilizando bien sea el método A o el método B utilizando materiales de partida apropiados:

- 3a) (4S,5S)-4-[6-(2-Fluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 328(MH<sup>+</sup>)
- 5 3b) (4R,5R)-4-[6-(2-Fluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 328(MH<sup>+</sup>)
- 3c) (4SR,5SR)-4-[6-(2,5-Difluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo [3.3.1]nonano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 346 (MH<sup>+</sup>)
- 3d) N-(3-{6-[(4S,5S)-(1-Aza-biciclo[3.3.1]non-4-il)oxi]-piridazin-3-yl}-fenil)-acetamida, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 353(MH<sup>+</sup>)
- 3e) N-(3-{6-[(4R,5R)-(1-Aza-biciclo[3.3.1]non-4-il)oxi]-piridazin-3-yl}-fenil)-acetamida, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 353(MH<sup>+</sup>)
- 10 3f) N-(3-{6-[(4SR,5SR)-(1-Aza-biciclo[3.3.1]non-4-il)oxi]-piridazin-3-yl}-fenil)-acetamida, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 353(MH<sup>+</sup>),  
a: [ columna: Chiralcel OD IMMOB (FA-2359/37) 12Pm; Eluyente: hexano/CHCl<sub>3</sub>/MeOH60:30:10 10.1% TFA; Flujo: 1.5 ml/min., Detector: UV 254nm], pico 1: 15.470 min., pico 2: 20.826 min.
- 3g) (4SR,5SR)-4-[5-(1H-Indol-5-il)-piridin-2-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 334.1 (MH<sup>+</sup>)
- 3h) (4S,5S)-4-[5-(1H-Indol-5-il)-piridin-2-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 334 (MH<sup>+</sup>), m.p.234-238 °C
- 15 3i) (4R,5R)-4-[5-(1H-Indol-5-il)-piridin-2-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano
- 3j) (4SR,5SR)-4-[5-(1H-Indol-5-il)-pirimidin-2-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 335 (MH<sup>+</sup>), m.p.211 °C
- 3k) (4S,5S)-4-[5-(1H-Indol-5-il)-pirimidin-2-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 335 (MH<sup>+</sup>)
- 3l) (4R,5R)-4-[5-(1H-Indol-5-il)-pirimidin-2-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano
- 20 3m) (4SR,5SR)-4-[6-(1H-Indol-5-il)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 335 (MH<sup>+</sup>)
- 3n) (4SR,5SR)-4-[6-(3-Nitro-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 341 (MH<sup>+</sup>)
- 3o) (4SR,5SR)-4-(6-p-Tolil-piridazin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 310 (MH<sup>+</sup>)
- 3p) (4SR,5SR)-4-(6-m-Tolil-piridazin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 310 (MH<sup>+</sup>)
- 3q) (4SR,5SR)-4-(6-Benzo[1,3]dioxol-5-il-piridazin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 340(MH<sup>+</sup>)
- 25 3r) (4SR,5SR)-4-[6-(3,4-Dimetil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 324.5(MH<sup>+</sup>)
- 3s) (4SR,5SR)-4-(6-p-Tolil-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 309 (MH<sup>+</sup>)
- 3t) (4SR,6SR)-4-[6-(3-Fluoro-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 314 (MH<sup>+</sup>)
- 3u) (4SR,5SR)-4-[6-(3,5-Difluoro-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 332(MH<sup>+</sup>)
- 3v) (4SR,5SR)-4-(5-Fenil-[1,3,4]tiadiazol-2-iloxi)-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 302 (MH<sup>+</sup>)
- 30 3w) (4SR,5SR)-5-[6-(1-Aza-biciclo[3.3.1]non-4-iloxi)-piridazin-3-il]-quinolina, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 347 (MH<sup>+</sup>)
- 3x) (4SR,5SR)-4-[6-(3,5-Dimetil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 324(MH<sup>+</sup>)
- 3z) (4SR,5SR)-4-(6-Fenil-piridazin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 296 (MH<sup>+</sup>)
- 3aa) (4SR,5SR)-4-[6-(3,4-Difluoro-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 332(MH<sup>+</sup>)

- 3ab) (4SR,5SR)-4-[6-(3-Trifluorometoxi-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e =380 (MH<sup>+</sup>)
- 3ac) (4SR,5SR)-3-[6-(1-Aza-biciclo[3.3.1]non-4-iloxi)-piridazin-3-il]-benzonnitrilo, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 321 (MH<sup>+</sup>)
- 3ad) (4SR,5SR)-4-[6-(4-Trifluorometoxi-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e =380 (MH<sup>+</sup>)
- 3ae) (4SR,5SR)-4-[6-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano; MS (ES<sup>+</sup>): m/e =328 (MH<sup>+</sup>)
- 5 3af) (4SR,5SR)-4-[6-(2,4-Difluoro-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 332(MH<sup>+</sup>)
- 3ag) (4SR,5SR)-4-[6-(2-Metil-benzotiazol-5-il)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e =367.4 (MH<sup>+</sup>)
- 3ah) (4SR,5SR)-4-[6-(1-Aza-biciclo[3.3.1]non-4-iloxi)-piridazin-3-il]-benzonnitrilo, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 321 (MH<sup>+</sup>)
- 3ai) (4SR,5SR)-4-[6-(4-Fluoro-3-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e =328 (MH<sup>+</sup>)
- 10 3aj) (4SR,5SR)-4-[6-(4-Etil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 324 (MH<sup>+</sup>)
- 3ak) (4SR,5SR)-4-[6-(3-Trifluorometil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e =364 (MH<sup>+</sup>)
- 3al) (4SR,5SR)-4-[6-(4-Trifluorometil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 364(MH<sup>+</sup>)
- 3am) (4SR,5SR)-4-[6-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano, MS (ES<sup>+</sup>):m/e = 432 (MH<sup>+</sup>)
- 15 3an) (4SR,5SR)-4-[6-(5-Metil-tiofen-2-il)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e =316.4 (MH<sup>+</sup>)
- 3ao) (4SR,5SR)-4-[5-(1H-Indol-5-il)-piridin-2-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 334.4 (MH<sup>+</sup>)
- 3ap) (4SR,5SR)-4-[6-(2,3-Dimetil-1H-indol-5-il)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e =363.4 (MH<sup>+</sup>)
- 3aq) (4SR,5SR)-4-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano
- 20 3ar) (4SR,5SR)-4-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-piridin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano
- 3as) (4SR,5SR)-4-(6-Benzo[1,3]dioxol-5-il-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano
- 3at) (4SR,5SR)-4-[5-(2-Fluoro-4-metil-fenil)-pirimidin-2-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano
- 3au) (4SR,5SR)-4-[5-(2-Fluoro-4-metil-fenil)-piridin-2-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano
- 3av) (4SR,5SR)-4-[6-(2-Fluoro-4-metil-fenil)-piridin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano
- 25 3aw) (4SR,5SR)-4-(5-p-Tolil-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano
- 3ay) (4SR,5SR)-4-(5-p-Tolil-piridin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano
- 3az) (4SR,5SR)-4-[5-(5-Metil-tiofen-2-il)-pirimidin-2-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano
- 3ba) (4SR,5SR)-4-[5-(5-Metil-tiofen-2-il)-piridin-2-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano
- 3bb) (4SR,5SR)-4-[6-(5-Metil-tiofen-2-il)-piridin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano
- 30 3bc) (4SR,5SR)-(1-Aza-biciclo[3.3.1]non-4-il)-(6-p-tolil-piridin-3-il)-amina, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 308 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 4: Cápsulas suaves**

Se preparan como siguen 5000 cápsulas de gelatina suave, comprendiendo cada una como ingrediente activo 0.05 g de uno de los compuestos de fórmula I mencionados en los Ejemplos precedentes:

## 5 Composición

Ingrediente activo 250 g

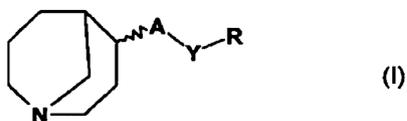
Lauroglicol 2 litros

10

Proceso de preparación: el ingrediente activo pulverizado se suspende en Lauroglicol® (propilen glicol laurato, Gattefosse S.A., Saint Priest, Francia) y se tritura en un pulverizador húmedo para producir un tamaño de partícula de aproximadamente 1 a 3  $\mu\text{m}$ . se introducen porciones de 0.419 g de la mezcla en cápsulas de gelatina suave utilizando una máquina llenadora de cápsulas.

REIVINDICACIONES

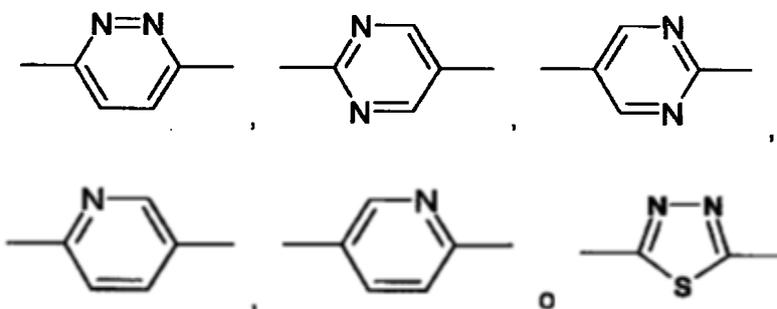
1. Un compuesto de la fórmula I



donde

5 A representa O o N(R<sup>1</sup>);

Y representa un grupo de fórmula



10

donde el enlace izquierdo está enlazado al grupo A y el enlace derecho está enlazado al grupo R;

R representa

un C5-C10arilo, el cual es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de amino, C1-C4alquil amino, di(C1-C4alquil)- amino, C3-C5cicloalquil amino, di(C3-C5)cicloalquil amino, NC1-C4alquil-N-C3- C5cicloalquil amino, halógeno, C1-C4alquilo, C4-C6cicloalquilo, hidroxilo, C1-C4alcoxi, C3-C5cicloalquiloxi, C1-C4alcoxi C1-C4alcoxi, di(C1-C4alquil)-amino C1-C4alcoxi, carbamoilo, N-C1-C4alkylcarbamoilo, N,N-di(C1-C4alquil)-carbamoilo, nitro, ciano, carboxi, C1-C4alcoxi carbonilo, C1-C4alcanoilo, C1-C4alcanoiloxi, benzoilo, amidino, guanidino, ureido, mercapto, C1-C4alquiltio, piridilo, fenilo, fenoxi, C1-C4alcoxi fenilo, feniltio, fenil-C1-C4alquiltio, C1-C4alquilsulfonilo, fenilsulfonilo, C1-C4alquilfenilsulfonilo, C1-C4alquenilo, C1-C4alcanoilo, C1-C4alquilen dioxo enlazado a los átomos de C adyacentes del anillo, y C1-C4alquilo, el cual está sustituido por halógeno, hidroxilo, C1-C4alcoxi, nitro, ciano, carboxi, C1-C4alcoxi carbonilo, C1-C4alcanoilo o C1-C4alcanoiloxi; a hetero-C5-C10arilo, el cual es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes del grupo consistente de amino, C1-C4alquil amino, di(C1-C4alquil)-amino, C3-C5cicloalquil amino, di(C3-C5)cicloalquil amino, N-C1- C4alquil-N-C3-C5cicloalquil amino, halógeno, C1-C4alquilo, C4-C6cicloalquilo, hidroxilo, C1-C4alcoxi, C3-C5cicloalquiloxi, C1-C4alcoxi C1-C4alcoxi, di(C1-C4alquil)-amino C1-C4alcoxi, carbamoilo, N-C1-C4alkylcarbamoilo, N,N-di(C1-C4alquil)-carbamoilo, nitro, ciano, carboxi, C1-C4alcoxi carbonilo, C1-C4alcanoilo, C1-C4alcanoiloxi, benzoilo, amidino, guanidino, ureido, mercapto, C1-C4alquiltio, piridilo, fenilo, fenoxi, C1-C4alcoxi fenilo, feniltio, fenil-C1-C4alquiltio, C1- C4alquilsulfonilo, fenilsulfonilo, C1-C4alquilfenilsulfonilo, C1-C4alquenilo, C1- C4alcanoilo, C1-C4alquilen dioxo enlazado a los átomos de C adyacentes del anillo, y C1- C4alquilo, el cual está sustituido por halógeno, hidroxilo, C1-C4alcoxi, nitro, ciano, carboxi, C1-C4alcoxi carbonilo, C1-C4alcanoilo o C1-C4alcanoiloxi;

un grupo N(R<sup>1</sup>)(R<sup>4</sup>), o

un grupo N(R<sup>2</sup>)(CHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>);

R<sup>1</sup> representa hidrógeno, C1-C4alquilo, o CF<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> representa hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilo, o CF<sub>3</sub>;

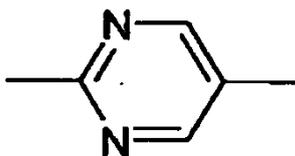
35 R<sup>3</sup> representa hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilo, o CF<sub>3</sub>;

5 R<sup>4</sup> representa un C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>arilo, el cual es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil amino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)- amino, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>cicloalquil amino, di(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)cicloalquil amino, NC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil-N-C<sub>3</sub>- C<sub>5</sub>cicloalquil amino, halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilo, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>cicloalquilo, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>cicloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi, di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-amino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi, carbamoilo, N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylcarbamoilo, N,N-di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-carbamoilo, nitro, ciano, carboxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi carbonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcanoilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcanoiloxi, benzoilo, amidino, guanidino, ureido, mercapto, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquiltio, piridilo, fenilo, fenoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi fenilo, feniltio, fenil-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquiltio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilsulfonilo, fenilsulfonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilfenilsulfonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquenilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcanoilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilen dioxo enlazado a los átomos de C adyacentes del anillo, y C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilo, el cual está sustituido por halógeno, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi, nitro, ciano, carboxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi carbonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcanoilo o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcanoiloxi; o un

10 C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>heteroarilo, el cual es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil amino, di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-amino, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>cicloalquil amino, di(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)cicloalquil amino, N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil-N-C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>cicloalquil amino, halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilo, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>cicloalquilo, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>cicloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi, di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-amino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi, carbamoilo, N-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylcarbamoilo, N,N-di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquil)-carbamoilo, nitro, ciano, carboxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi carbonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcanoilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcanoiloxi, benzoilo, amidino, guanidino, ureido, mercapto, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquiltio, piridilo, fenilo, fenoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi fenilo, feniltio, fenil-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquiltio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilsulfonilo, fenilsulfonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilfenilsulfonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquenilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcanoilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilen dioxo enlazado a los átomos de C adyacentes del anillo, y C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alquilo, el cual está sustituido por halógeno, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi, nitro, ciano, carboxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcoxi carbonilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcanoilo o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alcanoiloxi; en forma de base libre o de sal de adición ácida.

20 2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, donde A representa oxígeno

3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, donde Y representa un grupo de fórmula



4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es seleccionado del grupo consistente de

25 (4SR,5SR)-4-[5-(1H-Indol-5-il)-pirimidin-2-iloxi]-1-aza-bicyclo[3.3.1]nonano,

(4S,5S)-4-[5-(1H-Indol-5-il)-pirimidin-2-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano;

(4R,5R)-4-[5-(1H-Indol-5-il)-pirimidin-2-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano,

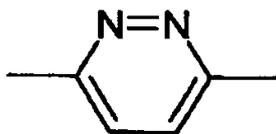
(4SR,5SR)-4-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano,

(4SR,5SR)-4-[5-(2-Fluoro-4-metil-fenil)-pirimidin-2-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano,

30 (4SR,5SR)-d-(5-p-Tolil-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano, y

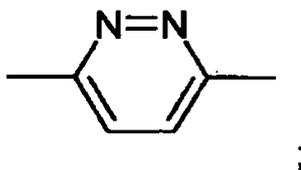
(4SR, 5SR)-4-[5-(5-Metil-tiofen-2-il)-pirimidin-2-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano.

5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, donde Y representa un grupo de fórmula



6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, donde R representa hetero-C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>arilo, el cual es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados los sustituyentes del grupo consistente de halógeno; C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alcoxi; CN o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alquilo el cual es no sustituido o sustituido por halógeno.

7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, donde Y representa un grupo de fórmula



5

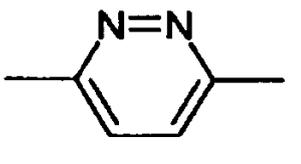
y

R representa hetero-C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>arilo, el cual es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados los sustituyentes del grupo consistente de halógeno; C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alcoxi; CN o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alquilo el cual es no sustituido o sustituido por halógeno.

10 8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, donde

A representa 0;

Y representa un grupo de fórmula



y

15 R representa hetero-C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>arilo, el cual es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes, seleccionados los sustituyentes del grupo consistente de halógeno; C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alcoxi; CN o C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alquilo el cual es no sustituido o sustituido por halógeno.

9. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es seleccionado del grupo consistente de

20 (4S,5S)-4-[6-(2-Fluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano,

(4R,5R)-4-[6-(2-Fluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano,

(4SR,5SR)-4-[6-(2,5-Difluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo [3.3.1]nonano,

(4SR,5SR)-4-[6-(1H-Indol-5-il)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano,

(4SR,5SR)-4-(6-p-Tolil-piridazin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano,

25 (4SR,5SR)-4-(6-m-Tolil-piridazin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano,

(4SR,5SR)-4-(6-Fenil-piridazin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano, y

(4SR,5SR)-4-[6-(2,3-Dimetil-1H-indol-5-il)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano.

10. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es seleccionado del grupo consistente de

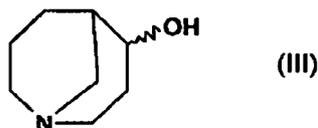
30 (4SR,5SR)-4-[5-(1H-Indol-5-il)-piridin-2-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano,

- (4S,5S)-4-[5-(1H-Indol-5-il)-piridin-2-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano,  
 (4R,5R)-4-[5-(1H-Indol-5-il)-piridin-2-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano,  
 (4SR,5SR)-4-(6-p-Tolil-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano,  
 (4SR,5SR)-4-[5-(2-Fluoro-4-methyl-fenil)-piridin-2-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano,  
 5 (4SR,5SR)-4-[6-(2-Fluoro-4-metil-fenil)-piridin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano,  
 (4SR,5SR)-4-(5-p-Tolil-piridin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano,  
 (4SR,5SR)-4-[5-(5-Metil-tiofen-2-il)-piridin-2-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano, y  
 (4SR,5SR)-4-[6-(5-Metil-tiofen-2-il)-piridin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano.

- 10 11. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I tal como se define en la reivindicación 1, o una sal del mismo, que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II



- 15 donde Y y R son como se define en la reivindicación 1 y Z es un grupo saliente con un compuesto de la fórmula III



Y recuperar el compuesto así obtenido de fórmula I en forma de base libre o en forma de sal de adición ácida.

- 20 12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en forma de base libre o una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable, para uso como farmacéutico.
13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en forma de la base libre o sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable, para uso en la prevención y tratamiento de trastornos psicóticos y neurodegenerativos.
- 25 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en forma de base libre o de una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable, en asociación con un vehículo o diluyente farmacéutico.
- 30 15. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en forma de base libre de una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable, para la manufactura de un medicamento para la prevención y tratamiento de trastornos psicóticos y neurodegenerativos.
- 35 16. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en forma de base libre o de sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición en la Cual juega un papel o está implicada la activación de  $\alpha 7$  nAChR.
- 40 17. Una Combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un segundo compuesto farmacéuticamente activo y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.