



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 141**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/08** (2006.01)

**C07D 519/00** (2006.01)

**A61K 31/416** (2006.01)

**A61K 31/551** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05717375 .9**

96 Fecha de presentación : **07.01.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1709052**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.10.2006**

54

Título: **Derivados de 1,4-diazabicyclo[3.2.1]octanocarboxamida, su preparación y su aplicación en terapéutica.**

30

Prioridad: **16.01.2004 FR 04 00390**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**23.09.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**23.09.2011**

73

Titular/es: **SANOFI**  
**174, avenue de France**  
**75013 Paris, FR**

72

Inventor/es: **Galli, Frédéric;**  
**Leclerc, Odile y**  
**Lothead, Alistair**

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 365 141 T3

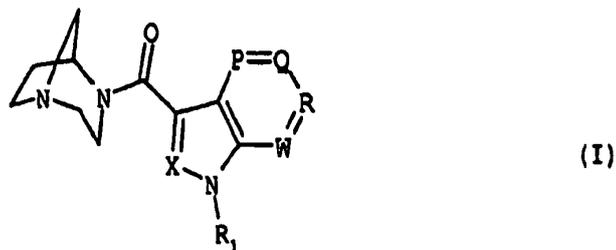
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 1,4-diazabicyclo[3,2,1]octanocarboxamida, su preparación y su aplicación en terapéutica.

La presente invención tiene como objetivo compuestos, ligandos de los receptores nicotínicos. El documento WO01/92261 describe derivados de 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonanobenzoxazol, -benzotiazol y -bencimidazol como inhibidores de los receptores nicotínicos. Los compuestos según la invención son útiles en el tratamiento o la prevención de los trastornos asociados a una disfunción de los receptores nicotínicos.

Los compuestos de la invención responden a la fórmula general (I):



en la que:

- 10 X representa un átomo de nitrógeno o un grupo de fórmula general C-R<sub>2</sub>,
- P, Q, R y W representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de nitrógeno o un grupo de fórmula general C-R<sub>3</sub>,
- R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- R<sub>2</sub> representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),
- 15 R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitro, amino, trifluorometilo, ciano, o de fórmula general -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -NR<sub>4</sub>C(=O)R<sub>5</sub>, -NR<sub>4</sub>C(=O)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>4</sub>C(=O)OR<sub>5</sub>, NR<sub>4</sub>S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -OR<sub>5</sub>, -OC(=O)R<sub>5</sub>, -OC(=O)OR<sub>5</sub>, -OC(=O)ONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -OC(=O)SR<sub>5</sub>, -C(=O)OR<sub>5</sub>, C(=O)R<sub>5</sub>, -C(=O)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, SR<sub>5</sub>, -S(=O)R<sub>5</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>6</sub>, o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitro, amino, trifluorometilo, ciano, o de fórmula general -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -NR<sub>4</sub>C(=O)R<sub>5</sub>, -NR<sub>4</sub>C(=O)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>4</sub>C(=O)OR<sub>5</sub>, NR<sub>4</sub>S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -OR<sub>5</sub>, -OC(=O)R<sub>5</sub>, -OC(=O)OR<sub>5</sub>, -OC(=O)ONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -OC(=O)SR<sub>5</sub>, -C(=O)OR<sub>5</sub>, -C(=O)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, SR<sub>5</sub>, -S(=O)R<sub>5</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>6</sub>,
- 20 o R<sub>3</sub> representa un grupo elegido entre los ciclos imidazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazol, pirazina, triazol, quinoleína, isoquinoleína, tetrazol, furano, tiofeno, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, pirrol, tetrahydroquinoleína,
- 25 tetrahydroisoquinoleína, indol, bencimidazol, benzofurano, dihydrobenzofurano, cinnolina, indazol, ftalazina, triazina, isoindol, oxadiazol, tiadiazol, furazano, benzofurazano, benzotiofeno,
- dihydrobenzotiofeno, benzotriazol, benzotiazol, benzisotiazol, benzoxazol, bencisoxazol, quinazolina, quinoxalina, naftiridina, dihydroquinoleína, dihydroisoquinoleína, furopiridina, dihydrofuropiridina, pirrolopiridina, tienopiridina, dihydrotienopiridina, imidazopiridina, pirazolopiridina, oxazolopiridina, isoxazolopiridina, isoxazolopiridina, tiazolopiridina, isotiazolopiridina, pirrolopirimidina, fuopirimidina, dihydrofuopirimidina, tienopirimidina,
- 30 dihydrotienopirimidina, imidazopirimidina,
- pirazolopirimidina, oxazolopirimidina, isoxazolopirimidina, thiazolopirimidina, isothiazolopirimidina, fuopirazina, dihydrofuopirazina, pirrolopirazina, tienopirazina, dihydrotienopirazina, imidazopirazina, pirazolopirazina, oxazolopirazina, isoxazolopirazina, tiazolopirazina, isotiazolopirazina, fuopiridazina, dihydrofuopiridazina, pirrolopiridazina, tienopiridazina, dihydrotienopiridazina, imidazopiridazina, pirazolopiridazina, oxazolopiridazina, isoxazolopiridazina, tiazolopiridazina o isotiazolopiridazina,
- 35 R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de halógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado o alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, o un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), cicloalquenilo (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>) o fenilo,
- 40 pudiendo los grupos de fórmulas generales NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> y NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> formar con el átomo de nitrógeno que les soporta, un grupo elegido entre los grupos aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, azepinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolinilo, indolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, 3H-indolilo, quinuclidinilo y quinolizininilo.

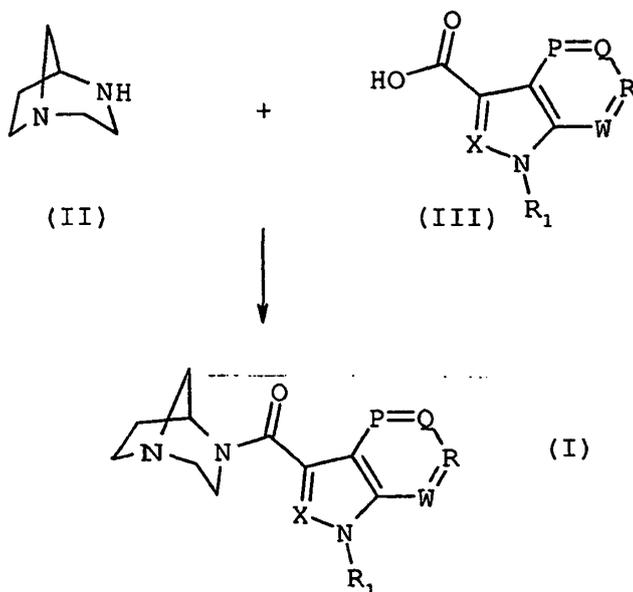
Los compuestos de la invención pueden existir en el estado de bases, de sales de adición a ácidos, de hidratos o de solvatos.

5 Como los ciclos de diazabicyclooctano comprenden un átomo de carbono asimétrico, los compuestos de la invención pueden existir en el estado de enantiómeros puros o de mezclas de enantiómeros. Los enantiómeros se pueden separar por métodos conocidos por el profesional, tales como separación por cristalización fraccionada de sales diastereoisómeras de ácidos quirales o separación por cromatografía sobre soporte quiral.

Según la invención, los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar por un procedimiento ilustrado por el siguiente esquema 1.

10 Se hace reaccionar el 1,4-diazabicyclo[3.2.1]octano de fórmula (II) con un compuesto de fórmula general (III) en la que X, P, Q, R, W y R<sub>1</sub> son tales como se han definido anteriormente, en presencia de un agente de acoplamiento tal como, por ejemplo, el N,N'-carbonildiimidazol, en un disolvente tal como la dimetilformamida. La función ácido carboxílico presente en el compuesto de fórmula general (III) también se puede transformar, en una etapa previa, en una función cloruro de ácido, para reaccionar con el 1,4-diazabicyclo[3.2.1]octano en un disolvente tal como el dicloroetano.

Esquema 1



15 Alternativamente, los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar por un procedimiento ilustrado en el siguiente esquema 2.

20 Se hace reaccionar el 1,4-diazabicyclo[3.2.1]octano de fórmula (II) con un compuesto de fórmula general (IV), en la que X, P, Q, R, W y R<sub>1</sub>, son tales como se han definido anteriormente y Z representa un átomo de bromo o de yodo, en presencia de monóxido de carbono y un catalizador de paladio tal como, por ejemplo, el bis(trifenilfosfino)-dicloropaladio, y de una base tal como, por ejemplo, la trietilamina, en un disolvente tal como, por ejemplo, la dimetilformamida.



saturada de cloruro de amonio y se extrae la fase acuosa con cloroformo. Se secan las fases orgánicas, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyéndose con una mezcla 90/10/1 de cloroformo, metanol y amoniaco.

5 Se obtienen así 0,2 g de producto que se disuelven en 1 ml de alcohol isopropílico para añadir después 0,13 ml de una disolución 5N de ácido clorhídrico en alcohol isopropílico.

Se recogen los cristales obtenidos (0,076 g) por filtración y se secan a presión reducida.

Punto de fusión: 285-286°C.

### **Ejemplo 3 (compuesto n.º 1)**

#### **Hidrobromuro de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-4-ilcarbonil)-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b] piridina 2:1.**

10 Por analogía con el ejemplo 2 se hacen reaccionar 0,7 g (3,3 mmoles) de 3-bromo-6-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina con 1,1 g (9,9 moles) de 1,4-diazabicyclo[3.2.1]octano en presencia de 0,35 g (0,5 mmoles) de bis(trifenilfosfino)dicloro-paladio y 2,3 ml de trietilamina en 10 ml de dimetilformamida en las condiciones descritas para el ejemplo 1, y se obtienen 0,21 g de producto, que se disuelven en 20 ml de acetona para añadir después 0,27 ml de una disolución 5,7N de ácido bromhídrico en ácido acético. Se recogen los cristales de dihidrobromuro por  
15 filtración y se secan a vacío.

Punto de fusión: 290-291°C.

### **Ejemplo 4 (Compuesto N.º 4)**

#### **Hidrobromuro de 3-(1,4-diazabicyclo[3.2.1]oct-4-ilcarbonil)-5-fluoro-1-H-indazol 2:1.**

20 Por analogía con el ejemplo 2 se hacen reaccionar 0,23 g (0,88 mmoles) de 3-yodo-5-fluoro-1H-indazol con 0,25 g (2,19 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[3.2.1]octano en presencia de 0,092 g (0,13 mmoles) de bis (trifenilfosfino)dicloro paladio y 0,3 ml de trietilamina en 1 ml de dimetilformamida en las condiciones descritas para el ejemplo 2. Se obtienen 0,136 g de producto que se disuelve en 20 ml de acetona, y se añaden 0,18 ml de una disolución 5,7N de ácido bromhídrico en ácido acético. Se recogen los cristales de dihidrobromuro por filtración y se secan a vacío.

Punto de fusión: 283-284°C.

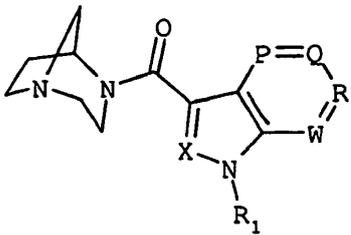
25 La tabla siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos de la invención.

En la columna "Q", "Me" designa un grupo metilo y "Ms" designa un grupo metanosulfonilo.

En la columna "Est.", "(+/-)" designa un racemato, "(+)" y "(-)" designan los enantiómeros dextrógiro y levógiro, respectivamente.

30 En la columna "Sal", "-" designa un compuesto en el estado de base, "HBr" designa un hidrobromuro, "HCl" designa un hidrocloreuro y "ox." designa un oxalato, o etanodioato.

Tabla

									
Nº	X	P	Q	R	W	R <sub>1</sub>	Est.	Sal	F (°C)
1	N	CH	CH	C-CH <sub>3</sub>	N	H	(+/-)	HBr	290-291
2	N	CH	CH	CH	CH	H	(+/-)	HCl	286-287
3	N	CH	CH	C-Cl	CH	H	(+/-)	HBr	285-286
4	N	CH	C-F	CH	CH	H	(+/-)	HBr	283-284
5	N	CH	CH	C-CH <sub>3</sub>	CH	H	(+/-)	HBr	299-300
6	N	CH	C-OMs	CH	CH	H	(+/-)	ox.	272-273
7	N	CH	C-Cl	CH	CH	H	(+/-)	-	240-241
8	N	CH	C-OMe	CH	CH	H	(+/-)	-	168-170
9	N	CH	CH	CH	N	H	(+/-)	Ox.	210-211
10	N	CH	CH	C-CH <sub>3</sub>	N	H	$[\alpha]_D^{20} = -73,9$ (c) = 0,8 MeOH	HCl	327-329
11	N	CH	CH	C-CH <sub>3</sub>	N	H	$[\alpha]_D^{20} = +70,2$ (c=1 MeOH)	HCl	328-330

Los compuestos de la invención han sido objeto de ensayos farmacológicos que han demostrado su interés como sustancias activas de medicamentos.

5 Así se ha estudiado en relación con su afinidad por los receptores nicotínicos que contienen la subunidad  $\alpha_4\beta_2$  según los métodos descritos por Anderson y Arneric en Eur. J. Pharmacol. 1994, 253, 261 y por Hall et coll. en Brain Res. 1993, 600, 127.

10 Se decapitan ratas macho Sprague Dawley de 150 a 200 g y se extrae rápidamente la totalidad del cerebro, se homogeneiza en 15 volúmenes de una disolución de sacarosa 0,32 M a 4°C y seguidamente se centrifuga a 1000 G durante 10 min. Se elimina el precipitado y se centrifuga el sobrenadante a 20.000 G durante 20 min a 4°C. Se recupera el precipitado y se homogeneiza mediante un triturador Polytron<sup>TM</sup> en 15 volúmenes de agua bidestilada a 4°C, centrifugándose a continuación a 8000 G durante 20 min. Se elimina el sedimento y se centrifuga el sobrenadante y la capa leucoplaquetaria (*buffy coat*) a 40000 G durante 20 min, se recupera el sedimento, se vuelve a poner en suspensión en 15 ml de agua bidestilada y se centrifuga todavía una vez a 40000 G antes de conservarlo a -80C.

15 El día del experimento se descongela lentamente el tejido y se pone en suspensión en 3 volúmenes de tampón. Se incuban 150  $\mu$ L de esta suspensión membranaria a una temperatura de 4°C durante 120 min en presencia de 100  $\mu$ L de [<sup>3</sup>H]-citisina 1 nM en un volumen final de 500  $\mu$ L de tampón, en presencia o en ausencia de compuesto a ensayar. Se detiene la reacción por filtración sobre filtros Whatman GF/BTM previamente tratados con poli(etilenimina), se lavan los filtros dos veces con 5 mL de tampón a 4°C, y se mide la radioactividad retenida en el filtro por centelleografía líquida. Se determina la unión no específica en presencia de (-)-nicotina a 10 $\mu$ M; la unión no específica representa el 75 a 85% de la unión total recuperada en el filtro. Para cada concentración de compuesto estudiado se determina el porcentaje de inhibición de la unión específica de [<sup>3</sup>H]-citisina, y a continuación se calcula la CI<sub>50</sub>, concentración de compuesto que inhibe el 50% de la unión específica.

20

Las  $CI_{50}$  de los compuestos de la invención más afines se sitúan entre 1 y 10  $\mu M$ .

Los compuestos de la invención se han estudiado también en relación con su afinidad por los receptores nicotínicos que contienen la subunidad  $\alpha_7$ , según los métodos descritos por Mark y Collins en J. Pharmacol. Exp. Ther. 1982, 22, 564 y por Marks et coll. en Mol. Pharmacol. 1986, 30, 427. Se decapitan ratas macho OFA de 150 a 200 g, se extrae rápidamente la totalidad del cerebro, se homogeneiza mediante un triturador Polytron<sup>TM</sup> en 15 volúmenes de una disolución de sacarosa 0,32 M a 4°C y seguidamente se centrifuga a 1000 G durante 10 min. Se elimina el precipitado y se centrifuga el sobrenadante a 8.000 G durante 20 min a 4°C. Se recupera el precipitado y se homogeneiza mediante un triturador Polytron<sup>TM</sup> en 15 volúmenes de agua bidestilada a 4°C, centrifugándose a continuación a 8000 G durante 20 min. Se elimina el precipitado y se centrifuga el sobrenadante y la capa leucoplaquetaria ("buffy coat") a 40.000 G durante 20 min. Se recupera el sedimento, se vuelve a poner en suspensión con 15 volúmenes de agua bidestilada a 4°C y se centrifuga todavía una vez más a 40.000 G durante 20 min antes de conservarlo a -80°C.

El día del experimento se descongela lentamente el tejido y se pone en suspensión en 5 volúmenes de tampón. Se preincuban 150  $\mu l$  de esta suspensión de membrana a 37°C durante 30 min, en oscuridad, en presencia o ausencia del compuesto que se va a ensayar. Luego las membranas se incuban durante 60 min a 37°C, en oscuridad, en presencia de 50  $\mu l$  de [<sup>3</sup>H]- $\alpha$ -bungarotoxina 1nM en un volumen final de 250  $\mu l$  de tampón HEPES 20mM, polietilenimina 0,05%. Se detiene la reacción por filtración sobre filtros Whatman GF/C<sup>TM</sup> previamente tratados durante 3 h con poli(etilenimina) al 0,05%. Se lavan los filtros dos veces con 5 ml de tampón a 4°C y se mide la radioactividad retenida sobre cada filtro por gammagrafía líquida. Se determina la unión no específica en presencia de  $\alpha$ -bungarotoxina 1 $\mu M$  final; la unión no específica representa aproximadamente el 60 % de la unión total recuperada en el filtro. Para cada concentración de compuesto estudiado se determina el porcentaje de inhibición de la unión específica de [<sup>3</sup>H]- $\alpha$ -bungarotoxina, y luego se calcula la  $CI_{50}$ , concentración de compuesto que inhibe el 50% de la unión específica.

Las  $CI_{50}$  de los compuestos de la invención más afines se sitúan entre 0,010 y 0,10  $\mu M$ .

Las  $CI_{50}$  de algunos compuestos específicos se indican en la siguiente tabla.

Compuesto N°	$CI_{50} \alpha_7 \mu M$	$CI_{50} \alpha_4\beta_2$
1	0,056	>10
4	0,055	-
7	0,224	-

Los resultados anteriores muestran que los compuestos de la invención son ligandos selectivos para las subunidades  $\alpha_7$  del receptor nicotínico.

Los resultados de los diferentes ensayos sugieren la utilización de los compuestos en el tratamiento o la prevención de los trastornos ligados a una disfunción de los receptores nicotínicos, principalmente a nivel del sistema nervioso central.

Estos trastornos comprenden alteraciones cognitivas, más específicamente mnésicas, pero también de atención, ligadas a la enfermedad de Alzheimer, al envejecimiento patológico (Age Associated Memory Impairment, AAMI), al síndrome Parkinsoniano, a la trisomía 21 (Síndrome de Down), al síndrome alcohólico de Korsakoff y a las demencias vasculares (*multi-infarct dementia*, MDI).

Los compuestos de la invención podrían ser útiles igualmente en el tratamiento de los trastornos motores observados en la enfermedad de Parkinson o en otras enfermedades neurológicas tales como la corea de Huntington, el síndrome de Tourette, la disquinesia tardía y la hiperquinesia.

Los compuestos de la invención pueden constituir igualmente un tratamiento curativo o sintomático de los accidentes vasculares cerebrales y de los episodios hipóxicos cerebrales. Los compuestos de la invención pueden utilizarse en el caso de patologías psiquiátricas : esquizofrenia, depresión, ansiedad, ataques de pánico, comportamientos compulsivos y obsesivos.

También pueden prevenir los síntomas debidos a la abstinencia del tabaco, del alcohol y de las diferentes sustancias que inducen una dependencia, tales como la cocaína, LSD, cannabis o benzodiazepinas.

Por otra parte los compuestos de la invención también se pueden utilizar para el tratamiento de la isquemia de los miembros inferiores, arteritis obliterante de los miembros inferiores (PAD: peripheral arterial disease), isquemia cardiaca (angor stable), infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, déficit de cicatrización cutánea de los pacientes diabéticos, úlceras varicosas de la insuficiencia venosa.

Para cada una de las patologías anteriormente citadas, el tratamiento se puede hacer con el agente nicotínico solo y/o en asociación con los medicamentos de referencia indicados en la patología.

5 Por estas razones, la presente invención tiene también como objetivo composiciones farmacéuticas que contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, en el estado de base, de sal o de solvato farmacéuticamente aceptable, y en mezcla, eventualmente, con excipientes convenientes.

Dichos excipientes se escogen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado.

Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden destinarse, por tanto, a la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, intratraqueal, intranasal, transdérmica, rectal e intraocular.

10 Las formas unitarias de administración pueden ser, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, soluciones o suspensiones orales o inyectables, parches transdérmicos ("patch") y supositorios. Para la administración tópica se pueden preparar pomadas, lociones y colirios.

Dichas formas unitarias se dosifican para permitir una administración diaria de 0,01 a 20 mg de principio activo por kg de peso corporal, según la forma galénica.

15 Para preparar comprimidos, se añaden al principio activo, micronizado o no, un vehículo farmacéutico, que puede estar compuesto por diluyentes como, por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o almidón, y por adyuvantes de formulación, como aglutinantes (poli(vinilpirrolidona), hidroxipropil metil celulosa, etc), agentes fluidificantes, tales como sílice, lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, tribehenato de glicerol y estearilfumarato de sodio. Se pueden añadir también agentes humectantes o tensioactivos, tales como laurilsulfato de sodio.

20

Las técnicas de realización pueden ser las de compresión directa, granulación seca, granulación húmeda o fusión en caliente.

25 Los comprimidos pueden ser sin revestimiento, en forma de grageas, por ejemplo, mediante el uso de sacarosa, o revestidos con diversos polímeros u otros materiales apropiados. Pueden concebirse para permitir una liberación rápida, retardada o prolongada del principio activo, gracias a matrices poliméricas o a polímeros específicos utilizados en el revestimiento.

Para preparar cápsulas, se mezcla el principio activo con vehículos farmacéuticos secos (mezcla simple, granulación seca o húmeda, o bien, fusión en caliente), líquidos o semi-sólidos.

30 Las cápsulas pueden ser duras o blandas, revestidas o no, de manera que tengan una actividad rápida, prolongada o retardada (por ejemplo para una forma entérica).

Una composición en forma de jarabe, de elixir o para la administración en forma de gotas puede contener el principio activo conjuntamente con un edulcorante, preferentemente acalórico, metilparabén o propilparabén como antiséptico, un agente saborizante y un colorante.

35 Los polvos y granulados dispersables en agua pueden contener el principio activo mezclado con agentes de dispersión o agentes humectantes, con agentes dispersantes, tales como poli(vinilpirrolidona), e igualmente con edulcorantes y agentes correctores del sabor.

Para la administración rectal, se recurre a supositorios preparados con aglutinantes que funden a la temperatura rectal, por ejemplo, manteca de cacao o poli(etilenglicoles).

40 Para una administración parenteral, se utilizan suspensiones acuosas, disoluciones salinas isotónicas o disoluciones estériles inyectables que contienen agentes de dispersión y/o humectantes farmacológicamente compatibles, por ejemplo, propilenglicol o butilenglicol.

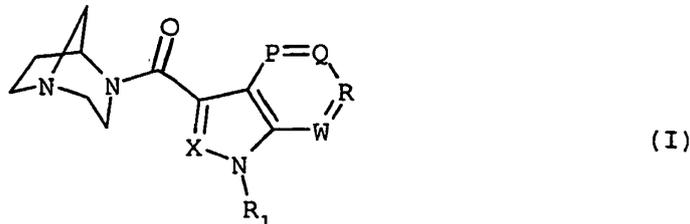
El principio activo puede formularse igualmente en forma de microcápsulas, opcionalmente con uno o varios soportes o aditivos, o bien, con una matriz polimérica o con una ciclodextrina (parches transdérmicos, formas de liberación prolongada).

45 Las composiciones tópicas según la invención comprenden un medio compatible con la piel. Dichas composiciones tópicas se pueden presentar principalmente en forma de soluciones acuosas, alcohólicas o hidroalcohólicas, de geles, de emulsiones agua-en-aceite o aceite-en-agua que tienen el aspecto de una crema o de un gel, de microemulsiones, de aerosoles, o también en forma de dispersiones vesiculares que contienen lípidos iónicos y/o no iónicos. Estas formas galénicas se preparan según los métodos habituales de los campos considerados.

50 Finalmente, las composiciones farmacéuticas según la invención pueden contener, además de un compuesto de fórmula general (I), otros principios activos que pueden ser útiles en el tratamiento de los trastornos y enfermedades indicados anteriormente.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto, en el estado de enantiómero puro o de mezcla de enantiómeros, que responde a la fórmula general (I)



5 en la que

X representa un átomo de nitrógeno o un grupo de fórmula general C-R<sub>2</sub>,

P, Q, R y W representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de nitrógeno o un grupo de fórmula general C-R<sub>3</sub>,

R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

10 R<sub>2</sub> representa un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),

R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitro, amino, trifluorometilo, ciano, o de fórmula general -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -NR<sub>4</sub>C (=O)R<sub>5</sub>, -NR<sub>4</sub>C (=O)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>4</sub>C (=O)OR<sub>5</sub>, NR<sub>4</sub>S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -OR<sub>5</sub>, -OC(=O)R<sub>5</sub>, -OC(=O)OR<sub>5</sub>, -OC(=O)ONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -OC(=O)SR<sub>5</sub>, -C(=O)OR<sub>5</sub>, -C(=O)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, SR<sub>5</sub>, -S(=O)R<sub>5</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>6</sub>, o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitro, amino, trifluorometilo, ciano, o de fórmula general -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -NR<sub>4</sub>C(=O)R<sub>5</sub>, -NR<sub>9</sub>C(=O)NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>4</sub>C(=O)OR<sub>5</sub>,

15 NR<sub>4</sub>S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -OR<sub>5</sub>, -OC(=O)R<sub>5</sub>, -OC(=O)OR<sub>5</sub>, -OC(=O)ONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -OC(=O)SR<sub>5</sub>, -C(=O)OR<sub>5</sub>, -C(=O)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, SR<sub>5</sub>, -S(=O)R<sub>5</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>6</sub>,

20 o bien R<sub>3</sub> representa un grupo elegido entre los ciclos imidazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazol, pirazina, triazol, quinoleína, isoquinoleína, tetrazol,

25 furano, tiofeno, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, pirrol, tetrahydroquinoleína, tetrahydroisoquinoleína, indol, bencimidazol, benzofurano, dihydrobenzofurano, quinolina, indazol, ftalazina, triazina, isoindol, oxadiazol, tiadiazol, furazano, benzofurazano, benzotiofeno, dihydrobenzotiofeno, benzotriazol, benzotiazol, benzoisotiazol, benzoxazol, benzoisoxazol, quinazolina, quinoxalina, naftiridina, dihydroquinoleína, dihydroisoquinoleína, furopiridina, dihydrofuropiridina, pirrolopiridina, tienopiridina, dihydrotienopiridina, imidazopiridina, pirazolopiridina, oxazolopiridina, isoxazolopiridina, isoxazolopiridina, tiazolopiridina, isotiazolopiridina, pirrolopirimidina, furopirimidina, dihydrofuropirimidina, tienopirimidina, dihydrotienopirimidina, imidazopirimidina, pirazolopirimidina, oxazolopirimidina, isoxazolopirimidina, tiazolopirimidina, isotiazolopirimidina, furopirazina, dihydrofuropirazina, pirrolopirazina, tienopirazina, dihydrotienopirazina, imidazopirazina, pirazolopirazina, oxazolopirazina, isoxazolopirazina, tiazolopirazina, isotiazolopirazina, furopiridazina, dihydrofuropiridazina, pirrolopiridazina, tienopiridazina, dihydrotienopiridazina, imidazopiridazina, pirazolopiridazina, oxazolopiridazina, isoxazolopiridazina, tiazolopiridazina o isotiazolopiridazina,

35 R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de halógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado o alquino (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, o un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), cicloalqueno (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>) o fenilo,

pudiendo los grupos de fórmulas generales NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> y NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> formar con el átomo de nitrógeno que les soporta, un grupo elegido entre los grupos aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, azepinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolinilo, indolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, 3H-indolilo, quinuclidinilo y quinolizinilo,

en forma de base, de solvato o de sal de adición a un ácido.

40 2. Medicamento, caracterizado porque consiste en un compuesto según la reivindicación 1.

3. Composición farmacéutica, caracterizada porque contiene un compuesto según la reivindicación 1, asociado a un excipiente.

4. Utilización de un compuesto según la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de trastornos debidos a las alteraciones cognitivas y de atención o de trastornos motores, o de trastornos neurológicos o psiquiátricos o destinado a la prevención de síntomas debidos a la abstinencia de las sustancias que inducen una dependencia o destinado al tratamiento de patologías cardiacas, vasculares, arteriales y venosas.

5