

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 847**

51 Int. Cl.:  
**C07D 471/08** (2006.01)  
**A61K 31/439** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06846986 .5**  
96 Fecha de presentación: **14.12.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1966209**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.09.2008**

54 Título: **[1H-INDOL-5-IL)HETEROARILOXI]-(1-AZA-BICICLO[3.3.1]NONANOS COMO LIGANDOS COLINÉRGICOS DEL N-ACHR PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS SICÓTICOS Y NEURODEGENERATIVOS.**

30 Prioridad:  
**16.12.2005 GB 0525672**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**06.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**06.03.2012**

73 Titular/es:  
**NOVARTIS AG  
LICHTSTRASSE 35  
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:  
**FEUERBACH, Dominik;  
FREDERIKSEN, Mathias;  
HURTH, Konstanze;  
ROY, Bernard, Lucien y  
WAGNER, Beatrix**

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

**ES 2 375 847 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**

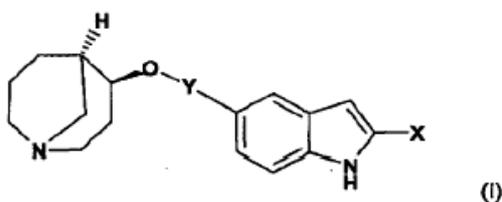
[1h- indol- 5 -il) -heteroariloxi] - (1-aza-biciclo [3.3.1] nonanos como ligandos colinérgicos del n-achr para el tratamiento de trastornos sicóticos y neurodegenerativos

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

La WO 01/85727 describe agonistas  $\alpha 7$ -nAChR que son éteres de azabicicloalquilo. La US 2005/0137398 describe ligandos nAChR que son derivados de biarilo puenteados con heteroátomo de 3-quinuclidinilo.

La US 2005/0245531 describe moduladores  $\alpha 7$ -nAChR que son derivados de quinuclidina sustituidos bicicloheterociclo.

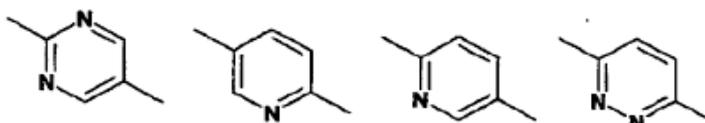
10 Más particularmente la presente invención proporciona en un primer aspecto, un compuesto de la fórmula (I)



en donde

X representa hidrógeno o hidroxilo

Y representa uno de los siguientes grupos:



15

en forma de base libre o sal por adición de ácido,

en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste de

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

5-{2- [(4S,5R) -(1-Aza-biciclo [3.3.1] non-4-il)oxi] -pirimidin-5-il}-1,3-dihidro-indol-2- ona,

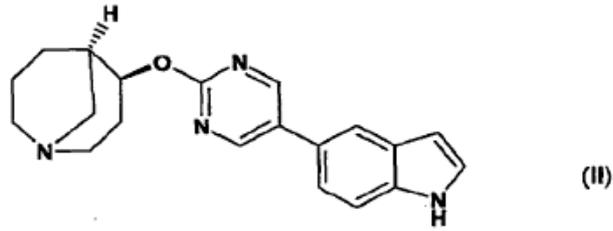
20 (4S,5R) -4- [6-(1H-Indol-5-il) -piridin-3-iloxi] -1-aza-biciclo [3.3.1] nonano,

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

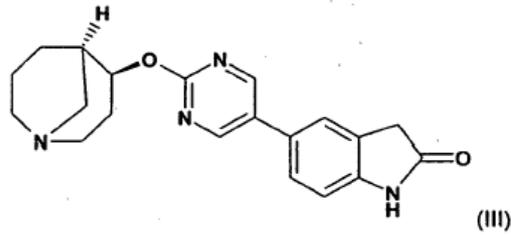
(4S,5R) -4- [6-(1H-Indol-5-il) -piridazin-3-iloxi] -1-aza-biciclo [3.3.1] nonano, y

5-{6- [(4S,5R) -(1-Aza-biciclo [3.3.1] non-4-il) oxi] -piridazin-3-il}-1,3-dihidro-indol-2- ona.

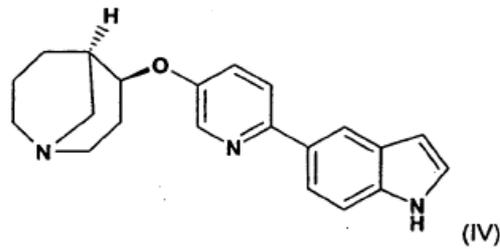
25 Un compuesto preferido de acuerdo con la invención es (4S,5R) -4- [5-(1H-indol-5-il) -pirimidin-2-iloxi] -1-aza-biciclo [3.3.1] nonano que tiene la fórmula mostrada adelante.



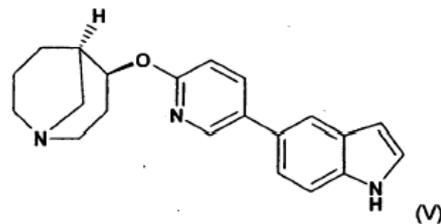
Un compuesto preferido adicional de acuerdo con la invención es 5-{2- [(4S,5R) -(1-azabicyclo [3.3.1] non-4-il)oxi] - pirimidin- 5-il}-1,3-dihidro-indol-2- ona que tiene la fórmula mostrada adelante.



5 Un compuesto preferido adicional de acuerdo con la invención es (4S,5R) -4- [6-(1H-indol-5-il) -piridin-3-iloxi] -1- azabicyclo [3.3.1] nonano que tiene la fórmula mostrada adelante.

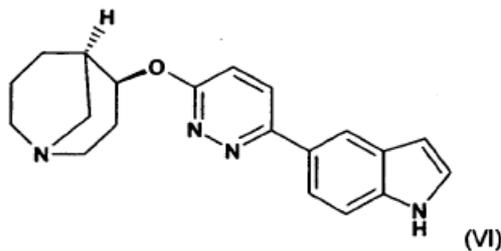


Un compuesto preferido adicional de acuerdo con la invención es (4S,SR) -4- [5-(1H-indol-5-il) -piridin-2-iloxi] -1- azabicyclo [3.3.1] nonano que tiene la fórmula mostrada adelante.

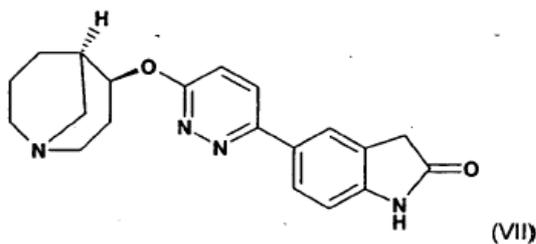


10

Un compuesto preferido adicional de acuerdo con la invención es (4S,5R) -4- [6-(1H-indol-5-il) -piridazin-3-iloxi] -1- aza-bicyclo [3.3.1] nonano que tiene la fórmula mostrada adelante.



15 Un compuesto preferido adicional de acuerdo con la invención es 5-{6- [(4S,5R) -(1-azabicyclo [3.3.1] non-4-il) oxi] - piridazin- 3-il}-1,3-dihidro-indol-2- ona que tiene la fórmula mostrada adelante.



5 Los compuestos de la fórmula (I) existen en forma libre o en forma de sal por adición de ácido. En esta especificación, a menos que se indique lo contrario, la frase tal como "compuestos de la fórmula (I)" se entiende que abarca los compuestos en cualquier forma, por ejemplo en la forma de base libre o forma de sal por adición de ácido. También se incluyen las sales que son inadecuadas para usos farmacéuticos pero que se pueden emplear, por ejemplo, para el aislamiento o purificación de los compuestos libres de la fórmula (I), tales como picratos o percloratos. Para uso terapéutico, solo se emplean sales farmacéuticamente aceptables o compuestos libres (cuando es aplicable en la forma de preparaciones farmacéuticas), y por lo tanto se prefieren.

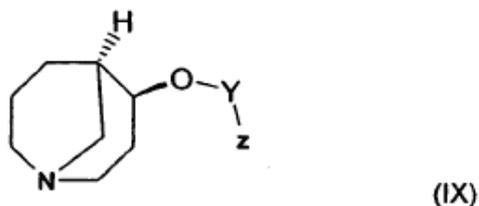
10 Los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en forma de varios isómeros, por ejemplo tautómeros de ceto-enol. En esta especificación, a menos que se indique lo contrario, la frase tal como "compuestos de la fórmula (I)" se entiende que abarca los compuestos en cualquier forma, por ejemplo en la forma ceto o enol o una mezcla de las mismas.

Cuando se utiliza la forma plural para los compuestos, sales, y similares, ésta también significa un compuesto único, sal, o similares.

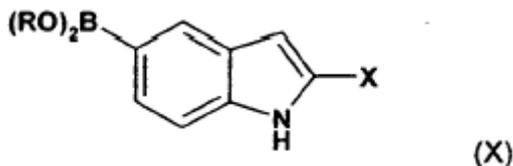
15 En un aspecto adicional, la presente invención también proporciona los procesos para la producción de los compuestos de la fórmula (I).

Un primer proceso comprende las etapas de

i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IX)



20 en donde Y es como se definió anteriormente y z representa un grupo saliente, tal como Cl, Br, I, Tosilato con un compuesto de la fórmula (X)

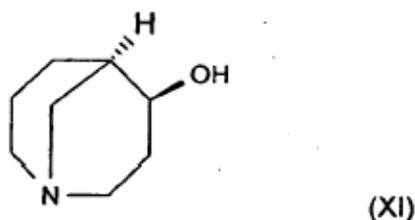


donde R representa H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o ambos RO representan juntos con el B al cual ellos se adhieren una unidad estructural heterocíclica, X es como se definió anteriormente, y

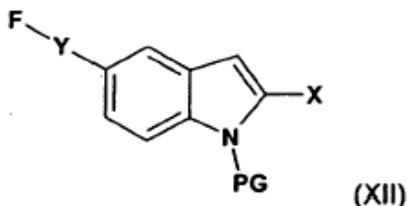
25 ii) recuperar el compuesto así obtenido de la fórmula (I)

Un segundo proceso comprende las etapas de

i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XI)



con un compuesto de la fórmula XII



en donde X e Y son como se definió anteriormente y PG es un grupo protector adecuado,

- 5 ii) posterior desprotección del compuesto así obtenido y
- iii) recuperar el compuesto así obtenido de la fórmula (I) en forma de base libre o sal por adición de ácido.

Este proceso es particularmente adecuado en donde Y representa la unidad estructural 3-piridilo.

Se conocen los materiales de partida o se pueden obtener mediante procesos bien conocidos. La síntesis de los materiales de partida se describe por ejemplo en la GB 123456, que se incorpora aquí como referencia.

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

a) Uno o más grupos funcionales, por ejemplo carboxi, hidroxilo, amino, o mercapto, es posible que se necesite proteger en los materiales de partida mediante grupos protectores. Los grupos protectores empleados ya pueden estar presentes en los precursores y deben proteger los grupos funcionales que se relacionan con las reacciones secundarias no deseadas, tales como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvolisis, y reacciones similares. Es una característica de los grupos protectores que se prestan fácilmente, es decir sin reacciones secundarias indeseadas, para eliminar, típicamente mediante solvolisis, reducción, fotólisis o también mediante actividad enzimática, por ejemplo bajo condiciones análogas a las condiciones fisiológicas, y que no están presentes en los productos finales. El especialista conoce o puede establecer fácilmente, qué grupos protectores son adecuados con las reacciones mencionadas anteriormente y adelante. La protección de tales grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los grupos protectores en sí mismos, y sus reacciones de eliminación se describen por ejemplo en los trabajos de referencia estándar, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, en T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York 1981, en "The Peptides"; Volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Methods of organic chemistry), Houben Weil, 4th edición, Volumen 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke and H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, peptides, protein). Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of carbohydrates: monosaccharides and derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

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

c) Se pueden separar las mezclas estereoisoméricas, por ejemplo mezclas de diastereómeros, en sus isómeros correspondientes en una forma conocida por se por medio de métodos de separación adecuados. Las mezclas diastereoméricas por ejemplo se pueden separar en sus diastereómeros individuales por medio de cristalización fraccionada, cromatografía, distribución de solvente, y procedimientos similares. Esta separación puede tener lugar ya sea en el nivel de un compuesto de partida o en un compuesto de la fórmula I propiamente dicha. Se pueden separar enantiómeros a través de la formación de sales diastereoméricas, por ejemplo mediante formación de sal con un ácido quiral de enantiómero puro, o por medio de cromatografía, por ejemplo mediante HPLC, utilizando

sustratos cromatográficos con ligandos quirales. Alternativamente, se pueden utilizar materiales de partida ópticamente puros.

5 d) Los diluyentes adecuados para llevar a cabo lo anteriormente descrito son solventes orgánicos especialmente inertes. Esto incluye, en particular, hidrocarburos opcionalmente halogenados alifáticos, alicíclicos o aromáticos, tales como, por ejemplo, bencina, benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorobenceno, éter de petróleo, hexano, ciclohexano, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono; éteres, tales como éter de dietilo, éter de diisopropilo, dioxano, tetrahidrofurano o éter de dimetil etilenglicol o éter de dietilo etilenglicol; cetonas, tales como acetona, butanona o metil isobutil cetona; nitrilos, tales como acetonitrilo propionitrilo o butironitrilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-formanilida, N-metil-pirrolidona o triamida  
10 hexametilfosfórica; ésteres, tales como acetato de metilo o acetato de etilo, sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo, alcoholes, tales como metanol, etanol, nor i-propanol, etilenglicol monometil éter, etilenglicol monoetil éter, dietilenglicol monometil éter, dietilenglicol monoetil éter. Adicionalmente, se pueden emplear mezclas de diluyentes. Dependiendo de los materiales de partida, las condiciones de reacción y auxiliares, agua o diluyentes que contienen agua pueden ser adecuados. También es posible utilizar un material de partida como diluyente simultáneamente.

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

20 f) Las reacciones se llevan a cabo de manera general 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.

25 g) Se emplean de manera general materiales de partida 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 de forma general en un diluyente adecuado en la presencia de un auxiliar de reacción, y la mezcla de reacción de forma general se agita a la temperatura requerida durante un número de horas.

h) El tratamiento final de las mezclas de reacción de acuerdo con los procesos anteriores y la purificación de los compuestos así obtenidos se puede llevar a cabo de acuerdo con procedimientos conocidos (consulte los Ejemplos de preparación).

30 Los compuestos de la invención, exhiben propiedades farmacológicas valiosas cuando se prueban in vitro y en animales, y por lo tanto son útiles como productos farmacéuticos.

Así, se encuentra que los compuestos de la invención son ligandos colinérgicos del nAChR. Adicionalmente el compuesto preferido de la invención muestra actividad  $\alpha 7$ -nAChR selectiva. En particular, se puede encontrar que los compuestos de la presente invención con agonistas, agonistas parciales, antagonistas o moduladores alostéricos del receptor.

35 Debido a sus perfiles farmacológicos, se anticipa que el compuesto de la invención es útil para el tratamiento de las enfermedades o afecciones tan diversas como enfermedades relacionadas con el SNC, enfermedades relacionadas con el PNS, enfermedades relacionadas con inflamación, dolor y síntomas de abstinencia provocado por un abuso de sustancias químicas. Las enfermedades o trastornos relacionados con el SNC incluyen trastornos de ansiedad general, trastornos cognitivos, déficit de aprendizaje y memoria y disfunciones, enfermedad de Alzheimer (AD), AD prodrómico, deterioro cognitivo leve en los ancianos (MCI), MCI amnésico, deterioro de la memoria asociado con la edad, trastorno de hiperactividad y déficit de atención (ADHD), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, ALS, trastornos neurodegenerativos priónicos tales como enfermedad de Creutzfeld-Jacob y enfermedad de kurú, síndrome de Gilles de la Tourette, sicosis, depresión y trastornos depresivos, manía, depresión maníaca, esquizofrenia, déficits cognitivos en esquizofrenia, trastornos compulsivos obsesivos, trastornos de pánico, trastornos de alimentación, narcolepsia, nocicepción, demencia por SIDA, demencia senil, disfunciones cognitivas leves relacionadas con la edad, autismo, dislexia, disquinesia tardía, epilepsia, y trastornos convulsivos, trastornos de estrés post-traumático, anoxia transitoria, pseudodemencia, síndrome pre-menstrual, síndrome de fase lútea final, síndrome de fatiga crónica y desfase horario. Adicionalmente, puede ser útil el compuesto de la invención para el tratamiento de trastornos endocrinos, tales como tirotoxicosis, feocromocitoma, hipertensión y arritmias así como también angina de pecho, hiperquinesia, eyaculación precoz y dificultad erétil. Aún adicionalmente, el compuesto de la invención puede ser útil en el tratamiento de trastornos inflamatorios (Wang et al., Nature 2003, 421, 384; de Jonge et al., Nature Immunology 2005, 6, 844; Saeed et al., JEM 2005, 7, 1113), trastornos o afecciones que incluyen trastornos inflamatorios de la piel, artritis reumatoide, íleo postoperatorio, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerativa, septicemia, fibromialgia, pancreatitis y diarrea. El compuesto de la invención adicionalmente puede ser útil para el tratamiento de síntomas de abstinencia provocados por la terminación del uso de sustancias adictivas, como heroína, cocaína, tabaco, nicotina, opioides, benzodiazepinas y  
55

alcohol. Finalmente, el compuesto de la invención puede ser útil para el tratamiento de dolor, por ejemplo provocado por la migraña, dolor postoperatorio, dolor de miembro fantasma o dolor asociado con cáncer. El dolor puede comprender dolor inflamatorio o neuropático, dolor central, cefalea crónica, dolor relacionado con neuropatía diabética, con neuralgia pos-terapéutica o como lesión de nervio periférica.

5 Adicionalmente, los trastornos oculares degenerativos que se pueden tratar incluyen enfermedades oculares que pueden involucrar directa e indirectamente la degeneración de células retinianas, que incluyen 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 en sus formas húmedas (AMD húmeda),  
 10 retinopatía diabética, edema macular quístico (CME), desprendimiento de retina, retinitis pigmentosa, enfermedad de Stargardt, degeneración retiniana viteliforme de Best, amaurosis congénita de Leber y otras degeneraciones retinianas hereditarias, miopía patológica, retinopatía del prematuro, y neuropatía óptica hereditaria de Leber.

Se ha encontrado que el efecto de una combinación que comprende por lo menos un agonista del receptor alfa 7 nicotínico y por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de (a) antipsicóticos convencionales y  
 15 (b) antipsicóticos atípicos es mayor que el efecto aditivo de los fármacos combinados en el tratamiento de trastornos psiquiátricos. En particular, las combinaciones descritas aquí se pueden utilizar para tratar la esquizofrenia que es resistente a la monoterapia que emplea uno solo de los socios de combinación.

También se describe una combinación, tal como una preparación combinada o composición farmacéutica, que comprende por lo menos un agonista del receptor alfa 7 nicotínico y por lo menos un compuesto seleccionado del  
 20 grupo que consiste de (a) antipsicóticos convencionales y (b) antipsicóticos atípicos, en los que los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable, para uso simultáneo, separado o secuencial.

El término “trastornos psiquiátricos” como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a esquizofrenia, trastornos de ansiedad, depresión y trastornos bipolares. Preferiblemente, el trastorno psiquiátrico que se va a tratar con la  
 25 combinación descrita aquí es esquizofrenia, más preferiblemente esquizofrenia que es resistente a la monoterapia que emplea solo uno de los socios de combinación. El término “antipsicóticos convencionales” como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a haloperidol, flufenazina, tiotixeno y flupentixol.

El término “antipsicóticos atípicos” como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a clozarilo, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol.

En otro aspecto, el compuesto de la invención se utiliza como agentes de diagnóstico y/o ligandos PET, por ejemplo  
 30 para la identificación y la localización de los receptores de nicotina en varios tejidos. Los agentes de la invención etiquetados con isótopo apropiadamente presentan propiedades valiosas como agentes de etiquetado histopatológicos, agentes que forman imagen y/o biomarcadores, en adelante “marcadores”, para el etiquetado selectivo del nAChR. Más particularmente los agentes de la invención son útiles como marcadores para etiquetar los  
 35 receptores alfa7 nAChR in vitro o in vivo. En particular, los compuestos de la invención que se etiquetan isotópicamente y adecuadamente son útiles como marcadores PET. Tales marcadores PET se etiquetan con uno o más átomos seleccionados del grupo que consiste de <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>O, <sup>18</sup>F.

Los agentes de la invención por lo tanto son útiles, por ejemplo, para determinar los niveles de ocupación del receptor de un fármaco que actúa en el nAChR, o los propósitos diagnósticos para las enfermedades que resultan  
 40 de un desequilibrio o disfunción de nAChR, y para monitorear la efectividad de las farmacoterapias de tales enfermedades.

De acuerdo con lo anterior, la especificación describe un agente de la invención para uso como un marcador para neuroimagen.

También se describe una composición para etiquetar el cerebro y las estructuras del sistema nervioso periférico que involucran nAChR in vivo e in vitro que comprende un agente de la invención.

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

El método puede comprender una etapa adicional dirigida a determinar si el agente de la invención etiqueta la estructura objetivo. Dicha etapa adicional se puede efectuar al observar la estructura objetivo utilizando tomografía  
 50 de emisión de (PET) o Tomografía Computarizada por Emisión de Fotones Individuales (SPECT), o cualquier dispositivo que permite la detección de radiaciones.

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

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

5 a) Se lleva a cabo un ensayo funcional para afinidad en el  $\alpha 7$ nAChR con una estirpe celular de pituitaria de rata que expresan establemente el  $\alpha 7$ nAChR. En resumen, células GH3 que expresan recombinantemente el  $\alpha 7$ nAChR se siembran 72 h antes del experimento sobre placas de 96 pozos negros y se incuban a 37° C en una atmósfera humidificada (5% de CO<sub>2</sub>/95% de aire). El mismo día del experimento se retira el medio al golpear suavemente las placas y reemplazarlas con 100  $\mu$ l de medio de crecimiento que contiene tinte sensible al calcio fluorescente, en la presencia de probenecid 2.5 mM (Sigma). Las células se incuban a 37° C en una atmósfera humidificada (5 % de CO<sub>2</sub>/95% de aire) durante 1 h. Se golpean suavemente las placas para eliminar el exceso de Fluo-4, se lavan dos veces con solución de sal regulada con Hepes (en mM: NaCl 130, KCl 5.4, CaCl<sub>2</sub> 2, MgSO<sub>4</sub> 0.8, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.9, glucosa 25, Hepes 20, pH 7.4; HBS) y se recarga con 100  $\mu$ l de HBS que contiene antagonistas cuando sea apropiado. La incubación en la presencia del antagonista dura entre 3 y 5 minutos. Luego se colocan las placas en un lector de placa en imagen y se registra la señal de fluorescencia. En este ensayo, el compuesto de la invención exhibe valores pEC<sub>50</sub> de aproximadamente 5 a aproximadamente 9. Se prefieren agonistas parciales y potentes en esta prueba.

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

20 c) Para evaluar la actividad antagonista del compuesto de la invención sobre el "subtipo gangliónico" ( $\alpha 3\beta 4$ ), las pruebas similares funcionales del tipo músculo del receptor nicotínico ( $\alpha 1\beta 1\gamma \delta$ ) y el receptor 5-HT<sub>3</sub> como solo se describe en a) se llevan a cabo con una estirpe celular epitelial humana que expresa establemente el subtipo gangliónico humano, una estirpe celular que expresa de forma endógena el tipo músculo humano de los receptores nicotínicos o una estirpe celular que expresa de forma endógena el receptor 5-HT<sub>3</sub> de murino (Michelmore et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (2002) 366, 235). Se prefieren de manera especial los compuestos que exhiben poca o ninguna actividad sobre el  $\alpha 3\beta 4$  nAChR, el subtipo muscular del receptor nicotínico así como también el receptor 5-HR3.

30 En el modelo de ratones que muestran déficit en estimulación sensorial (ratones DBA/2) descrito por S. Leonard et al. in Schizophrenia Bulletin 22, 431-445 (1996), el compuesto de la invención induce estimulación sensorial significativa en concentraciones de aproximadamente 10 a aproximadamente 40  $\mu$ M.

35 El compuesto de la invención puede mostrar aumento en la atención en una prueba de atención para roedores (Robbins, J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. (2001) 13, 326-35), a saber la prueba de tiempo de reacción en serie de cinco elecciones (5-CSRTT). En esta prueba, la rata debe observar una pared que contiene 5 agujeros. Cuando un flash de luz aparece en uno de ellos la rata debe responder con un empuje de su nariz en el agujero correcto dentro de 5 seg. con el fin recibir un recompensa de bolita de alimento, suministrada con un alimentador en la pared opuesta.

El compuesto de la invención también puede mostrar efectos mejorados en el aprendizaje/memoria en la prueba de reconocimiento social en el reconocimiento de objetos en ratones y ratas (Ennaceur and Delacour, Behav. Brain Res. (1988) 31, 47-59).

40 Los compuestos de la invención son por lo tanto útiles para la prevención y tratamiento (que incluye mitigación y prevención) de diversos trastornos, especialmente aquellos mencionados anteriormente. La utilidad de los agonistas nAChR  $\alpha 7$  en la neurodegeneración se documenta en la bibliografía, por ejemplo en Wang et al., J. Biol. Chem. 275, 5626-5632 (2000).

45 Para el tratamiento de los anteriores y otros trastornos, la dosificación apropiada de un compuesto (ingrediente activo) de la invención variará, por supuesto, dependiendo de, por ejemplo, el anfitrión, el modo de administración y la naturaleza y severidad de la afección que se va a tratar así como también la potencia relativa del agente particular de la invención empleado. Por ejemplo, se puede determinar la cantidad de agente activo requerido sobre la base de técnicas in vitro e in vivo conocidas, determinar qué tiempo permanece una concentración de agente activo particular en el plasma sanguíneo en un nivel aceptable para un efecto terapéutico. En general, los resultados satisfactorios en animales se indica que se van a obtener en dosificaciones diarias de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 30.0 mg/kg p.o. En humanos, una dosificación diaria indicada está en el rango de aproximadamente 0.7 a aproximadamente 1400 mg/p.o. día, por ejemplo de aproximadamente 50 a 200 mg (70 kg hombre), administrada de forma conveniente una vez o en dosis divididas hasta 4 x por día o en forma de liberación sostenida. Las formas de dosificación oral de acuerdo con lo anterior comprende de forma adecuada de aproximadamente 1.75 o 2.0 a aproximadamente 700 o 1400 mg de un compuesto de la invención mezclado con un diluyente o portador farmacéuticamente apropiado del mismo.

Las composiciones farmacéuticas contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 99.9 %, preferiblemente de aproximadamente 20% a aproximadamente 60%, del ingrediente activo(s).

5 Ejemplos para composiciones que comprenden un compuesto de la invención incluyen, por ejemplo, una dispersión sólida, una solución acuosa, por ejemplo que contiene un agente de solubilización, una microemulsión y una suspensión de, por ejemplo una sal de un compuesto de la fórmula I o un compuesto libre de la fórmula I en el rango de 0.1 a 1%, por ejemplo 0.5%. La composición se puede regular a un pH en el rango de, por ejemplo de 3.5 a 9.5, por ejemplo a pH 4.5, mediante un regulador adecuado.

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

10 Para uso de acuerdo con la invención, se puede administrar un compuesto de la fórmula I y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como agente activo individual o en combinación con uno o más de otros agentes activos de la fórmula I y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o especialmente otros agentes activos empleados comúnmente especialmente para el tratamiento de los trastornos mencionados aquí o adicionalmente otros trastornos, en cualquier manera habitual, por ejemplo oralmente, por ejemplo en la forma de comprimidos, cápsulas, o como aerosol nasal, o parenteralmente, por ejemplo en la forma de soluciones o suspensiones para inyección. Los otros agentes activos empleados en tales combinaciones se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste de benzodiazepinas, inhibidores selectivos de la captación de serotonina (SSRIs), inhibidores selectivos de la captación de serotonina y norepinefrina (SNRIs), antipsicóticos convencionales, antipsicóticos atípicos, buspirona, carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina y pregabalina.

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

25 La buspirona se puede administrar en forma libre o como una sal, por ejemplo como su clorhidrato, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo bajo la marca Buspar™ o Bespar™. Se puede preparar y administrar, por ejemplo, como se describe en la US 3,717,634. Se puede administrar la Fluoxetina, por ejemplo, en la forma de su clorhidrato como se comercializa, por ejemplo bajo la marca Prozac™. Se puede preparar y administrar, por ejemplo, como se describe en CA 2002182. Se puede administrar Paroxetina ((3S,4R) -3- [(1,3-benzodioxol-5-iloxi)metil] -4-(4-fluorofenil) piperidina), por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo bajo la marca Paxil™. Se puede preparar y administrar, por ejemplo, como se describe en la US 3,912,743. Se puede administrar Sertralina, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo bajo la marca Zoloft™. Se puede preparar y administrar, por ejemplo, como se describe en la US 4,536,518. Se puede administrar Clonazepam, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo bajo la marca Antelepsin™. Se puede administrar Diazepam, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo bajo la marca Diazepam Desitin™. Se puede administrar Lorazepam por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo bajo la marca Tavor™. Se puede administrar Citalopram en forma libre o como una sal, por ejemplo como su bromhidrato, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo bajo la marca Cipramil™. Se puede administrar Escitalopram, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo bajo la marca Cipralax™. Se puede preparar y administrar, por ejemplo, como se describe en la AU623144. Se puede administrar Venlafaxina, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo bajo la marca Trevilor™. Se puede administrar Duloxetina, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo bajo la marca Cymbalta™. Se puede preparar y administrar, por ejemplo, como se describe en la CA 1302421. Se puede administrar Carbamazepina, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo bajo la marca Tegretal™ o Tegretol™. Se puede administrar Oxcarbazepina, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo bajo la marca Trileptal™. La Oxcarbazepina es bien conocida de la bibliografía [ver por ejemplo Schuetz H. et al., Xenobiotica (GB), 16(8), 769-778 (1986)]. Se puede administrar la Gabapentina, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo bajo la marca Neurontin™. Se puede administrar Haloperidol, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo bajo la marca Haloperidol STADA™. Se puede administrar Flufenazina, por ejemplo, en la forma de su diclorhidrato como se comercializa, por ejemplo bajo la marca Prolixin™. Se puede administrar Tiothixeno, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo bajo la marca Navane™. Este se puede preparar, por ejemplo, como se describe en la US 3,310,553. Se puede administrar Flupentixol por ejemplo en la forma de su diclorhidrato, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo bajo la marca Emergil™ o en la forma de su decanoato, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo bajo la marca Depixol™. Este se puede preparar, por ejemplo, como se describe en la BP 925,538. Se puede administrar Clozarilo, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo bajo la marca Leponex™. Este se puede preparar, por ejemplo, como se describe en la US 3,539,573. Se puede administrar Risperidona, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo bajo la marca Risperdal™. Se puede administrar Olanzapina, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo bajo la marca Zyprexa™. Se puede administrar Quetiapina, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo bajo la marca seroquel™. Se puede administrar Ziprasidona, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo bajo la

marca Geodon™. Esta se puede preparar, por ejemplo, como se describe en la GB 281,309. Se puede administrar Aripiprazol, por ejemplo, en la forma en que se comercializa, por ejemplo bajo la marca Abilify™. Este se puede preparar, por ejemplo, como se describe en la US 5,006,528.

5 La estructura de los ingredientes activos identificada por números de código, nombres genéricos o comerciales se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "El índice Merck" o de las bases de datos, por ejemplo Patentes Internacionales (por ejemplo IMS World Publications). El contenido correspondiente del mismo se incorpora por lo tanto como referencia. Cualquier persona experta en la técnica es capaz de identificar los ingredientes activos y, con base en estas referencias, en forma similar ser capaz de fabricar y probar las indicaciones y propiedades farmacéuticas en los modelos de prueba estándar, in vitro e in vivo.

10 En el caso de una combinación, las composiciones farmacéuticas para administración separada de los socios de combinación y/o aquellas para administración en una combinación fija, es decir una composición galénica individual que comprende por lo menos dos socios de combinación, de acuerdo con la invención se puede preparar en una forma conocida per se y son aquellos adecuados para administración entérica, tal como oral o rectal, y parenteral a mamíferos, que incluyen hombres, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un socio de combinación farmacológicamente activo individual o en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, especialmente adecuados para aplicación entérica o parenteral. Cuando se aplican los socios de combinación empleados en la forma en que se comercializa como fármacos individuales, su dosificación y el modo de administración pueden tener lugar de acuerdo con la información proporcionada en el folleto respectivo del empaque del fármaco comercializado con el fin de resultar en el efecto benéfico descrito aquí, si no se menciona de otra manera.

15 Las preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para administración entérica o parenteral son, por ejemplo, aquellos en formas de dosificación unitaria, tales como comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos, cápsulas o supositorios, o adicionalmente ampollas. Si no se indica de otra forma, estas se preparan en una forma conocida per se, por ejemplo por medio de mezclado convencional, procesos de granulación, recubrimiento con azúcar, disolución o liofilización. Se apreciará que el contenido unitario de un socio de combinación contenido en una dosis individual de cada forma de dosificación no necesita en sí mismo constituir una cantidad efectiva debido a que la cantidad efectiva necesaria puede en cambio también ser alcanzada con una unidad de dosificación unitaria mediante administración de una, dos o más unidades de dosificación.

20 En particular, se puede administrar de forma simultánea o secuencial una cantidad terapéuticamente efectiva de cada uno de los socios de combinación y en cualquier orden, y se pueden administrar los componentes de forma separada (por ejemplo en forma secuencial después de periodos de tiempo fijos o variables), o como una combinación fija. Por ejemplo, el método de tratamiento (que incluye mitigación) de un trastorno de acuerdo con la invención puede comprender (i) administración del socio de combinación (a) (un compuesto de la presente invención) en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable y (ii) administración de un socio 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, de forma simultánea o de forma secuencial en cualquier forma, cantidades terapéuticamente efectivas conjuntas, preferiblemente en cantidades sinérgicamente efectivas, por ejemplo en dosificaciones diarias que corresponden a las cantidades descritas aquí. Los socios de combinación individuales se pueden administrar de forma separada en momentos diferentes durante la terapia o al mismo tiempo en formas de combinación individual o dividida. Adicionalmente, el término "administrar" también abarca el uso de un profármaco de un socio de combinación que se convierte in vivo al socio de combinación como tal. Se entiende por lo tanto que la invención actual abarca tales regímenes de tratamiento simultáneo y/o alternante y el término "administrar" se debe interpretar de acuerdo con lo anterior.

25 Puede variar la dosificación efectiva de los socios de combinación empleada, por ejemplo dependiendo del compuesto o composición farmacéutica particular empleado, el modo de administración, el trastorno que se va a tratar, y/o la severidad del trastorno que se va a tratar. Así, el régimen de dosificación se selecciona de acuerdo con una variedad de factores que incluye la ruta de administración, metabolismo mediante la función renal y hepática del paciente. Un facultativo, médico o veterinario medianamente versado en la técnica pueden determinar fácilmente y prescribir la cantidad efectiva de los ingredientes activos individuales para evitar, mitigar, contrarrestar o detener el trastorno. La precisión óptima para alcanzar la concentración de los ingredientes activos dentro del rango que produce eficacia sin toxicidad requiere un régimen con base en las cinéticas de la disponibilidad de los ingredientes activos a los sitios objetivos.

De acuerdo con lo anterior la presente descripción también describe:

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

(2) Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula 1, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

5 (2') Una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de un trastorno en cuyo tratamiento se involucra la activación del receptor alfa-7 o cumple una función y/o en el que se involucra actividad del receptor alfa-7, especialmente uno o cualquiera o más de los trastornos mencionados anteriormente o adelante, que comprende un compuesto de la fórmula I, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

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

(3') Un método para tratar o evitar un trastorno en cuyo tratamiento se involucra la activación del receptor alfa-7 o cumple una función y/o en el que se involucra la actividad del receptor alfa-7, que comprende administrar a un mamífero en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 (4) El uso de un compuesto de la fórmula I, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección en cuyo tratamiento se involucra la activación del receptor alfa-7 o cumple una función y/o en el que se involucra la actividad del receptor alfa-7, especialmente uno o más de los trastornos mencionados anteriormente.

20 (5) Un método como se definió anteriormente que comprende la co-administración, por ejemplo de forma concomitante o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista alfa-7 de la fórmula I, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un segundo compuesto farmacéuticamente activo y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dicho segundo compuesto farmacéuticamente activo y/o sal del mismo es especialmente para uso en el tratamiento de uno cualquiera o más de los trastornos establecidos anteriormente o adelante.

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

30 Los Ejemplos que siguen sirven para ilustrar la invención sin limitar el alcance de la misma. Se utilizan las siguientes abreviaturas:

AcOEt acetato de etilo

aq. Acuoso

EtOH etanol

35 FC cromatografía flash

HV alto vacío

MeOH MeOH

p.f. punto de fusión

MTBE metil tert-butil éter

40 NHMDS hexametil disilazano de sodio

Rt temperatura ambiente

soln. Solución

THF tetrahidrofurano

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

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

Se disuelve 1-Aza-biciclo [3.3.1] nonan-4-ona (11.92 g, 85.6 mmol) en 160 ml de MeOH y se enfría a -10° C. Se agrega NaBH<sub>4</sub> (1.69 g, 42.9 mmol) en forma de porción de tal manera que la temperatura interna no excede 0° C. La mezcla de reacción se agita a -10° C durante 1h. Se agrega agua y los solventes se evaporan. El sólido restante se disuelve en MTBE/MeOH, se filtra sobre hyflo y el filtrado se evapora para dar 19.28 g del producto crudo que se purifica mediante cromatografía sobre óxido de aluminio (400 g, eluyente: MTBE/MeOH 95:5 a 80:20) para dar 10.96 g (91%) de (4SR,5RS) -1-aza-biciclo [3.3.1] nonan-4-ol.

Al anhídrido acético (150 ml) se agrega (4SR,5RS) -(1-aza-biciclo [3.3.1] nonan-4-ol (21.34 g, 151 mmol) en forma de porción bajo enfriamiento. La mezcla de reacción se calienta a 120° C durante 2.5 h, se evapora y se extrae con THF/ solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. La capa acuosa se reextrae con THF. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se evaporan. El producto crudo se purifica mediante destilación bulbo a bulbo (HV, 90° C) para dar 24.07 g (87%) de 1-aza-biciclo [3.3.1] non-4-il éster de ácido (4SR,5RS) -acético.

Se disuelve 1-aza-biciclo [3.3.1] non-4-il éster de ácido acético (120.0 g, 655 mmol) en 200 ml de EtOH abs. y 50 ml de agua. Se agrega ácido L(+)-tartárico (98.3 g, 655 mmol) y la mezcla se calienta a reflujo durante 1 minuto. La mezcla se enfría a rt, luego a 4° C. El precipitado se filtra, se lava con EtOH, y 3x se recrystaliza a partir de EtOH/H<sub>2</sub>O 4:1 para dar 41.16 g de la sal de tartrato ( $[\alpha]_D^{25} = -14.72^\circ$  (c=0.265, MeOH)) el cual da después de tratamiento con solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. 22.6 g (123 mmol, 19%) de 1-aza-biciclo [3.3.1] non-4-il éster de ácido (4S,5R) -acético como la base libre. Se pueden obtener otros 10.7 g (32.1 mmol, 5%) de tartrato de los licores madre mediante otras 3 recrystalizaciones a partir de EtOH/H<sub>2</sub>O 4:1.

Se disuelve 1-aza-biciclo [3.3.1] non-4-il éster de ácido (4S,5R) -acético (5.45 g, 29.7 mmol) en 10% de solución de NaOH acuosa y se agita durante 1h a 50° C. Después de enfriar a rt, la mezcla se extrae con THF/solución salina. La capa orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y el filtrado se evapora para dar 3.83 g (91%) de (4S,5R) -1-aza-biciclo [3.3.1] nonan-4-ol, que se disuelve en 50 ml de THF y se enfría a 0° C. Se agrega NHMDS (35 ml de solución de THF 1 M.) en forma de gota, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 0.5h y luego se agrega a una solución preenfriada (-15° C) de 5-bromo-2-cloro-pirimidina (5.89 g, 30.5 mmol) en THF. La mezcla se agita durante 15h a rt, luego se diluye con THF y se extrae con solución de NaOH acuoso 1 M y solución salina. Las capas acuosas se re-extraen 2x con THF, las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y el filtrado se evapora. El producto crudo resultante (10.15 g) se recrystaliza a partir de CH<sub>3</sub>CN/MeOH para dar 5.21 g (65%) de (4S,5R) -4-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi) -1-azabicyclo [3.3.1] nonano.

Se disuelve 5.19 g (17.4 mmol) de (4S,5R) -4-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi) -1-aza-biciclo [3.3.1] nonano en 200 ml de tolueno/EtOH 9:1. Se agrega ácido 5-Indolil borónico (3.47 g, 21.6 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1.04 g, 0.873 mmol) y una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.38 g, 69.6 mmol) en 35 ml de H<sub>2</sub>O. La mezcla de reacción se agita a 90° C durante 15 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se filtra sobre hyflo, el filtrado se extrae con agua y solución salina. Las capas acuosas se re-extraen con AcOEt y las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y el filtrado se evapora. El producto crudo resultante se purifica mediante FC (255 g de gel de sílice, eluyente AcOEt/MeOH/Et<sub>3</sub>N 70:27:3) y recrystalización a partir de EtOH para dar 3.87 g (67%) de (4S,5R) -4- [5-(1H-indol-5-il) -pirimidin-2-iloxi] -1-aza-biciclo [3.3.1] nonano. MS (ES+): m/e = 335 (MH+), p.f. 195-199° C.

La preparación del precursor 1-aza-biciclo [3.3.1] nonan-4-ona se realiza de acuerdo con M. G. Kim et al., J. Med. Chem. (2003) 46, 2216.

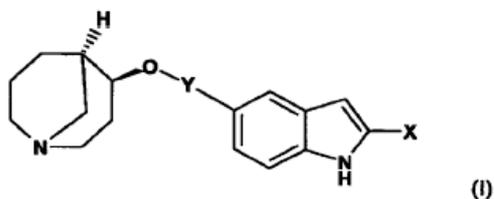
#### Ejemplo 2 (Fabricación de Cápsulas Blandas)

45 Se preparan 5000 cápsulas de gelatina blanda, cada una comprende como ingrediente activo 0.05 g de uno de los compuestos de la fórmula (I) mencionados en los Ejemplos precedentes, como sigue:

Se suspenden 250 g del ingrediente activo pulverizado en 2 litros de Lauroglykol® (laurato de propilenglicol, Gattefossé S.A., Saint Priest, Francia) y se muelen en un pulverizador húmedo para producir un tamaño de partícula de aproximadamente 1 a 3 μm. Luego se introducen 0.419 g de porciones de la mezcla en las cápsulas de gelatina blanda utilizando una máquina que llena la cápsula.

REIVINDICACIONES

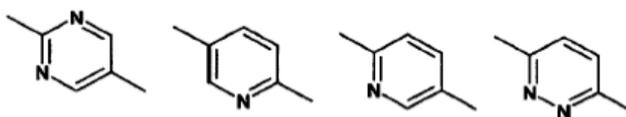
1. Un compuesto de la fórmula (I)



en donde

5 X representa hidrógeno o hidroxilo e

Y representa uno de los siguientes grupos:



en forma de base libre o sal por adición de ácido, en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste de

- 10 (4S,5R) -4- [5-(1H-Indol-5-il) -pirimidin-2-iloxi] -1-aza-biciclo [3.3.1] nonano,  
 5-{2- [(4S,5R) -(1-Aza-biciclo [3.3.1] non-4-il)oxi] -pirimidin-5-il}-1,3-dihidro-indol-2- ona,  
 (4S,5R) -4- [6-(1H-Indol-5-il) -piridin-3-iloxi] -1-aza-biciclo [3.3.1] nonano,  
 (4S,5R) -4- [5-(1H-Indol-5-il) -piridin-2-iloxi] -1-aza-biciclo [3.3.1] nonano,  
 (4S,5R) -4- [6-(1H-Indol-5-il) -piridazin-3-iloxi] -1-aza-biciclo [3.3.1] nonano, y  
 15 5-{6- [(4S,5R) -(1-Aza-biciclo [3.3.1] non-4-il)oxi] -piridazin-3-il}-1,3-dihidro-indol-2- ona.

2. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es (4S,5R) -4- [5-(1H-Indol-5-il) -pirimidin -2-iloxi] -1-aza-biciclo [3.3.1] nonano.

3. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es 5-{2- [(4S,5R) -(1-Aza-biciclo [3.3.1] non- 4-il)oxi] -pirimidin-5-il}-1,3-dihidro-indol-2- ona.

20 4. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es (4S,5R) -4- [6-(1H-Indol-5-il) -piridin-3- iloxi] -1-aza-biciclo [3.3.1] nonano.

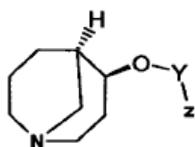
5. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es (4S,5R) -4- [5-(1H-Indol-5-il) -piridin-2- iloxi] -1-aza-biciclo [3.3.1] nonano.

25 6. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es (4S,5R) -4- [6-(1H-Indol-5-il) -piridazin- 3-iloxi] -1-aza-biciclo [3.3.1] nonano.

7. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es 5-{6- [(4S,5R) -(1-Aza-biciclo [3.3.1] non- 4-il)oxi] -piridazin-3-il}-1,3-dihidro-indol-2- ona.

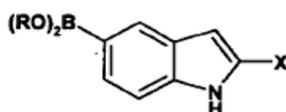
8. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende las etapas de

30 i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IX)



(IX)

en donde Y es como se definió anteriormente y z representa un grupo saliente con un compuesto de la fórmula (X)



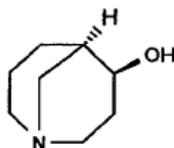
(X)

5 donde R representa H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o ambos RO representan juntos con el B al cual ellos se adhieren una unidad estructural heterocíclica, X es como se definió anteriormente, y

ii) recuperar el compuesto así obtenido de la fórmula (I).

9. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende las etapas de

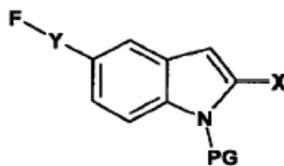
i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (XI)



(XI)

10

con un compuesto de la fórmula (XII)



(XII)

en donde X e Y son como se definió anteriormente y PG es un grupo protector adecuado,

ii) posterior desprotección del compuesto así obtenido y

15 iii) recuperar el compuesto así obtenido de la fórmula (I) en forma de base libre o sal por adición de ácido.

10. El compuesto de la reivindicación 1 en forma de base libre o sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable, para uso como un producto farmacéutico.

11. El compuesto de la reivindicación 1 en forma de base libre o sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable, para uso en la prevención, tratamiento y / o retraso del progreso de trastornos sicóticos y neurodegenerativos.

20

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 en forma de base libre o sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable, en asociación con un portador o diluyente.

13. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 en forma de base libre o sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para la prevención, tratamiento y / o retraso del progreso de trastornos sicóticos y neurodegenerativos.

25

14. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un segundo compuesto farmacéutico activo y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.