

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 647**

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: **06840977 .0**
96 Fecha de presentación: **14.12.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1966208**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.09.2008**

54 Título: **(1-AZA-BICICLO[3.3.1]NON-4-IL)-[5-(1H-INDOL-5-IL)HETEROARIL]-AMINAS COMO LIGANDOS COLINÉRGICOS DEL N-ACHR PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS Y SICÓTICOS.**

30 Prioridad:
16.12.2005 GB 0525673

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.03.2012

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

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

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 376 647 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).

pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo, con particular preferencia a metilo, etilo, n-propilo e iso-propilo.

Cada parte alquilo de "alcoxi", "alcoxialquilo", "alcoxicarbonilo", "alcoxicarbonilalquilo" y "halogenalquilo" debe tener el mismo significado como se describe en la definición mencionada anteriormente de "alquilo". Alcoxi es especialmente alcoxi C₁-C₄, en particular metoxi, etoxi o n-propoxi.

"Heteroátomos" son átomos diferentes a 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 preferiblemente representa Cloro.

Debido a la asimetría de los átomos de carbono presentados en los compuestos de la fórmula (I) y sus sales, los compuestos pueden existir en forma ópticamente activa o en la forma de mezclas de isómeros ópticos, por ejemplo en forma de mezclas racémicas. Todos los isómeros ópticos y sus mezclas incluyen las mezclas racémicas que son parte de la presente invención.

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

Los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en la forma de diversos isómeros, por ejemplo tautómeros ceto-enol. En esta especificación, a menos que se indique otra cosa, 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 en la forma enol o cualquier mezcla de estos.

En vista de la relación cercana entre los compuestos novedosos en forma libre y aquellos en la forma de sus sales, incluyen aquellas sales que se pueden utilizar como intermedios, por ejemplo en la purificación o identificación de los compuestos novedosos, cualquier referencia a los compuestos libres aquí anteriormente y adelante se entiende que también se refiere a las sales correspondientes, según sea apropiado y conveniente.

Cuando se utiliza la forma plural para los compuestos, sales, y similares, esto se entiende también como un único compuesto, o similares.

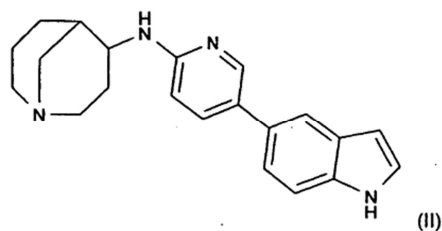
Se definen adelante los sustituyentes preferidos, rangos preferidos de valores numéricos o rangos preferidos de los radicales presentes en la fórmula (I) y los compuestos intermedios correspondientes. Estos sustituyentes, rangos preferidos de valores numéricos o rangos preferidos se prefieren independientemente, colectivamente o en cualquier combinación o sub-combinación:

n preferiblemente representa 0 o 1.

n particularmente preferiblemente representa 0.

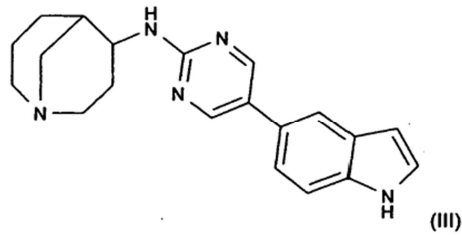
R preferiblemente representa hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alquil carbonilamino C₁-C₄.

Un compuesto preferido de acuerdo con la invención es (4SR, 5RS)-(1-aza-biciclo[3.3.1]non-4-il)-[5-(1H-indol-5-il)-piridin-2-il]-amina que tiene la fórmula mostrada adelante.

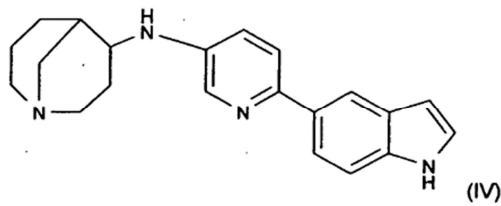


40

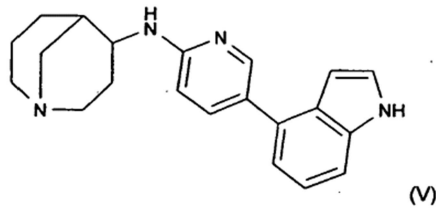
Un compuesto preferido adicional de acuerdo con la invención es (4SR, 5RS)-(1 -aza- biciclo[3.3.1]non-4-il)-[5-(1Hindol- 5-il)-pirimidin-2-il]-amina que tiene la fórmula mostrada adelante.



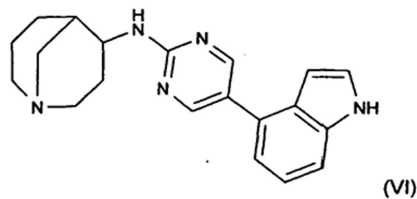
5 Un compuesto preferido adicional de acuerdo con la invención es (4SR, 5RS)-(1 -aza- biciclo[3.3.1]non -4- il)-[6-(1H-indol- 5-il)-piridin-3-il]-amina que tiene la fórmula mostrada adelante.



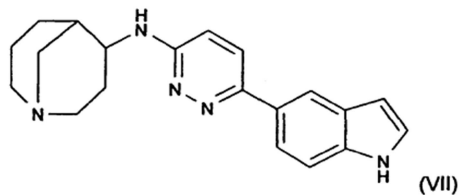
Un compuesto preferido adicional de acuerdo con la invención es (4SR, 5RS)-(1 -aza- biciclo[3.3.1]non -4- il)-[5-(1Hindol- 4-il)-piridin-2-il]-amina que tiene la fórmula mostrada adelante.



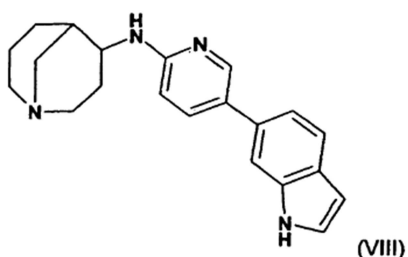
10 Un compuesto preferido adicional de acuerdo con la invención es (4SR, 5RS)-(1 -aza- biciclo[3.3.1]non -4- il)-[5-(1Hindol- 4-il)- pirimidin-2-il]-amina que tiene la fórmula mostrada adelante.



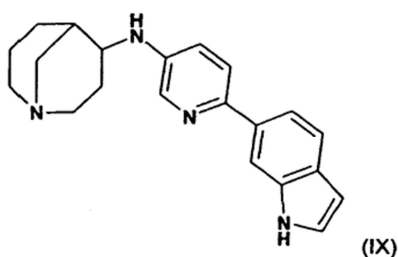
Un compuesto preferido adicional de acuerdo con la invención es (4SR, 5RS)-(1 -aza- biciclo[3.3.1]non -4- il)-[6-(1Hindol- 5-il)- piridazin-3-il]-amina que tiene la fórmula mostrada adelante.



15 Un compuesto preferido adicional de acuerdo con la invención es (4SR, 5RS)-(1 -aza- biciclo[3.3.1]non -4- il)-[5-(1Hindol- 6-il)-piridin-2-il]-amina que tiene la fórmula mostrada adelante.



Un compuesto preferido adicional de acuerdo con la invención es (4SR, 5RS)-(1-aza-biciclo[3.3.1]non-4-il)-[5-(1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-amina que tiene la fórmula mostrada adelante.



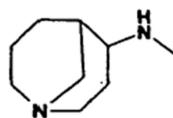
- 5 En un aspecto adicional, la presente invención también proporciona procesos para la fabricación de los compuestos de la fórmula (I).

Un primer proceso comprende las etapas de

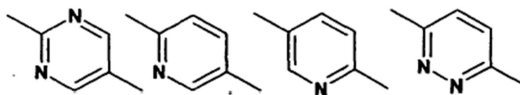
i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

(VIII) R-Y-Z (VIII)

- 10 en donde R representa



Y representa una de las siguientes unidades estructurales



y Z representa un grupo saliente, tal como Cl, Br, I o Tosilato con un compuesto de la fórmula (IX)

- 15 XB(OR)₂ (IX)

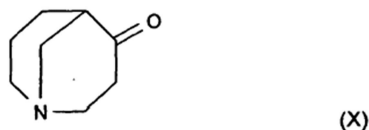
en donde X representa una unidad estructural indolilo adecuadamente sustituida por R_n (por ejemplo 5-indolilo, 4-indolilo, 5-1,3-dihidro-indol-2-onilo) y R representa H o alquilo C₁-C₄ o ambos grupos RO junto con el átomo de Boro al que ellos se unen forman un anillo heterocíclico.

ii) recuperar el compuesto así obtenido de la fórmula (I) en forma de sal de adición ácida o de base libre

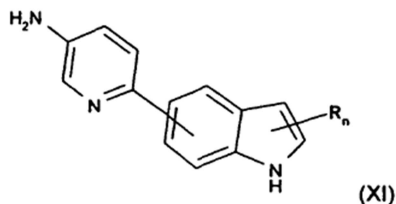
- 20 iii) separar opcionalmente los estereoisómeros mediante métodos conocidos, por ejemplo cromatografía HPLC quiral.

Un segundo proceso comprende las etapas de

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



con un compuesto de la fórmula (XI)



5 en donde R y n son como se define para (I), y

ii) recuperar el compuesto así obtenido de la fórmula (I) en forma de sal de adición ácida o de base libre

iii) separar opcionalmente los estereoisómeros mediante métodos conocidos, por ejemplo cromatografía HPLC quiral.

Se conocen materiales de partida o se pueden obtener mediante procesos bien conocidos.

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, pueden requerir ser protegidos 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 relacionados contra las reacciones secundarias indeseadas, tal como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvólisis, y reacciones similares. Es una característica de los grupos protectores que se prestan fácilmente, es decir sin reacciones secundarias indeseadas, para remoción, típicamente mediante solvólisis, reducción, fotólisis o también mediante actividad enzimática, por ejemplo bajo condiciones análogas para condiciones fisiológicas, y que no están presentes en los productos finales. El especialista sabe, o puede establecer fácilmente, qué grupos protectores son adecuados con las reacciones mencionadas aquí. La protección de tales grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los grupos protectores en sí mismos, y sus reacciones de remoción se describen por ejemplo en trabajos de referencia estándar, tal 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 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (Methods of organic chemistry), Houben Weilo, 4ta edición, Volumen 15/i, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke and H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, peptides, proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of carbohydrates: monosaccharides y derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

b) Se pueden producir sales de adición ácida a partir de bases libres en forma conocida, y viceversa. Alternativamente, se pueden utilizar materiales de partida ópticamente activos. 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 estereoisómeros, se pueden separar 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 en el nivel de un compuesto de partida o en un compuesto de la fórmula I en sí mismo. Los enantiómeros se pueden separar a través de la formación de sales diastereoméricas, por ejemplo mediante la 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.

d) Los diluyentes adecuados para llevar a cabo lo descrito anteriormente son solventes orgánicos especialmente inertes. Estos incluyen, en particular, hidrocarburos opcionalmente halogenados, alifáticos, alicíclicos o aromáticos,

tal como, por ejemplo, bencina, benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorobenceno, éter petróleo, hexano, ciclohexano, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono; éteres, tal como éter de dietilo, éter diisopropilo, dioxano, tetrahidrofurano o dimetil éter etilenglicol o dietil éter etilenglicol; cetonas, tal como acetona, butanona o metil isobutil cetona; nitrilos, tal como acetonitrilo, propionitrilo o butironitrilo; amidas, tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-formanilida, N-metil-pirrolidona o triamida hexametilfosfórica; ésteres, tal como metil acetato o etil acetato, sulfóxidos, tal como dimetil sulfóxido, alcoholes, tal como metanol, etanol, ni i-propanol, monometil éter etilenglicol, monoetil éter etilenglicol, monometil éter dietilenglicol, monoetil éster dietilenglicol. Adicionalmente, se pueden emplear mezclas de diluyentes. Dependiendo de los materiales de partida, pueden ser adecuadas las condiciones de reacción y auxiliares, agua o diluyentes que contienen 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 en temperaturas entre 0° C y 150° C, preferiblemente entre 10° C y 120° C. las reacciones de desprotonación pueden variar 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.

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

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

h) El trabajo 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 (véanse los Ejemplos de Preparación).

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

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

Debido a sus perfiles farmacológicos, se anticipa que los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de enfermedades o afecciones tan diversas como enfermedades relacionadas con el SNC, enfermedades relacionadas con el SNP, enfermedades relacionadas con inflamación, dolor y síntomas de abstinencia provocados por abuso de sustancias químicas. Las enfermedades o trastornos relacionados con el SNC incluyen trastornos de ansiedad general, trastornos cognitivos, déficits y disfunciones de la memoria y el aprendizaje, enfermedad de Alzheimer (AD), AD prodrómico, deterioro cognitivo moderado en la vejez (MCI), MCI amnésico, deterioro de la memoria asociado con la edad, déficit de atención y trastorno de hiperactividad (ADHD), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, ALS, trastornos neurodegenerativos priónicos tales como enfermedad de Creutzfeld-Jacob y enfermedad kuru, síndrome de Gilles de la Tourette, sicosis, depresión y trastornos depresivos, manía, depresión maniaca, esquizofrenia, los déficits cognitivos en esquizofrenia, trastornos obsesivo compulsivos, trastornos del pánico, trastornos alimenticios, narcolepsia, nocicepción, demencia por SIDA, demencia senil, disfunciones cognitivas moderadas relacionadas con la edad, autismo, dislexia, disquinesia tardía, epilepsia, y trastornos convulsivos, trastornos por estrés post-traumático, anoxia transitoria, pseudodemencia, síndrome premenstrual, síndrome de fase luteal tardía, síndrome de fatiga crónica y descompensación horaria. Adicionalmente, el compuesto de la invención puede ser útil para el tratamiento de trastornos endocrinos, tal como tirotoxicosis, feocromocitoma, hipertensión y arritmias así como también angina pectoris, hiperquinesia, eyaculación precoz y dificultad de la erección. 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 post-operatorio, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerativa, sepsia, fibromialgia, pancreatitis y diarrea. El compuesto de la invención también puede ser útil adicionalmente para el tratamiento de síntomas de abstinencia provocados por la terminación del uso de sustancias adictivas, como heroína, cocaína, tabaco, nicotina, opioides, benzodiazepinas y alcohol. Finalmente, el compuesto de la invención puede ser útil para el tratamiento de dolor, por ejemplo provocado por migraña, dolor postoperatorio, dolor del miembro fantasma o dolor asociado con cáncer. El dolor puede comprender dolor inflamatorio o neuropático, dolor de cabeza crónico, dolor relacionado con neuropatía diabética, con neuralgia post terapéutica o con lesión del nervio periférico.

Adicionalmente, los trastornos oculares degenerativos que se pueden tratar incluyen enfermedades oculares que pueden involucrar directamente o indirectamente la generación de células de la retina, que incluye retinopatías

5 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 seco) y formas húmedas (AMD húmedo), retinopatía diabética, edema macular quístico (CME), desprendimiento de retina, retinitis pigmentosa, enfermedad de Stargardt, degeneración de la retina viteliforme de Best, amaurosis congénita de Leber y otras degeneraciones hereditarias de la retina, miopía patológica, retinopatía del prematuro, y neuropatía óptica hereditaria de Leber.

10 Se ha encontrado que el efecto de una combinación que comprende por lo menos un agonista del receptor nicotínico-alfa 7 y por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de (a) antipsicóticos convencionales y (b) antipsicóticos atípicos que 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 esquizofrenia que es resistente a la monoterapia que emplea solo uno de los socios de combinación.

15 También se describe una combinación, tal como una preparación combinada o composición farmacéutica, que comprende por lo menos un agonista del receptor nicotínico-alfa 7 y por lo menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de (a) antipsicóticos convencionales y (b) antipsicóticos atípicos, en los que están presentes los ingredientes activos 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 combinación descrita aquí es esquizofrenia, más preferiblemente esquizofrenia que es resistente a monoterapia que emplea solo uno de los socios de combinación.

20 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 clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol.

25 En otro aspecto, los compuestos de la invención se utilizan como agentes diagnósticos y/o ligandos PET, por ejemplo para la identificación y localización de receptores de nicotina en diversos tejidos. Los agentes marcados apropiadamente con isótopos de la invención exhiben propiedades valiosas como agentes de marcado histopatológicos, agentes formadores de imagen y/o biomarcadores, en adelante "marcadores", para el marcado selectivo del nAChR. Más particularmente los agentes de la invención son útiles como marcadores para marcar los receptores alfa 7 nAChR in vitro o in vivo. En particular, los compuestos de la invención que se marcan isotópicamente apropiadamente son útiles como marcadores PET. Tales marcadores PET se marcan con uno o más átomos seleccionados del grupo que consiste de ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}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 enfermedades que resultan de un desequilibrio o disfunción de nAChR, y para supervisar la efectividad de las farmacoterapias de tales enfermedades.

35 De acuerdo con lo anterior, la descripción describe un agente de la invención para uso como un marcador para la formación de neuroimágenes.

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

40 También se describe un método para marcar las estructuras del cerebro y el sistema nervioso periférico que implican nAChR in vitro o in vivo, que comprende poner en contacto con 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 marca la estructura objetivo. Dicha etapa adicional se puede efectuar al observar la estructura objetivo utilizando tomografía de emisión de positrón (PET) o tomografía computada de emisión de fotón único (SPECT), o cualquier dispositivo que permite la detección de radiaciones radioactivas.

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

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

50 a) Se lleva a cabo un ensayo funcional para afinidad en el nAChR $\alpha 7$ con una estirpe celular de pituitaria de rata que expresa establemente el nAChR $\alpha 7$. En resumen, las células GH3 que expresan recombinantemente el nAChR $\alpha 7$ se siembran 72 h antes del experimento en placas de 96 pozos negras y se incuban a 37° C en una atmósfera

humidificada (5 % de CO₂/95 % de aire). En el día del experimento se retira el medio al golpear suavemente las placas y se reemplaza con 100 µl de medio de crecimiento que contiene tinte sensible al calcio fluorescente, en la presencia de 2.5 mM probenecid (Sigma). Las células se incuban a 37°C en una atmósfera humidificada (5 % de CO₂/95 % de aire) durante 1 h. Las placas se golpean suavemente para retirar el exceso de Fluo-4, se lavan dos veces con solución salina amortiguada con Hepes (en mM: NaCl 130, KCl 5.4, CaCl₂ 2, MgSO₄ 0.8, NaH₂PO₄ 0.9, glucosa 25, Hepes 20, pH 7.4; HBS) y se vuelven a llenar con 100 µl de HBS que contiene antagonistas según sea apropiado. La incubación en la presencia del antagonista dura entre 3 y 5 minutos. Las placas luego se ponen en un lector de placa para formación de imágenes y se registra la señal de fluorescencia. En este ensayo, el compuesto de la invención exhibe valores pEC₅₀ de aproximadamente 5 a aproximadamente 9. Se prefieren los agonistas potentes y parciales en esta prueba.

b) Para evaluar la actividad del antagonista del compuesto de la invención en el nAChR α4β2 neuronal humano, se lleva a cabo un ensayo funcional similar utilizando una estirpe celular epitelial humana que expresa establemente el subtipo humano α4β2 (Michelmore et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (2002) 366, 235). En este ensayo, los compuestos preferidos de la invención muestran selectividad para el subtipo nAChR α7.

c) Para evaluar la actividad del antagonista del compuesto de la invención en el "subtipo gangliónico" (α3β4), el tipo de músculo del receptor nicotínico (α1βγδ) y el receptor 5-HT₃, las pruebas funciones similares como ya se han descrito bajo a) se llevan a cabo con una estirpe celular epitelial humana que expresa establemente el subtipo gangliónico humano, una estirpe celular que expresa endógenamente el tipo de músculo humano de los receptores nicotínicos o una estirpe celular que expresa endógenamente el receptor de murino 5-HT₃ (Michelmore et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (2002) 366, 235. Se prefieren especialmente los compuestos que exhiben poca actividad o que no exhiben actividad en el α3β4 nAChR, el subtipo de músculo del receptor nicotínico así como también el receptor 5-HT₃.

En el modelo de ratones que muestran déficit de 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 µM.

Se puede mostrar que el compuesto de la invención aumenta la 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 en serie de elección 5 (5-CSRTT). En esta prueba, la rata puede observar una pared que contiene 5 huecos. Cuando aparece un destello de luz en uno de ellos, la rata debe responder con metiendo la nariz en el agujero correcto dentro de 5 seg. con el fin de recibir un premio de concentrado, suministrado por un alimentador en la pared opuesta.

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

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 α7 en la neurogeneración se documenta en la literatura, por ejemplo en Wang et al., J. Biol. Chem. 275, 5626-5632 (2000).

Para el tratamiento de los anteriores y otros trastornos, la dosificación apropiada de un compuesto (ingrediente activo) de la invención, por supuesto, variará 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, la cantidad de agente activo requerido se puede determinar sobre la base de técnicas in vitro e in vivo conocidas, que determinan cómo una concentración grande de agente activo particular en el plasma en sangre permanece en un nivel aceptable para un efecto terapéutico. En general, se indica que los resultados satisfactorios en animales se obtienen 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/día p.o., por ejemplo de aproximadamente 50 a 200 mg (70 kg man), administrada convenientemente 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 comprenden en forma adecuada de aproximadamente 1.75 o 2.0 a aproximadamente 700 o 1400 mg de un compuesto de la invención mezclado con un diluyen farmacéuticamente aceptable apropiado o portador del mismo.

Las composiciones farmacéuticas contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 99.9 %, preferiblemente de aproximadamente 20 % a aproximadamente 60 %, de los ingredientes activos.

Ejemplos para composiciones que comprenden un compuesto de la invención incluyen, por ejemplo, una dispersión sólida, una solución acuosa, por ejemplo que contienen un agente solubilizante, 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 útiles comercialmente como productos químicos de investigación.

5 Para uso de acuerdo con la invención, un compuesto de la fórmula I y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede administrar como agente activo único o en combinación con uno o más de otros agentes activos de la fórmula I y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o especialmente otros agentes activos comúnmente empleados especialmente para el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente aquí u otros trastornos adicionales, en cualquier forma habitual, por ejemplo oralmente, por ejemplo en la forma de comprimidos, cápsulas, o como rociado nasal, o parenteralmente, por ejemplo en la forma de soluciones o suspensiones para inyección. Los
10 otros agentes activos empleados en tales combinaciones se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste de benzodiazepinas, inhibidores de retoma de serotonina selectiva (SSRI), inhibidores de retoma de serotonina y norepinefrina selectiva (SNRI), antipsicóticos convencionales, antipsicóticos atípicos, bupirona, carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina y pregabalina.

15 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.

20 Se puede administrar bupirona en forma libre o como una sal, por ejemplo como su clorhidrato, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial Buspar™ o Bespar™. Esta se puede preparar y administrar, por ejemplo, como se describe en la US 3,717,634. Se puede administrar fluoxetina, por ejemplo, en la forma de su clorhidrato como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial Prozac™. Este se puede preparar y administrar, por ejemplo, como se describe en CA 2002182. Se puede administrar paroxetina ((3S, 4R)-3-
25 [(1,3-benzodioxol -5- iloxi)metil] -4- (4-fluorofenil)piperidina), por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial Paxil™. Este 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 como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial Zoloft™. Este 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 como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial Antelepsin™. Se puede administrar diazepam, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial Diazepam Desitin™. Se puede administrar lorazepam, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial Tavor™. Se puede administrar citalopram en forma libre o como una sal, por ejemplo como su bromhidrato, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial Cipramil™. Se puede administrar escitalopram, por ejemplo, en la forma como se
35 comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial Ciprallex™. Este se puede preparar y administrar, por ejemplo, como se describe en AU623144. Se puede administrar Venlafaxina, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial Trevilor™. Se puede administrar duloxetina, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial Cymbalta™. Este se puede preparar y administrar, por ejemplo, como se describe en CA 1302421. Se puede administrar carbamazepina, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial Tegretal™ o Tegretol™. Se puede administrar oxcarbazepina, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial Trileptal™. La oxcarbazepina es bien conocida de la literatura [ver por ejemplo Schuetz H. et al., Xenobiotica (GB), 16(8), 769-778 (1986)]. Se puede administrar gabapentina, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial Neurontin™. Se puede administrar haloperidol, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial Haloperidol STADA™. Se puede administrar flufenazina, por ejemplo, en la forma de su diclorhidrato como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial Prolixin™. Se puede administrar tiotixeno, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial 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 como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial
50 Emergil™ o en la forma de su decanoato, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial Depixol™. Este se puede preparar, por ejemplo, como se describe en BP 925,538. Se puede administrar clozaril, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial 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 como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial Risperdal™. Se puede administrar olanzapina, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial Zyprexa™. Se puede administrar quetiapina, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial Seroquel™. Se puede administrar ziprasidona, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial Geodon™. Este se puede preparar, por ejemplo, como se describe en GB 281,309. Se puede administrar aripiprazol, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo bajo el nombre comercial Abilify™. Este se puede preparar, por ejemplo, como se describe en la US 5,006,528.

La estructura de los ingredientes activos identificados por los números de código, nombres comerciales o genéricos se pueden tomar a partir de la edición actual del compendio estándar "El Índice Merck" o de las bases de datos, por ejemplo Patentes Internacionales (por ejemplo Publicaciones Mundiales IMS). El contenido correspondiente de las mismas se incorpora por lo tanto como referencia. Cualquier persona experta en la técnica se le permitirá completamente identificar los ingredientes activos y, con base en esta referencia, permitirá probablemente la fabricación y prueba mediante las indicaciones farmacéuticas y propiedades en los modelos de prueba estándar, in vitro e in vivo.

En el caso de una combinación, las composiciones farmacéuticas para la administración separada de los socios de combinación y/o aquellos para la administración en una combinación fija, es decir una composición galénica única 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 adecuados para administración entérica, tal como oral o rectal, y parenteral a mamíferos, que incluyen el hombre, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un socio de combinación farmacológicamente activo solo 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 como se comercializa como fármacos individuales, su dosificación y modo de administración puede lugar de acuerdo con la información proporcionada en un folleto del empaque del fármaco comercializado respectivo con el fin de resultar en efecto beneficioso descrito allí, si no se menciona aquí otra cosa.

Las preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para administración entérica o parenteral son, por ejemplo, aquellos en forma de dosificación unitaria, tal como comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos, cápsulas o supositorios, o ampollas adicionales. Si no se indica de otra forma, estos se preparan en una forma conocida per se, por ejemplo por medio de procesos de mezcla convencional, granulación, recubrimiento con azúcar, disolución o liofilización. Se apreciará que el contenido unitario de un patrón 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 se puede lograr en lugar de una dosificación unitaria única mediante la administración de dos o más unidades de dosificación.

En particular; una cantidad terapéuticamente efectiva de cada uno de los socios de combinación se puede administrar simultáneamente o secuencialmente y en cualquier orden, y los componentes se pueden administrar separadamente (por ejemplo secuencialmente 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 patrón de combinación (a) (un compuesto de la presente invención) en forma de sal farmacéuticamente aceptable o forma libre y (ii) administración de un patrón de combinación (b) (por ejemplo un compuesto diferente de la presente invención o un ingrediente activo de una fórmula diferente) en forma de sal farmacéuticamente aceptable o forma libre, simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden, en cantidades terapéuticamente efectivas, preferiblemente en cantidades sinérgicamente efectivas, por ejemplo en dosificaciones diarias que corresponden a las cantidades descritas allí. Los socios de combinación individuales se pueden administrar separadamente en diferentes tiempos durante el curso de la terapia o concurrentemente en formas de combinación únicas o divididas. Adicionalmente, el término "administrar" también abarca el uso de un profármaco de un patrón de combinación que se convierte in vivo al patrón de combinación como tal. La invención actual se entiende por lo tanto como que abarca todos tales regímenes de tratamiento simultáneo y/o alternar el tratamiento y el término "administrar" se interpreta de acuerdo con lo anterior.

La dosificación efectiva de los socios de combinación empleados puede variar, por ejemplo dependiendo del compuesto particular o composición farmacéutica empleada, 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 incluyen la ruta de administración, metabolismo y la función hepática y renal del paciente. Un médico o veterinario medianamente versado en la técnica puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad efectiva de los ingredientes activos individuales requeridos para evitar, mitigar, contrarrestar o detener el trastorno. La precisión óptima en lograr la concentración de los ingredientes activos dentro del rango que produce eficacia sin toxicidad requiere un régimen basado en las cinéticas de disponibilidad de los ingredientes activos para los sitios objetivo.

De acuerdo con lo anterior, la presente descripción también describe

(1) Un compuesto de la fórmula I, y/o una sal del mismo, para uso en el tratamiento terapéutico o diagnóstico 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) de uno o más trastornos, especialmente de uno o más de los trastornos particulares establecidos aquí anteriormente y 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 portador farmacéuticamente aceptable.

- 5 (2') Una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de un trastorno en el tratamiento del que la activación del receptor alfa-7 cumple una función o está implicada y/o en la que se implica la actividad del receptor alfa-7, especialmente cualquiera uno o más de los trastornos mencionados anteriormente aquí 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.
- (3) Un método para el tratamiento de un trastorno, especialmente cualquiera uno o más de los trastornos particulares establecidos aquí anteriormente, en un sujeto en necesidad de tal tratamiento, que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente afectiva de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 (3') Un método para tratar o prevenir un trastorno en el tratamiento del que la activación del receptor alfa-7 cumple una función o está implicada y/o en el que está implicada la actividad del receptor alfa-7, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de esta 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 el tratamiento del que la activación del receptor alfa-7 cumple una función o está implicada y/o en el que la actividad del receptor alfa-7 está implicada, especialmente uno o más de los trastornos mencionados anteriormente.
- 20 (5) Un método como se definió anteriormente que comprende la coadministración, por ejemplo concomitantemente 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 la sal del mismo es especialmente para uso en el tratamiento de cualquiera uno o más de los trastornos establecidos aquí 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 cualquiera uno o más de los trastornos particulares establecidos aquí anteriormente.

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

AcOEt acetato de etilo

ac. Acuoso

EtOH etanol

FC cromatografía flash

35 HV alto vacío

MeOH MeOH

p.f. punto de fusión

MTBE metil tert-butil éter

NHMDS disilazano hexametil de sodio

40 ta temperatura ambiente

soln. solución

THF tetrahidrofurano

Las temperaturas se miden en grados Celsius. A menos que se indique otra cosa, las reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente. La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirma

mediante métodos analíticos estándar, por ejemplo microanálisis y características espectroscópicas (por ejemplo MS, IR, RMN).

Se prepara (4SR, 5RS)-1 -aza- biciclo[3.3.1]non -4- ilamina de acuerdo con Frank D. King et al., J. Med. Chem. (1993) 36, 683.

5 **Ejemplo 1 (4SR, 5RS)-(1 -aza- biciclo[3.3.1]non -4- il)-[5-(1H-indol -5- il)-piridin-2-il]-amina**

Una mezcla de 2.59 g (10.9 mmol) de 2,5-dibromopiridina, 1.57 g (16.4 mmol) de tert-butóxido de sodio, 0.20 g de Pd₂(dba)₃ y 0.38 g de xantfos se disuelve en 40 ml de tolueno seco y se trata con una solución de 1.53 g (10.9 mmol) de (rac.)-1 -aza- biciclo[3.3.1]non -4- ilamina en 10 ml de tolueno. Después de calentar a 95° C durante 60 min la mezcla de reacción se vierte en hielo y se diluye con AcOEt. La fase ac. se extrae con AcOEt y las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y solución salina, se secan sobre Na₂CO₃ en polvo y se evaporan. El residuo se purifica mediante cromatografía de presión media sobre gel de sílice con AcOEt/MeOH/NEt₃ 50:45:5 que produce 2.09 g de (4SR, 5RS)-(1 -aza- biciclo[3.3.1]non -4- il)-(5-bromo-piridin-2-il)-amina como un polvo beige. MS (ES+): m/e = 296/298 (MH+). [

Se carga un frasco para microondas que contiene una barra de agitación con 148 mg (0.5 mmol) de (4SR, 5RS)-(1 -aza- biciclo[3.3.1] non -4- il)-(5-bromo-piridin-2-il)-amina, 98 mg (0.61 mmol) de ácido indol -5- borónico y 29.7 mg de tetraquis(trifenilfosfina) paladio, se tapa y después de evacuación se purga con argón. Después de la adición de 9 ml de tolueno, 1 ml de EtOH y 1 ml de 2 M solución Na₂CO₃. La mezcla se irradia a 120° C durante 45 min en un reactor para microondas (Initiator Exp, Biotage). La mezcla de reacción se filtra sobre hiflo y se diluye con AcOEt. La fase acuosa se extrae con AcOEt, las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y solución salina, se secan sobre Na₂SO₄ y se evaporan. El residuo se purifica mediante cromatografía de presión media sobre gel de sílice con AcOEt/MeOH/NEt₃ 50:45:5 proporcionando una espuma que después de trituración con pentano produce 73 mg de (4SR, 5RS)-(1 -aza- biciclo[3.3.1]non -4- il)-[5-(1H-indol -5- il)-piridin-2-il]-amina como polvo beige. MS (ES+): m/e = 333 (MH+).

Separación del Enantiómero Preparativo:

25 Columna: Chiralpak AD 20 um; 5x (75 x 21.2 mm)

Eluyente: n-hexano : CHCl₃ : MeOH 50:25:25 + 0.1 % de dietil amina

Flujo: 40 ml / min

Detector: UV 254 nm

Pico 1: 9 - 13 min;

30 Pico 2: 17 - 30 min.

Evaluación analítica

Columna: Chiralpak AD 10 um; 4.6 x 250 mm)

Eluyente: n-hexano : CHCl₃: MeOH 50:25:25 + 0.1 % de dietil amina

Flujo: 1.5 ml / min

35 Detector: UV 254 nm

Pico 1: 6.65 min = (4R, 5S)-(1 -aza- biciclo[3.3.1]non -4- il)-[5-(1H-indol -5- il)-piridin-2-il]-amina;

Pico 2: 19.12 min.= (4S, 5R)-(1 -aza- biciclo[3.3.1]non -4- il)-[5-(1H-indol -5- il)-piridin-2-il]-amina

Ejemplo 2 (Fabricación de Cápsulas Blandas)

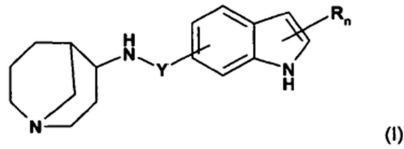
40 Se preparan 5000 cápsulas de gelatina blanda, cada una comprende como ingrediente activo 0.05 g de uno de los compuestos de la fórmula I mencionados en los ejemplos precedentes, como sigue:

ES 2 376 647 T3

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)

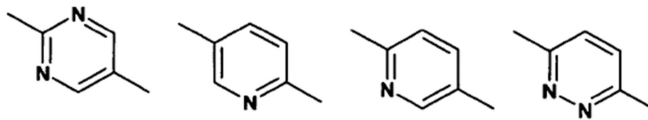


en donde

5 n representa 0, 1, 2, 3, 4 o 5 ,

R representa independientemente uno del otro hidroxilo, ciano, nitro, halógeno, alquilo, alcoxi alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo, alquilamina, dialquilamina, alquilcarbonilamina, alquilcarbamato

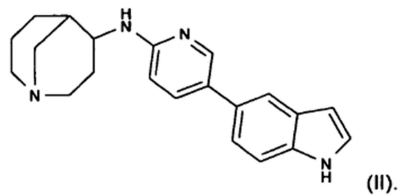
Y representa uno de los siguientes grupos:



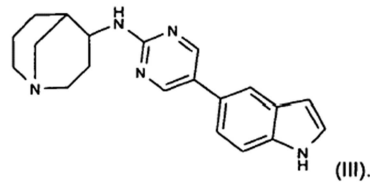
10 en forma de sal de adición ácida o de base libre.

2. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde n representa cero.

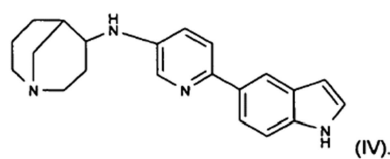
3. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto es un compuesto de la fórmula (II):



15 4. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto es un compuesto de la fórmula (III):

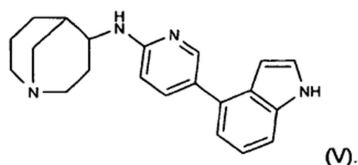


5. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto es un compuesto de la fórmula (IV):

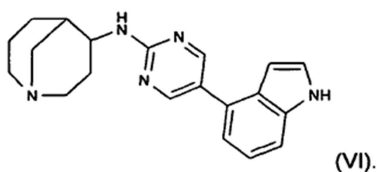


20

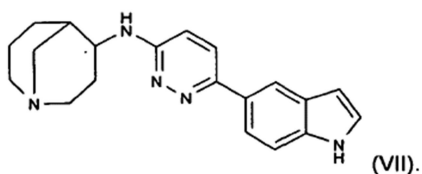
6. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto es un compuesto de la fórmula (V):



5 7. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto es un compuesto de la fórmula (VI):



8. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto es un compuesto de la fórmula (VII):



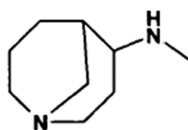
10 9. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, que comprende la etapa de

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

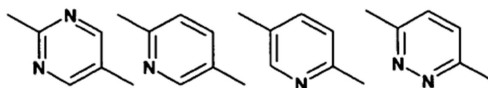
R-Y-Z (VIII)

en donde R representa

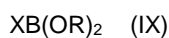
15



Y representa una de las siguientes unidades estructurales



y Z representa un grupo saliente, tal como Cl, Br, I o Tosilato con un compuesto de la fórmula (IX)



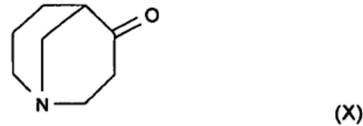
20 en donde X representa una unidad estructural indolilo adecuadamente sustituida por R_n (por ejemplo 5-indolilo, 4-indolilo, 5-1,3-dihidro-indol- 2-on-il) y R representa H o alquilo C_1 - C_4 o ambos grupos RO junto con el átomo de Boro al que ellos se unen forman un anillo heterocíclico.,

ii) recuperar el compuesto así obtenido de la fórmula (I) en forma de sal de adición ácida o de base libre

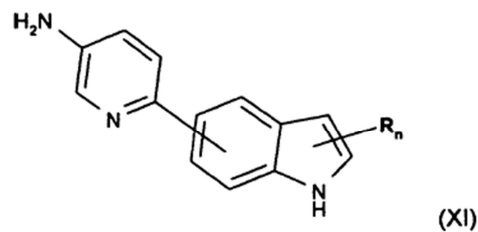
iii) separar opcionalmente los estereoisómeros mediante métodos conocidos, por ejemplo cromatografía HPLC quiral.

10. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, que comprende la etapa de

5 i) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (X)



con un compuesto de la fórmula (XI)



en donde R y n son como se define en la reivindicación 1, y

10 ii) recuperar el compuesto así obtenido de la fórmula (I) en forma de sal de adición ácida o de base libre

iii) separar opcionalmente los estereoisómeros mediante métodos conocidos, por ejemplo cromatografía HPLC quiral.

11. El compuesto de la reivindicación 1 en forma de sal de adición ácida o de base libre farmacéuticamente aceptable, para uso como un fármaco.

15 12. El compuesto de la reivindicación 1 en forma de sal de adición ácida o de base libre farmacéuticamente aceptable, para uso en la prevención, tratamiento y/o retraso de la progresión de trastornos neurodegenerativos y psicóticos.

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

20 14. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 en forma de sal de adición ácida o de base libre farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para la prevención, tratamiento y/o retraso de la progresión de trastornos neurodegenerativos y psicóticos.

25 15. 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 farmacéuticamente activo y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.