

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 890**

51 Int. Cl.:
C07D 453/02 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06806403 .9**
96 Fecha de presentación: **19.10.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1940832**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.07.2008**

54 Título: **Nuevos derivados de 1-aza-bicicloalquilo para el tratamiento de trastornos psicóticos y neurodegenerativos**

30 Prioridad:
21.10.2005 GB 0521508

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.03.2012

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

72 Inventor/es:
**FEUERBACH, Dominik;
FREDERIKSEN, Mathias;
MARZI, Martin y
ROY, Bernard, Lucien**

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 376 890 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).

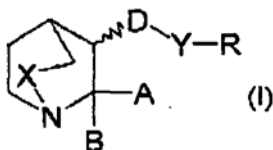
DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de 1-aza-bicicloalquilo para el tratamiento de trastornos psicóticos y neurodegenerativos

La presente invención se refiere a nuevos derivados de 1-aza-bicicloalquilo, a procedimientos para su producción, a estos compuestos para el uso como productos farmacéuticos y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.

5 WO2004/022556 divulga aza-bicicloéteres y su uso como agonistas de nic-alfa 7. Los compuestos divulgados en esta solicitud de patente tienen propiedades valiosas, pero también muestran desventajas. Así, existe una necesidad de proporcionar compuestos adicionales que tengan propiedades valiosas como agonistas de nic-alfa 7.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



10 en el que

X representa CH₂;

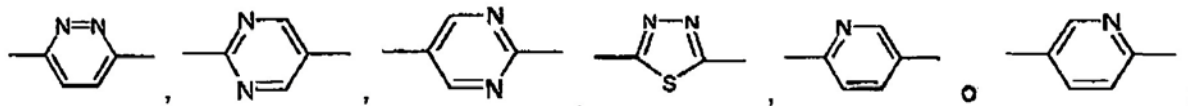
R representa un arilo C₅-C₁₀ sustituido o no sustituido, en el que los sustituyentes existentes se están seleccionando del grupo que consiste en amino, alquil(C₁-C₄)-amino, di[alquil(C₁-C₄)]-amino, cicloalquil(C₃-C₅)-amino, di[cicloalquil(C₃-C₅)]-amino, N-alquil(C₁-C₄)-N-cicloalquil(C₃-C₅)-amino, halógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₄-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, cicloalquiloxi C₃-C₅, alcoxi(C₁-C₄)-alcoxi(C₁-C₄), di[alquil(C₁-C₄)]-amino-alcoxi(C₁-C₄), carbamoilo, N-alquil(C₁-C₄)-carbamoilo, N,N-di[alquil(C₁-C₄)]-carbamoilo, nitro, ciano, carboxi, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, alcanóilo C₁-C₄, alcanoiloxi C₁-C₄, benzoilo, amidino, guanidino, ureido, mercapto, alquil(C₁-C₄)-tio, piridilo, fenilo, fenoxi, alcoxi(C₁-C₄)-fenilo, feniltio, fenil-alquil(C₁-C₄)-tio, alquil(C₁-C₄)-sulfonilo, fenilsulfonilo, alquil(C₁-C₄)-fenilsulfonilo, alquenilo C₁-C₄, alcanóilo C₁-C₄, alquilendioxi C₁-C₄ unido a átomos de C adyacentes del anillo, y alquilo C₁-C₄, que está sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, nitro, ciano, carboxi, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, alcanóilo C₁-C₄ y alcanoiloxi C₁-C₄; o

R representa un heteroarilo C₅-C₁₀ sustituido o no sustituido, en donde el heteroarilo C₅-C₁₀ es un sistema heterocíclico aromático que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O y S; y en el que los sustituyentes existentes se están seleccionando del grupo que consiste en amino, alquil(C₁-C₄)-amino, di[alquil(C₁-C₄)]-amino, cicloalquil(C₃-C₅)-amino, di[cicloalquil(C₃-C₅)]-amino, N-alquil(C₁-C₄)-N-cicloalquil(C₃-C₅)-amino, halógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₄-C₅, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, cicloalquiloxi C₃-C₅, alcoxi(C₁-C₄)-alcoxi(C₁-C₄), di-[alquil(C₁-C₄)]-amino-alcoxi(C₁-C₄), carbamoilo, N-alquil(C₁-C₄)-carbamoilo, N,N-di[alquil(C₁-C₄)]-carbamoilo, nitro, ciano, carboxi, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, alcanóilo C₁-C₄, alcanoiloxi C₁-C₄, benzoilo, amidino, guanidino, ureido, mercapto, alquil(C₁-C₄)-tio, piridilo, fenilo, fenoxi, alcoxi(C₁-C₄)-fenilo, feniltio, fenil-alquil(C₁-C₄)-tio, alquil(C₁-C₄)-sulfonilo, fenilsulfonilo, alquil(C₁-C₄)-fenilsulfonilo, alquenilo C₁-C₄, alcanóilo C₁-C₄, alquilendioxi C₁-C₄ unido a átomos de C adyacentes del anillo, y alquilo C₁-C₄, que está sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, nitro, ciano, carboxi, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, alcanóilo C₁-C₄ y alcanoiloxi C₁-C₄; o

R representa un grupo N(R¹)(R⁵); o

35 R representa un grupo N(R²)(CHR³R⁴);

Y representa un grupo de fórmula



D representa NH, NR⁶, S, S(O), SO₂

40 A y B representan, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo C₁-C₇, bajo la condición de que A y B no puedan representar ambos hidrógeno al mismo tiempo, o

A y B representan junto con el átomo de carbono al que están ligados un grupo cicloalquilo C₃-C₇,

R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o CF₃;

- R² representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o CF₃;
- R³ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o CF₃;
- R⁴ representa un arilo C₅-C₁₀ sustituido o no sustituido, en el que los sustituyentes existentes se están seleccionando del grupo que consiste en amino, alquil(C₁-C₄)-amino, di[alquil(C₁-C₄)]-amino, cicloalquil(C₃-C₅)-amino, di[cicloalquil(C₃-C₅)]-amino, N-alquil(C₁-C₄)-N-cicloalquil(C₃-C₅)-amino, halógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₄-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, cicloalquiloxi C₃-C₅, alcoxi(C₁-C₄)-alcoxi(C₁-C₄), di[alquil(C₁-C₄)]-amino-alcoxi(C₁-C₄), carbamoilo, N-alquil(C₁-C₄)-carbamoilo, N,N-di[alquil(C₁-C₄)]-carbamoilo, nitro, ciano, carboxi, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, alcanóilo C₁-C₄, alcanoiloxi C₁-C₄, benzoilo, amidino, guanidino, ureido, mercapto, alquil(C₁-C₄)-tio, piridilo, fenilo, fenoxi, alcoxi(C₁-C₄)-fenilo, feniltio, fenil-alquil(C₁-C₄)-tio, alquil(C₁-C₄)-sulfonilo, fenilsulfonilo, alquil(C₁-C₄)-fenilsulfonilo, alquenilo C₁-C₄, alcanóilo C₁-C₄, alquilendioxi C₁-C₄ unido a átomos de C adyacentes del anillo, y alquilo C₁-C₄, que está sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, nitro, ciano, carboxi, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, alcanóilo C₁-C₄ y alcanoiloxi C₁-C₄; o
- R⁴ representa un heteroarilo C₅-C₁₀ sustituido o no sustituido, en el que el heteroarilo C₅-C₁₀ es un sistema heterocíclico aromático que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O y S; y en el que los sustituyentes existentes se están seleccionando del grupo que consiste en amino, alquil(C₁-C₄)-amino, di[alquil(C₁-C₄)]-amino, cicloalquil(C₃-C₅)-amino, di[cicloalquil(C₃-C₅)]-amino, N-alquil(C₁-C₄)-N-cicloalquil(C₃-C₅)-amino, halógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₄-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, cicloalquiloxi C₃-C₅, alcoxi(C₁-C₄)-alcoxi(C₁-C₄), di[alquil(C₁-C₄)]-amino-alcoxi(C₁-C₄), carbamoilo, N-alquil(C₁-C₄)-carbamoilo, N,N-di[alquil(C₁-C₄)]-carbamoilo, nitro, ciano, carboxi, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, alcanóilo C₁-C₄, alcanoiloxi C₁-C₄, benzoilo, amidino, guanidino, ureido, mercapto, alquil(C₁-C₄)-tio, piridilo, fenilo, fenoxi, alcoxi(C₁-C₄)-fenilo, feniltio, fenil-alquil(C₁-C₄)-tio, alquil(C₁-C₄)-sulfonilo, fenilsulfonilo, alquil(C₁-C₄)-fenilsulfonilo, alquenilo C₁-C₄, alcanóilo C₁-C₄, alquilendioxi C₁-C₄ unido a átomos de C adyacentes del anillo, y alquilo C₁-C₄, que está sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, nitro, ciano, carboxi, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, alcanóilo C₁-C₄ y alcanoiloxi C₁-C₄;
- R⁵ representa un arilo C₅-C₁₀ sustituido o no sustituido, en el que los sustituyentes existentes se están seleccionando del grupo que consiste en amino, alquil(C₁-C₄)-amino, di[alquil(C₁-C₄)]-amino, cicloalquil(C₃-C₅)-amino, di[cicloalquil(C₃-C₅)]-amino, N-alquil(C₁-C₄)-N-cicloalquil(C₃-C₅)-amino, halógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₄-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, cicloalquiloxi C₃-C₅, alcoxi(C₁-C₄)-alcoxi(C₁-C₄), di[alquil(C₁-C₄)]-amino-alcoxi(C₁-C₄), carbamoilo, N-alquil(C₁-C₄)-carbamoilo, N,N-di[alquil(C₁-C₄)]-carbamoilo, nitro, ciano, carboxi, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, alcanóilo C₁-C₄, alcanoiloxi C₁-C₄, benzoilo, amidino, guanidino, ureido, mercapto, alquil(C₁-C₄)-tio, piridilo, fenilo, fenoxi, alcoxi(C₁-C₄)-fenilo, feniltio, fenil-alquil(C₁-C₄)-tio, alquil(C₁-C₄)-sulfonilo, fenilsulfonilo, alquil(C₁-C₄)-fenilsulfonilo, alquenilo C₁-C₄, alcanóilo C₁-C₄, alquilendioxi C₁-C₄ unido a átomos de C adyacentes del anillo, y alquilo C₁-C₄, que está sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, nitro, ciano, carboxi, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, alcanóilo C₁-C₄ y alcanoiloxi C₁-C₄; o
- R⁵ representa un heteroarilo C₅-C₁₀ sustituido o no sustituido, en donde el heteroarilo C₅-C₁₀ es un sistema heterocíclico aromático que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O y S; y en el que los sustituyentes existentes se están seleccionando del grupo que consiste en amino, alquil(C₁-C₄)-amino, di[alquil(C₁-C₄)]-amino, cicloalquil(C₃-C₅)-amino, di[cicloalquil(C₃-C₅)]-amino, N-alquil(C₁-C₄)-N-cicloalquil(C₃-C₅)-amino, halógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₄-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, cicloalquiloxi C₃-C₅, alcoxi(C₁-C₄)-alcoxi(C₁-C₄), di[alquil(C₁-C₄)]-amino-alcoxi(C₁-C₄), carbamoilo, N-alquil(C₁-C₄)-carbamoilo, N,N-di[alquil(C₁-C₄)]-carbamoilo, nitro, ciano, carboxi, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, alcanóilo C₁-C₄, alcanoiloxi C₁-C₄, benzoilo, amidino, guanidino, ureido, mercapto, alquil(C₁-C₄)-tio, piridilo, fenilo, fenoxi, alcoxi(C₁-C₄)-fenilo, feniltio, fenil-alquil(C₁-C₄)-tio, alquil(C₁-C₄)-sulfonilo, fenilsulfonilo, alquil(C₁-C₄)-fenilsulfonilo, alquenilo C₁-C₄, alcanóilo C₁-C₄, alquilendioxi C₁-C₄ unido en átomos de C adyacentes del anillo, y alquilo C₁-C₄, que está sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, nitro, ciano, carboxi, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, alcanóilo C₁-C₄ y alcanoiloxi C₁-C₄;
- R⁶ representa alquilo C₁-C₄, bencilo o bencilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄;

en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

- 50 Los términos generales usados anteriormente y posteriormente en la presente memoria tienen preferiblemente dentro del contexto de esta divulgación los siguientes significados, a menos que se indique otra cosa:

Cuando se usa la forma plural para compuestos, sales y similares, se considera que esta también significa un solo compuesto, sal o similar.

- 55 A menos que se mencione otra cosa, los términos que se usan en esta memoria descriptiva tendrán el siguiente significado:

El término "no sustituido o sustituido", según se usa en la presente memoria, significa que el radical respectivo puede estar sustituido con uno o más, preferiblemente hasta tres, especialmente uno o dos sustituyentes,

especialmente seleccionados de amino, alquil(C₁-C₄)-amino, di[alquil(C₁-C₄)]-amino, cicloalquil(C₃-C₅)-amino, di[cicloalquil(C₃-C₅)]-amino, N-alquil(C₁-C₄)-N-cicloalquil(C₃-C₅)-amino, halógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₄-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, cicloalquiloxi C₃-C₅, alcoxi(C₁-C₄)-alcoxi(C₁-C₄), di-[alquil(C₁-C₄)-amino-alcoxi(C₁-C₄)], carbamoilo, N-alquil(C₁-C₄)-carbamoilo, N,N-di[alquil(C₁-C₄)]-carbamoilo, nitro, ciano, carboxi, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, alcanoilo C₁-C₄, alcanoiloxi C₁-C₄, benzoilo, amidino, guanidino, ureido, mercapto, alquil(C₁-C₄)-tio, piridilo, fenilo, fenoxi, alcoxi(C₁-C₄)-fenilo, feniltio, fenil-alquil(C₁-C₄)-tio, alquil(C₁-C₄)-sulfonilo, fenilsulfonilo, alquil(C₁-C₄)-fenilsulfonilo, alqueno C₁-C₄, alcanoilo C₁-C₄, alquilendioxi C₁-C₄ unido a átomos de C adyacentes del anillo, y alquilo C₁-C₄, que está sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, nitro, ciano, carboxi, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, alcanoilo C₁-C₄ o alcanoiloxi C₁-C₄.

10 El alquilo es especialmente alquilo con desde e incluyendo 1 hasta e incluyendo 7, preferiblemente desde e incluyendo 1 hasta e incluyendo 4 átomos de C, más preferiblemente alquilo C₁-C₂, y es lineal o ramificado; preferiblemente, el alquilo es metilo, etilo, propilo, tal como n-propilo o isopropilo, butilo, tal como n-butilo, sec-butilo, isobutilo o terc-butilo, más preferiblemente metilo o etilo.

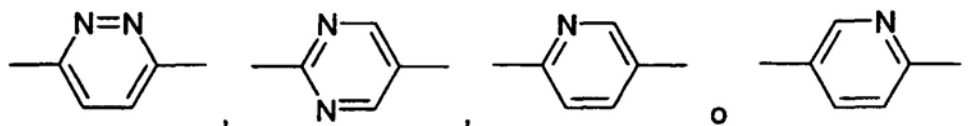
El alcoxi es especialmente alcoxi C₁-C₄, en particular metoxi, etoxi o n-propoxi.

15 A causa del átomo o los átomos de carbono asimétricos presentes en los compuestos de fórmula (I) y sus sales así como los productos intermedios correspondientes, pueden existir en forma ópticamente activa o en forma de mezclas de isómeros ópticos, p. ej. en forma de mezclas racémicas. Todos los isómeros ópticos y sus mezclas, incluyendo mezclas racémicas, enantiómeros, diastereoisómeros enantiopuros, mezclas diastereoisómeras, son parte de la presente invención.

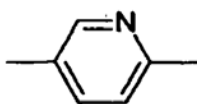
20 Los compuestos de fórmula (I) existen en forma libre o de sal de adición de ácido. También se incluyen sales que son inadecuadas para usos farmacéuticos pero que pueden emplearse, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de compuestos de fórmula (I) libres, tales como picratos o percloratos. 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.

25 Para compuestos de fórmula (I) y los productos intermedios correspondientes, los siguiente significados se prefieren independientemente, colectivamente o en cualquier combinación o subcombinación:

Y preferiblemente representa uno de los siguientes grupos:



Y de forma particularmente preferible representa uno de los siguientes grupos:



30 R preferiblemente representa fenilo o fenilo sustituido, seleccionándose los sustituyentes del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄, alquil(C₁-C₄)-sulfonilo, alquil(C₁-C₄)-carbonilo, alquil(C₁-C₄)-carbonilamino, fenilo, alquil(C₁-C₄)-fenilo, alcoxi(C₁-C₄)-fenilo, bencilo.

35 R preferiblemente representa heteroarilo C₅-C₁₀ o heteroarilo C₅-C₁₀ sustituido, seleccionándose los sustituyentes del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄, alquil(C₁-C₄)-sulfonilo, alquil(C₁-C₄)-carbonilo, alquil(C₁-C₄)-carbonilamino, fenilo, alquil(C₁-C₄)-fenilo, alcoxi(C₁-C₄)-fenilo, bencilo.

40 R de forma particularmente preferible representa fenilo sustituido, seleccionándose los sustituyentes del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄, alquil(C₁-C₄)-sulfonilo, alquil(C₁-C₄)-carbonilo, alquil(C₁-C₄)-carbonilamino, fenilo, alquil(C₁-C₄)-fenilo, alcoxi(C₁-C₄)-fenilo, bencilo.

45 R de forma particularmente preferible representa heteroarilo C₅-C₁₀ o heteroarilo C₅-C₁₀ sustituido, seleccionándose los sustituyentes del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄, halogenoalcoxi C₁-C₄, alquil(C₁-C₄)-sulfonilo, alquil(C₁-C₄)-carbonilo, alquil(C₁-C₄)-carbonilamino, fenilo, alquil(C₁-C₄)-fenilo, alcoxi(C₁-C₄)-fenilo, bencilo y seleccionándose el heteroarilo C₅-C₁₀ del grupo que consiste en indolilo, tiofenilo, benzo[1,3]dioxolilo, furanilo, benzotiazolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo,

dibenzotiofenilo, benzo[b]tiofenilo, piridinilo, dibenzofuranilo, quinolinilo.

A preferiblemente representa alquilo C₁-C₄, más preferiblemente metilo o etilo, lo más preferiblemente metilo.

B preferiblemente representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, más preferiblemente hidrógeno, metilo o etilo, lo más preferiblemente hidrógeno.

5 A y B preferiblemente representan con el átomo de carbono al que están ligados un grupo ciclopropilo.

D preferiblemente representa NH.

R¹ preferiblemente representa H, alquilo C₁-C₄ o CF₃.

R² preferiblemente representa H, alquilo C₁-C₄ o CF₃.

R³ preferiblemente representa H, alquilo C₁-C₄ o CF₃.

10 R⁴ preferiblemente representa arilo C₅-C₁₀, que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alcoxi C₁-C₄, CN o alquilo C₁-C₂ que no está sustituido o está sustituido con halógeno; o hetero-arilo(C₅-C₁₀), que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alcoxi C₁-C₄, CN o alquilo C₁-C₂ que no está sustituido o está sustituido con halógeno.

15 R⁶ preferiblemente representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o bencilo, más preferiblemente hidrógeno, metilo, etilo o bencilo.

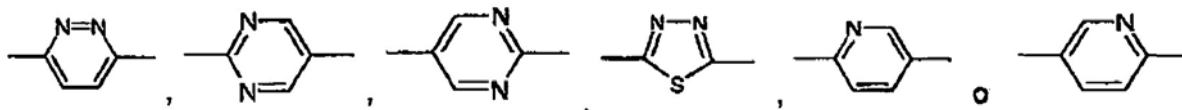
R⁶ de forma particularmente preferible representa hidrógeno, metilo o bencilo.

Una realización preferida de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que

X representa CH₂,

20 R representa arilo C₅-C₁₀, que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, NO₂, CN, alcoxi C₁-C₄ que no está sustituido o está sustituido con halógeno, o alquilo C₁-C₄ que no está sustituido o está sustituido con halógeno, alquil(C₁-C₄)-sulfonilo, alquil(C₁-C₄)-carbonilamino;

Y representa un grupo de la fórmula



25 D representa NH;

A representa hidrógeno o alquilo C₁-C₇ y B representa hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o

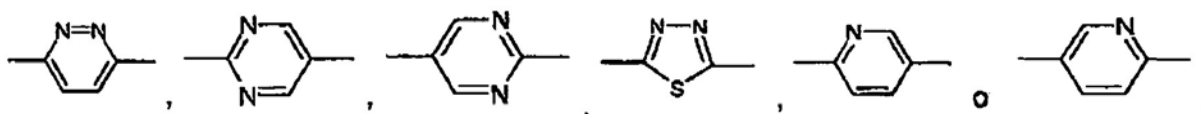
A y B representan junto con el átomo de carbono al que están ligados un grupo ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Una realización preferida adicional de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que

30 X representa CH₂,

R representa hetero-arilo(C₅-C₁₀), que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alcoxi C₁-C₄, CN o alquilo C₁-C₄ que no está sustituido o está sustituido con halógeno, fenilo que no está sustituido o está sustituido con fenilo, alcoxi C₁-C₄ o bencilo;

Y representa un grupo de la fórmula



35

D representa NH;

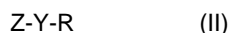
A representa hidrógeno o alquilo C₁-C₇ y B representa hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o

A y B representan junto con el átomo de carbono al que están ligados un grupo ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

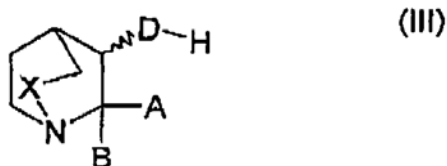
Compuestos particularmente preferidos de la invención son los compuestos de los Ejemplos.

Esta divulgación abarca un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (I).

- 5 Un primer procedimiento comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



en el que Y y R son como se definen anteriormente para un compuesto de fórmula (I) y Z es un grupo de salida, p. ej. F, Cl, Br, I u OSO_2CF_3 , con un compuesto de fórmula (III)



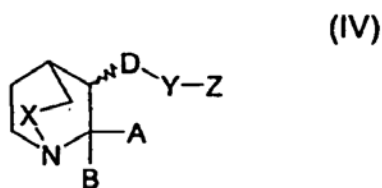
- 10 en el que A, B, D, X tienen los significados que se definen para un compuesto de fórmula (I), y recuperar el compuesto de fórmula (I) así obtenido en forma de base libre o de sal de adición de ácido y opcionalmente oxidar el compuesto así obtenido.

Los procedimientos descritos anteriormente para la producción pueden llevarse a cabo de acuerdo con procedimientos estándar, por ejemplo según se ilustra en los Ejemplos.

- 15 Los compuestos de fórmula (II) son conocidos o pueden prepararse a partir de compuestos conocidos correspondientes, p. ej. según se describe en los Ejemplos, p. ej. análogamente a Coates WJ, McKillop A (1992) *Synthesis* 334-342. Los compuestos de fórmula (III) son conocidos (Vorob'eva, V. Ya.; Bondarenko, V. A.; Mikhlina, E. E.; Turchin, K. F.; Linberg, L. F.; Yakhontov, L. N. *Reaction of 2-methylene-3-oxoquinuclidine with nucleophilic reagents. Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii* (1977), (10), 1370-6).

- 20 Los compuestos de fórmula (III) son conocidos o pueden prepararse a partir de compuestos conocidos correspondientes.

Un segundo procedimiento para fabricar los compuestos de fórmula (I) comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)

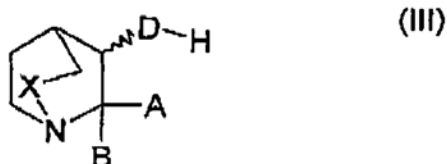


- 25 en el que A, B, D e Y son como se definen anteriormente para un compuesto de fórmula (I) y Z representa un grupo de salida, p. ej. F, Cl, Br, I u OSO_2CF_3 , con un compuesto de fórmula V



en el que R es como se define anteriormente para un compuesto de fórmula (I), y recuperar el compuesto de fórmula (I) así obtenido en forma de base libre o sal de adición de ácido.

- 30 Los compuestos de fórmula (IV) son nuevos y materia de la presente invención. Los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse al hacer reaccionar compuestos de fórmula (III),



en los que A, B, D, X tienen los significados que se definen para un compuesto de fórmula (I), con compuestos de fórmula (IIX)

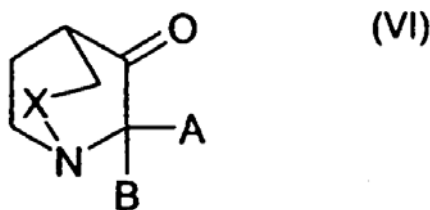


en los que Y y Z son como se definen para un compuesto de fórmula (II).

- 5 En este procedimiento, pueden usarse adyuvantes de reacción tales como ácidos arilborónicos.

Los compuestos de fórmula (IIX) son conocidos o pueden prepararse a partir de compuestos conocidos correspondientes.

Un tercer procedimiento, para fabricar los compuestos de fórmula (I), en los que D representa NH o NR⁶, comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI)



10

en el que A, B y X son como se definen anteriormente para compuestos de fórmula (I) con un compuesto (VII)



en el que Y y R son como se definen anteriormente para compuestos de fórmula (I) y recuperar el compuesto de fórmula (I) así obtenido en forma de base libre o sal de adición de ácido.

- 15 En este procedimiento, pueden usarse adyuvantes de reacción, tales como aril- y/o heteroarilaminas.

Los compuestos de fórmula (VI) son conocidos o pueden prepararse a partir de compuestos conocidos correspondientes.

Los compuestos de fórmula (VII) son conocidos o pueden prepararse a partir de compuestos conocidos correspondientes.

- 20 La siguiente consideración puede aplicarse a todos los procedimientos descritos anteriormente, según sea el caso:

Purificación/Aislamiento: El tratamiento de las mezclas de reacción de acuerdo con el procedimiento anterior y la purificación de los compuestos así obtenidos se llevaron a cabo de acuerdo con procedimientos conocidos.

- 25 Formación de sales: Las sales de adición de ácido pueden producirse a partir de las bases libres de modo conocido, y viceversa. Sales de adición de ácido adecuadas para el uso de acuerdo con la presente invención incluyen, por ejemplo, el hidrocloreuro.

Isómeros ópticos puros: Los compuestos de fórmula (I) en forma ópticamente pura pueden obtenerse a partir de los racematos correspondientes de acuerdo con procedimientos muy conocidos, p. ej. HPLC con matriz quiral. Alternativamente, pueden usarse materias primas ópticamente puras.

- 30 Grupos protectores: Si uno o más de otros grupos funcionales, por ejemplo carboxi, hidroxilo, amino o mercapto, pueden necesitar protegerse en las materias primas mediante grupos protectores. Los grupos protectores empleados ya pueden estar presentes en los precursores y deben proteger a los grupos funcionales implicados contra reacciones secundarias no deseadas, tales como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvolisis, y reacciones similares. Una característica de los grupos protectores es que pueden conducir por sí mismos fácilmente, es decir sin reacciones secundarias no deseadas, a la retirada, típicamente mediante solvolisis, reducción, fotólisis o también mediante actividad enzimática, por ejemplo bajo condiciones análogas a las
- 35 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 anteriormente y posteriormente en la presente memoria. La protección de tales grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los propios grupos protectores y sus reacciones de retirada se describen, por ejemplo, en trabajos de referencia estándar, Tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, Nueva York 1981, en "The Peptides"; Volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie", Houben Weyl, 4ª edición, Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H.
- 40

Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine", Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach y Basilea 1982, y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

5 Oxidación: En el caso de que D represente S, es posible una oxidación hasta S(O) o SO₂ usando agentes oxidantes estándar, p. ej. H₂O₂, MCPBA o similares, en un diluyente inerte convencional, p. ej. benceno o un disolvente clorado tal como diclorometano.

Los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, posteriormente denominados en la presente memoria 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.

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

15 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 relacionada con la inflamación, el dolor y síntomas de abstinencia provocados por un abuso de sustancias químicas. Enfermedades o afecciones relacionadas con el SNC incluyen trastornos de ansiedad generales, trastornos cognitivos, déficits y disfunciones de aprendizaje y memoria, enfermedad de Alzheimer (AD), AD prodromal, deterioro cognitivo leve en la tercera edad (MCI), MCI amnésico, deterioro de la memoria asociado con la edad, trastorno de déficit de atención e hiperactividad (ADHD), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, ALS, trastornos neurodegenerativos priónicos tales como enfermedad de Creutzfeld-Jacob y kuru, síndrome de Gilles de la Tourette, psicosis, depresión y trastornos depresivos, manía, depresión maniaca, esquizofrenia, los déficits cognitivos en la esquizofrenia, trastornos obsesivos-compulsivos, trastornos de pánico, trastornos de la 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 postraumático, anoxia transitoria, pseudodemencia, síndrome premenstrual, síndrome de fase lútea tardía, síndrome de fatiga crónica y desfase horario. Por otra parte, un compuesto de la invención puede ser útil para el tratamiento de trastornos endocrinos, tales como tirotoxicosis, feocromocitoma, hipertensión y arritmias así como angina de pecho, hiperquinesia, eyaculación precoz y disfunción eréctil. Aún más, un compuesto de la invención puede ser útil en el tratamiento de trastornos inflamatorios (Wang et ál., Nature 2003, 20 421, 384; de Jonge et ál., Nature Immunology 2005, 6, 844; Saeed et ál., JEM 2005, 7, 1113), trastornos o afecciones que incluyen trastornos cutáneos inflamatorios, artritis reumatoide, íleo posoperatorio, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerativa, sepsis, fibromialgia, pancreatitis y diarrea. Los compuestos de la invención pueden ser útiles además para el tratamiento de síntomas de abstinencia provocados por la interrupción del uso de sustancias adictivas, como heroína, cocaína, tabaco, nicotina, opiáceos, benzodiazepinas y alcohol. Finalmente, un compuesto de la invención puede ser útil para el tratamiento del dolor, p. 25 ej. provocado por migraña, dolor posoperatorio, dolor del miembro fantasma o dolor asociado con el cáncer. El dolor puede comprender dolor inflamatorio o neuropático, dolor central, cefalea crónica, dolor relacionado con neuropatía diabética, con neuralgia postoperatoria o con lesión de nervios periféricos.

40 Por otra parte, trastornos oculares degenerativos que pueden tratarse incluyen enfermedades oculares que pueden implicar directamente o indirectamente la degeneración de células retinales, incluyendo retinopatías isquémicas en general, neuropatía óptica isquémica anterior, todas las formas de neuritis óptica, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), en sus formas secas (AMD seca) y formas húmedas (AMD húmeda), retinopatía diabética, edema macular cistoideo (CME), separación retinal, retinitis pigmentosa, enfermedad de Stargardt, degeneración retinal viteliforme de Best, amaurosis congénita de Leber y otras degeneraciones retinales hereditarias, miopía patológica, retinopatía del prematuro y neuropatía óptica hereditaria de Leber.

50 Se ha encontrado que el efecto de una combinación que comprende al menos un agonista del receptor nicotínico-alfa 7 y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en (a) antipsicóticos convencionales y (b) antipsicóticos atípicos es mayor que el efecto aditivo de los fármacos combinados en el tratamiento de trastornos psiquiátricos. En particular, las combinaciones divulgadas en la presente memoria pueden usarse para tratar esquizofrenia que es refractaria a monoterapia empleando uno solo de los integrantes de la combinación.

Por lo tanto, en un aspecto de la presente invención, se proporciona una combinación, tal como una preparación combinada o una composición farmacéutica, que comprende al menos un agonista de receptor nicotínico-alfa 7 y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

(a) antipsicóticos convencionales; y (b) antipsicóticos atípicos,

55 en la que los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Cualquiera de tales combinaciones puede administrarse para uso simultáneo, separado o secuencial.

El término "trastornos psiquiátricos", según se usa en la presente memoria, incluye, pero no se limita a, esquizofrenia, trastornos de ansiedad, depresión y trastornos bipolares. Preferiblemente, el trastorno psiquiátrico que ha de tratarse con la combinación divulgada en la presente memoria es la esquizofrenia, más preferiblemente esquizofrenia que es refractaria a monoterapia empleando uno solo de los integrantes de la combinación.

- 5 El término "antipsicóticos convencionales", según se usa en la presente memoria, incluye, pero no se limita a, haloperidol, flufenazina, tiotixeno y flupentixol.

El término "antipsicóticos atípicos", según se usa en la presente memoria, incluye, pero no se limita a, clozaril, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol.

- 10 En otro aspecto, los compuestos de la invención son útiles como agentes diagnósticos y/o ligandos de PET y/o ligandos de SPECT, p. ej. para la identificación y la localización de receptores de nicotina en diversos tejidos.

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

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

- 15 a) Un ensayo funcional con respecto a la afinidad en el nAChR $\alpha 7$ se lleva a cabo con una línea celular de pituitaria de rata que expresa el nAChR $\alpha 7$ (Feuerbach et ál., *Neuropharmacology*, 2005, 48, 215). Brevemente, células GH3 que expresan recombinantemente el nAChR $\alpha 7$ se sembraron 72 h antes del experimento sobre placas negras de 96 pocillos y se incubaron a 37°C en una atmósfera humidificada (CO₂ al 5%/aire al 95%). El día del experimento, el medio se retiró haciendo oscilar las placas y se reemplazó por 100 μ l de medio de crecimiento que contenía un colorante sensible a calcio fluorescente, en presencia de 2,5 mM de probenicid (Sigma). Las células se incubaron a 37°C en una atmósfera humidificada (CO₂ al 5%/aire al 95%) durante 1 h. Las placas se hicieron oscilar para retirar el exceso de Fluo-4, se lavaron dos veces con solución salina tamponada 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 rellenaron con 100 μ l de HBS que contenía antagonistas cuando fuera apropiado. La incubación en presencia del antagonista duraba entre 3 y 5 minutos. Las placas se pusieron a continuación en un lector de placas de obtención de imágenes y se registró una señal de fluorescencia. En este ensayo, los compuestos de la invención exhiben valores de pEC₅₀ de aproximadamente 5 a aproximadamente 9. Se prefieren en esta prueba agonistas parciales y potentes.

- 20 b) Para determinar la actividad antagonista de los compuestos de la invención sobre el nAChR $\alpha 4\beta 2$ neuronal humano, un ensayo funcional similar se lleva a cabo usando una línea celular epitelial humana que expresa establemente el subtipo $\alpha 4\beta 2$ humano (Michelmore et ál., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* (2002) 366, 235). En este ensayo, los compuestos preferidos de la invención muestran selectividad para los subtipos de nAChR $\alpha 7$.

- 35 c) Para determinar la actividad antagonista de los compuestos de la invención sobre el "subtipo gangliónico" ($\alpha 3\beta 4$), el tipo muscular de receptor nicotínico ($\alpha 1\beta 1\gamma \delta$) y el receptor 5-HT₃, pruebas funcionales similares a las que se acaban de describir bajo a) se llevan a cabo con una línea celular epitelial humana que expresa establemente el subtipo gangliónico humano, una línea celular que expresa endógenamente el tipo muscular de receptores nicotínicos o una línea celular que expresa endógenamente el receptor 5-HT₃ de m \ddot{u} rido (Michelmore et ál., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* (2002) 366, 235). Se prefieren especialmente los compuestos que presentan poca o ninguna actividad sobre el nAChR $\alpha 3\beta 4$, el subtipo muscular de receptor nicotínico así como el receptor 5-HT₃.

- 40 En el modelo de ratones que muestran déficit de filtración sensorial (ratones DBA/2) descrito por S. Leonard et ál. en *Esquizofrenia Bulletin* 22, 431-445 (1996), los compuestos de la invención pueden inducir una filtración sensorial significativa a concentraciones de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 μ M.

- 45 Puede mostrarse que los compuestos de la invención incrementan 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 con 5 opciones (5-CSRTT). En esta prueba, la rata debe observar una pared que contiene 5 agujeros. Cuando un flas de luz aparece en uno de ellos, la rata debe responder con un empujón del hocico en el agujero correcto en menos de 5 s a fin de recibir una croqueta de alimento como recompensa, aportada a un alimentador en la pared opuesta.

- 50 Los compuestos de la invención también pueden mostrar efectos de mejora del aprendizaje/la 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 también pueden mostrar efectos de mejora del aprendizaje/la memoria en la prueba de reconocimiento de objetos en ratones y ratas (Ennaceur y Delacour, *Behav. Brain Res.* (1988) 31, 47-59). Por lo tanto, los compuestos de la invención son útiles para la prevención, el tratamiento y el retardo del avance (incluyendo mitigación y prevención) de diversos trastornos, especialmente los mencionados anteriormente. La utilidad de agonistas de nAChR $\alpha 7$ en la neurodegeneración está documentada en la bibliografía, p. ej. en Wang et ál., *J. Biol. Chem.* 275, 5626-5632 (2000).

Para el tratamiento de los trastornos anteriores y otros, la dosificación apropiada de un compuesto (ingrediente

activo) de la invención, por supuesto, variará dependiendo de, por ejemplo, el paciente, el modo de administración y la naturaleza y la gravedad de la afección que se trate así como la potencia relativa del agente particular de la invención empleado. Por ejemplo, la cantidad de agente activo requerida puede determinarse sobre la base de técnicas in vitro e in vivo conocidas, determinando cuánto permanece una concentración de agente activo particular en el plasma sanguíneo a un nivel aceptable para un efecto terapéutico. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios en animales con dosificaciones diarias de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 30,0 mg/kg por vía oral. En seres humanos, una dosificación diaria indicada está en el intervalo de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 1400 mg/día por vía oral, p. ej. de aproximadamente 50 a 200 mg (hombre de 70 kg), convenientemente administrada una vez o en dosis divididas hasta 4 veces al día o en forma de liberación sostenida.

Las composiciones farmacéuticas contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 99,9%, preferiblemente de aproximadamente 20% a aproximadamente 60%, del ingrediente o los ingredientes activos.

Ejemplos para composiciones que comprenden un compuesto de la invención incluyen, por ejemplo, una dispersión de sólidos, una solución acuosa, p. ej. que contiene un agente solubilizante, una microemulsión y una suspensión de, p. ej., una sal de un compuesto de fórmula (I) o un compuesto libre de la fórmula (I) en el intervalo de 0,1 a 1%, p. ej. 0,5%. La composición puede tamponarse hasta un pH en el intervalo de, p. ej., 3,5 a 9,5, p. ej. hasta pH 4,5, mediante un tampón adecuado.

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

Un compuesto de la fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse como un solo agente activo 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 comúnmente empleados especialmente para el tratamiento de los trastornos mencionados en la presente memoria u otros trastornos adicionales, de cualquier modo habitual, p. ej. oralmente, por ejemplo en forma de comprimidos, cápsulas o como un aerosol nasal, o parenteralmente, por ejemplo en la forma de soluciones o suspensiones para inyección. Tales otros agentes activos empleados en tales combinaciones se seleccionan preferiblemente del grupo que consiste en benzodiazepinas, inhibidores de la reabsorción de serotonina selectivos (SSRI), inhibidores de la reabsorción de serotonina y norepinefrina selectivos (SNRI), antipsicóticos convencionales, antipsicóticos atípicos, bupiriona, carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina y pregabalina.

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", según se usa en la presente memoria, incluye, pero no se limita a, clonazepam, diazepam y lorazepam. El término "antipsicóticos convencionales, según se usa en la presente memoria, incluye, pero no se limita a, haloperidol, flufenazina, tiotixeno y flupentixol. El término "antipsicóticos atípicos", según se usa en la presente memoria, se refiere a clozaril, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol.

La bupiriona puede administrarse en forma libre o como un sal, p. ej. como su hidrocloreuro, p. ej., en la forma que se comercializa, p. ej. bajo la marca comercial Buspar™ o Bespar™. Puede prepararse y administrarse, p. ej., según se describe en US 3.717.634. La fluoxetina puede administrarse, p. ej., en la forma de su hidrocloreuro que se comercializa, p. ej., bajo la marca comercial Prozac™. Puede prepararse y administrarse, p. ej., según se describe en CA 2002182. La paroxetina ((3S,4R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-iloxi)metil]-4-(4-fluorofenil)piperidina) puede administrarse, p. ej., en la forma que se comercializa, p. ej., bajo la marca comercial Paxil™. Puede prepararse y administrarse, p. ej., según se describe en US 3.912.743. La sertralina puede administrarse, p. ej., en la forma que se comercializa, p. ej., bajo la marca comercial Zoloft™. Puede prepararse y administrarse, p. ej., según se describe en US 4.536.518. El clonazepam puede administrarse, p. ej., en la forma que se comercializa, p. ej., bajo la marca comercial Antelepsin™. El diazepam puede administrarse, p. ej., en la forma que se comercializa, p. ej., bajo la marca comercial Diazepam Desitin™. El lorazepam puede administrarse, p. ej., en la forma que se comercializa, p. ej., bajo la marca comercial Tavor™. El citalopram puede administrarse en forma libre o como una sal, p. ej. como su hidrobromuro, p. ej., en la forma que se comercializa, p. ej., bajo la marca comercial Cipramil™. El escitalopram puede administrarse, p. ej., en la forma que se comercializa, p. ej., bajo la marca comercial Cipralax™. Puede prepararse y administrarse, p. ej., según se describe en AU623144. La venlafaxina puede administrarse, p. ej., en la forma que se comercializa, p. ej., bajo la marca comercial Trevalor™. La duloxetina puede administrarse, p. ej., en la forma que se comercializa, p. ej., bajo la marca comercial Cymbalta™. Puede prepararse y administrarse, p. ej., según se describe en CA 1302421. La carbamazepina puede administrarse, p. ej., en la forma que se comercializa, p. ej., bajo la marca comercial Tegretal™ o Tegretol™. La oxcarbazepina puede administrarse, p. ej., en la forma que se comercializa, p. ej., bajo la marca comercial Trileptal™. La oxcarbazepina es muy conocida en la bibliografía [véase, por ejemplo, Schuetz H. et ál., Xenobiotica (GB), 16(8), 769-778 (1986)]. La gabapentina puede administrarse, p. ej., en la forma que se comercializa, p. ej., bajo la marca comercial Neurontin™. El haloperidol puede administrarse, p. ej., en la forma que se comercializa, p. ej., bajo la marca comercial Haloperidol STADA™. La flufenazina puede administrarse, p. ej., en la forma de su dihidrocloreuro que se comercializa, p. ej., bajo la marca comercial Prolixin™. El tiotixeno puede administrarse, p. ej., en la forma que se comercializa, p. ej., bajo la marca comercial Navane™. Puede prepararse, p. ej., según se describe en US 3.310.553. El flupentixol puede

administrarse, pongamos por ejemplo, en la forma de su dihidrocloruro, p. ej., en la forma que se comercializa, p. ej., bajo la marca comercial Emergil™ o en la forma de su decanoato, p. ej., en la forma que se comercializa, p. ej., bajo la marca comercial Depixol™. Puede prepararse, p. ej., según se describe en BP 925,538. El clozaril puede administrarse, p. ej., en la forma que se comercializa, p. ej., bajo la marca comercial Leponex™. Puede prepararse, p. ej., según se describe en US 3.539.573. La risperidona puede administrarse, p. ej., en la forma que se comercializa, p. ej., bajo la marca comercial Risperdal™. La olanzapina puede administrarse, p. ej., en la forma que se comercializa, p. ej., bajo la marca comercial Zyprexa™. La quetiapina puede administrarse, p. ej., en la forma que se comercializa, p. ej., bajo la marca comercial Seroquel™. La ziprasidona puede administrarse, p. ej., en la forma que se comercializa, p. ej., bajo la marca comercial Geodon™. Puede prepararse, p. ej., según se describe en GB 281.309. El aripiprazol puede administrarse, p. ej., en la forma que se comercializa, p. ej., bajo la marca comercial Abilify™. Puede prepararse, p. ej., según se describe en US 5.006.528.

La estructura de los ingredientes activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales puede tomarse de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, p. ej. Patents International (p. ej. IMS World Publications). El contenido correspondiente de los mismos es incorpora en la presente memoria mediante referencia. Cualquier experto en la técnica está completamente capacitado para identificar los ingredientes activos y, basándose en estas referencias, asimismo está capacitado para fabricar y probar las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos de prueba estándar, tanto in vitro como in vivo.

En el caso de una combinación, las composiciones farmacéuticas para la administración separada de los integrantes de la combinación y/o aquellas para la administración en una combinación fija, es decir una sola composición galénica que comprende al menos dos integrantes de la combinación, de acuerdo con la invención pueden prepararse de un modo conocido de por sí y son las adecuadas para la administración enteral, tal como oral o rectal, y parenteral a mamíferos, incluyendo el hombre, comprendiendo una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un integrante de la combinación farmacológicamente activo solo o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, especialmente adecuados para la aplicación enteral o parenteral. Cuando los integrantes de la combinación empleados se aplican en la forma que se comercializa como fármacos individuales, su dosificación y modo de administración tienen lugar de acuerdo con la información proporcionada en el prospecto del fármaco comercializado respectivo a fin de dar como resultado el efecto beneficioso descrito en la presente memoria, si no se menciona otra cosa en la presente memoria. Preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para la administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquellas en formas de dosificación unitaria, tales como comprimidos revestidos de azúcar, comprimidos, cápsulas o supositorios, o también ampollas. Si no se indica otra cosa, estas se preparan de un modo conocido de por sí, por ejemplo por medio de procedimientos de mezclado, granulación, revestimiento con azúcar, disolución o liofilización convencionales. Se apreciará que el contenido unitario de un integrante de la combinación en una dosis individual de cada forma de dosificación no necesita constituir por sí mismo una cantidad eficaz ya que la cantidad eficaz necesaria también puede alcanzarse por el contrario con una unidad de dosificación individual mediante la administración de dos o más unidades de dosificación.

En particular, una cantidad terapéuticamente eficaz de cada uno de los integrantes de la combinación puede administrarse simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden, y los componentes pueden administrarse separadamente (p. ej. secuencialmente después de períodos de tiempo fijos o variables), o como una combinación fija. Por ejemplo, el método de tratamiento (incluyendo la mitigación) de un trastorno de acuerdo con la invención puede comprender (i) la administración del integrante de la combinación (a) (un compuesto de la presente invención) en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable y (ii) la administración de un integrante de la combinación (b) (p. ej. un compuesto diferente de la presente invención o un ingrediente activo de una fórmula diferente) en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden, en cantidades terapéuticamente eficaces conjuntamente, preferiblemente en cantidades sinérgicamente eficaces, p. ej. en dosificaciones diarias correspondientes a las cantidades descritas en la presente memoria. Los integrantes de la combinación individuales pueden administrarse separadamente en diferentes momentos durante el curso de la terapia o al mismo tiempo en formas de combinación divididas o individuales. Por otra parte, el término "administrar" también abarca el uso de un profármaco de un integrante de la combinación que se convierte in vivo en el integrante de la combinación como tal. Por lo tanto, debe entenderse que esta invención abarca todos estos regímenes de tratamiento simultáneo y/o alterno y el término "administrar" ha de interpretarse de acuerdo con esto.

La dosis eficaz de los integrantes de la combinación empleados puede variar, por ejemplo, dependiendo del compuesto o la composición farmacéutica particular empleados, del modo de administración, del trastorno que se esté tratando y/o de la gravedad del trastorno que se esté tratando. Así, el régimen de dosificación se selecciona de acuerdo con una variedad de factores que incluyen la ruta de administración, el metabolismo y la función renal y hepática del paciente. Un médico, clínico o veterinario de experiencia normal puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz de los ingredientes activos individuales requerida para prevenir, mitigar, contrarrestar o detener el trastorno. Una precisión óptima para alcanzar la concentración de los ingredientes activos dentro del intervalo que dé eficacia sin toxicidad requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad de los ingredientes activos a las zonas diana.

De acuerdo con lo precedente, la presente invención también proporciona:

5 (1) Un compuesto de la fórmula (I), y/o una sal del mismo, para el uso en el tratamiento diagnóstico o terapéutico de un mamífero, especialmente un ser humano; especialmente para el uso como un agonista del receptor alfa-7, por ejemplo para el uso en el tratamiento (incluyendo la mitigación) de uno cualquiera o más trastornos, especialmente de uno cualquiera o más de los trastornos particulares indicados anteriormente y posteriormente en la presente memoria.

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

10 (2') Una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de un trastorno en cuyo tratamiento la representa un papel o está implicada activación del receptor alfa-7 y/o en el que está implicada la actividad del receptor alfa-7, especialmente uno cualquiera o más de los trastornos mencionados anteriormente o posteriormente en la presente memoria, que comprende un compuesto de la fórmula (I), y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 (3) 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 la prevención de una enfermedad o afección en cuyo tratamiento representa un papel o está implicada la activación del receptor alfa-7 receptor y/o en la que está implicada la actividad del receptor alfa-7, especialmente uno o más de los trastornos mencionados anteriormente.

Esta divulgación abarca

20 a) Un método para el tratamiento de un trastorno, especialmente uno cualquiera o más de los trastornos particulares indicados anteriormente en la presente memoria, en un sujeto que necesite tal tratamiento, que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 b) Un método para tratar o prevenir un trastorno en cuyo tratamiento representa un papel o está implicada la activación del receptor alfa-7 y/o en el que está implicada la actividad del receptor alfa-7, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I), y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 c) Un método como el definido anteriormente que comprende la coadministración, p. ej. concomitantemente o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente eficaz 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, siendo dicho compuesto farmacéuticamente activo y/o sal del mismo especialmente para el uso en el tratamiento de uno cualquiera o más de los trastornos indicados anteriormente o posteriormente en la presente memoria.

35 d) Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz 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, siendo dicho compuesto farmacéuticamente activo especialmente para el uso o de utilidad en el tratamiento de uno o más de los trastornos particulares indicados anteriormente en la presente memoria.

Los Ejemplos que siguen sirven para ilustrar la invención sin limitar el alcance de la misma. Las siguientes abreviaturas se usan en los ejemplos:

40	AcOEt	acetato de etilo
	ac.	acuoso
	DMF	dimetilformamida
	EtOH	etanol
	FC	cromatografía de desarrollo rápido
	HV	alto vacío
45	MeOH	MeOH
	RP-HPLC	cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa
	ta	temperatura ambiente
	rac.	racemato
	sol.	solución

TFA ácido trifluoroacético

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, los productos intermedios y las materias primas se confirma mediante métodos analíticos estándar, p. ej. microanálisis y características espectroscópicas (p. ej. MS, IR, NMR).

Ejemplo 1: Preparación de trans-2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-(6-fenil-piridin-3-il)-amina rac.

Una solución de 2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octan-3-ona (1,33 g, 9,5 mmol), 6-fenil-piridin-3-ilamina (1,25 g, 7,3 mmol) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (139 mg, 0,73 mmol) en tolueno (40 ml) se calienta bajo reflujo durante 18 horas usando un aparato de Dean-Stark. El tolueno se evapora y el residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava con salmuera. La capa orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se evapora hasta sequedad, y el aceite residual se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: EtOAc:CH₃OH:NH₄OH; 9:1:0,1) para proporcionar [2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-(3Z)-iliden]-(6-fenil-piridin-3-il)-amina. Una solución de LiAlH₄ (1,03 ml, 1M) en THF se añade a una solución de [2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-(3Z)-iliden]-(6-fenil-piridin-3-il)-amina (300 mg, 1,02 mmol) en THF (10 ml). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 horas y a continuación se extingue con una solución acuosa saturada de sulfato sódico (1 ml). Los disolventes se retiran mediante evaporación y el residuo se redisuelve en acetato de etilo y se filtra. El filtrado se evapora y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: EtOAc:CH₃OH:NH₄OH; 8.5:1,5:0,1) para proporcionar trans-2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-(6-fenil-piridin-3-il)-amina rac. MS (ES+): m/e = 294,4 (MH+); separación de enantiómeros preparativa (columna: Chiralpak AD-H 10 µm; (4,6x250 mm), eluyente: n-hexano:EtOH 50:50, flujo: 1,0 ml / min, detector: UV 210 nm): pico 1: 6,29 min; pico 2: 20,16 min.

Ejemplo 2:

Los siguientes compuestos se preparan de modo similar usando las materias primas apropiadas:

- 2a) trans-2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-(6-p-tolil-piridin-3-il)-amina rac.. MS (ES+): m/e = 308 (MH+).
- 2b) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-(6-fenil-piridazin-3-il)-amina rac.
- 2c) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-(5-fenil-piridin-2-il)-amina rac.
- 2d) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina rac.

Ejemplo 3:

Los siguientes compuestos se preparan de modo similar usando las materias primas apropiadas:

- 3a) trans-[6-(1H-Indol-5-il)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.; separación de enantiómeros preparativa (columna: Chiralpak AD 20 µm; (50 x 500 mm), eluyente: n-hexano:CHCl₃:EtOH 80:20, flujo: 100 ml / min, detector. UV 200 - 400 nm): pico 1: 40,46 min; pico 2: 78.96 min.
- 3b) trans-[6-(1H-Indol-5-il)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3c) trans-[5-(1H-Indol-5-il)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3d) trans-[5-(1H-Indol-5-il)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3e) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-[6-(5-metil-tiofen-2-il)-piridin-3-il]-amina rac.
- 3f) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-[6-(5-metil-tiofen-2-il)-piridazin-3-il]-amina rac.
- 3g) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-[5-(5-metil-tiofen-2-il)-piridin-2-il]-amina rac.
- 3h) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-[5-(5-metil-tiofen-2-il)-pirimidin-2-il]-amina rac.
- 3i) trans-[6-(2,3-Dimetil-1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3j) trans-[6-(2,3-Dimetil-1H-indol-5-il)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3k) trans-[5-(2,3-Dimetil-1H-indol-5-il)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3l) trans-[5-(2,3-Dimetil-1H-indol-5-il)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3m) trans-[6-(1H-Indol-6-il)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3n) trans-[6-(1H-Indol-6-il)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.

- 3o) trans-[5-(1H-Indol-6-il)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3p) trans-[5-(1H-Indol-6-il)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3q) trans-[6-(2,5-Difluoro-4-metil-fenil)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3r) trans-[6-(2,5-Difluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 5 3s) trans-[5-(2,5-Difluoro-4-metil-fenil)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3t) trans-[5-(2,5-Difluoro-4-metil-fenil)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3u) 3q) trans-[6-(2-fluoro-4-metil-fenil)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3v) trans-[6-(2-fluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3w) trans-[5-(2-fluoro-4-metil-fenil)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 10 3x) trans-[5-(2-fluoro-4-metil-fenil)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3y) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-(6-m-tolil-piridin-3-il)-amina rac.
- 3z) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-(6-m-tolil-piridazin-3-il)-amina rac.
- 3aa) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-(5-m-tolil-piridin-2-il)-amina rac.
- 3ab) (2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-(5-m-tolil-pirimidin-2-il)-amina rac.
- 15 3ac) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-[6-(3-nitro-fenil)-piridin-3-il]-amina rac.
- 3ad) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-[6-(3-nitro-fenil)-piridazin-3-il]-amina rac.
- 3ae) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-[5-(3-nitro-fenil)-piridin-2-il]-amina rac.
- 3af) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-[5-(3-nitro-fenil)-pirimidin-2-il]-amina rac.
- 3ak) trans-[6-(5-Etil-2-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 20 3al) trans-[6-(5-Etil-2-fluoro-fenil)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3am) trans-[5-(5-Etil-2-fluoro-fenil)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3an) trans-[5-(5-Etil-2-fluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo [2.2.2] oct-3-il)-amina rac.
- 3ao) trans-(6-Benzo[1,3]dioxol-5-il-piridin-3-il)-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3ap) trans-(6-Benzo[1,3]dioxol-5-il-piridazin-3-il)-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 25 3aq) trans-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-piridin-2-il)-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3ar) trans-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-pirimidin-2-il)-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3as) trans-[6-(3-Metoxi-fenil)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3at) trans-[6(3-Metoxi-fenil)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3au) trans-[5-(3-Metoxi-fenil)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 30 3av) trans-[5-(3-Metoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3bd) trans-N-[4-[2-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-iloxi)-pirimidin-5-il]-fenil]-acetamida
- 3be) trans-[6-(2-Fluoro-5-metoxi-4-metil-fenil)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3bf) trans-[6-(2-Fluoro-5-metoxi-4-metil-fenil)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3bg) trans-[5-(2-Fluoro-5-metoxi-4-metil-fenil)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 35 3bh) trans-[5-(2-Fluoro-5-metoxi-4-metil-fenil-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3bi) trans-[6-(3,5-Dimetil-fenil)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.; separación de enantiómeros preparativa (columna: Chiralpak AD-H 10 um; (4,6x250 mm), eluyente: n-hexano:EtOH:DEA 50:50:0.5

(v:v:v), flujo: 1,0 ml / min, detector: UV 220 nm): pico 1: 8,25 min; pico 2: 23,57 min.

- 3bj) trans-[6-(3,5-Dimetil-fenil)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3bk) trans-[5-(3,5-Dimetil-fenil)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3bl) trans-[5-(3,5-Dimetil-fenil)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 5 3bm) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-[6-(1-metil-1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-amina rac.
- 3bn) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-[6-(1-metil-1H-indol-5-il)-piridazin-3-il]-amina rac.
- 3bo) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-[5-(1-metil-1H-indol-5-il)-pirimidin-2-il]-amina rac.
- 3bp) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-[5-(1-metil-1H-indol-5-il)-piridin-2-il]-amina rac.
- 3bq) trans-[6-(3,4-Difluoro-fenil)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 10 3br) trans-[6-(3,4-Difluoro-fenil)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3bs) trans-[5-(3,4-Difluoro-fenil)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3bt) trans-[5-(3,4-Difluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3bu) trans-[6-(3,4-Dimetil-fenil)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3bv) trans-[6-(3,4-Dimetil-fenil)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 15 3bw) trans-[5-(3,4-Dimetil-fenil)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3bx) trans-[5-(3,4-Dimetil-fenil)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3by) trans-[6-(4-Fluoro-fenil)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3bz) trans-[6-(4-Fluoro-fenil)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3ca) trans-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 20 3cb) trans-[5-(4-Fluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3cc) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-[6-(3-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-amina rac.
- 3cd) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-[6-(3-trifluorometoxi-fenil)-piridazin-3-il]-amina rac.
- 3ce) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-piridin-2-il]-amina rac.
- 3cf) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-[5-(3-trifluorometoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-amina rac.
- 25 3cg) trans-[6-(1H-Indol-4-il)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3ch) trans-[6-(1H-Indol-4-il)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3ci) trans-[5-(1H-Indol-4-il)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3cj) trans-[5-(1H-Indol-4-il)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3ck) trans-[6-(4-Etil-fenil)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 30 3cl) trans-[6-(4-Etil-fenil)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3cm) trans-[5-(4-Etil-fenil)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3cn) trans-[5-(4-Etil-fenil)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3co) trans-[6-(3,4-Dimetoxi-fenil)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3cp) trans-[6-(3,4-Dimetoxi-fenil)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 35 3cq) trans-[5-(3,4-Dimetoxi-fenil)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3cr) trans-[5-(3,4-Dimetoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3cs) trans-[6-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo [2.2.2]oct-3-il)-amina rac.

- 3ct) trans-[6-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3cu) trans [5-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2] oct-3-il)-amina rac.
- 3cv) trans-[5-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2] oct-3-il)-amina rac.
- 3cw) trans-[6-(2,5-Dimetoxi-fenil)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 5 3cx) trans-[6-(2,5-Dimetoxi-fenil)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3cy) trans-[5-(2,5-Dimetoxi-fenil)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3cz) trans-[5-(2,5-Dimetoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3da) trans-[6-(3-Cloro-fenil)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3db) trans-[6-(3-Cloro-fenil)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 10 3dc) trans-[5-(3-Cloro-fenil)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3dd) trans-[5-(3-Cloro-fenil)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3de) trans-(6-Furan-3-il-piridin-3-il)-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3dt) trans-(6-Furan-3-il-piridazin-3-il)-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3dg) trans-(5-Furan-3-il-piridin-2-il)-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 15 3dh) trans-(5-Furan-3-il-pirimidin-2-il)-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3di) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-[6-(4-metil-tiofen-3-il)-piridin-3-il]-amina rac.
- 3dj) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-[6-(4-metil-tiofen-3-il)-piridazin-3-il]-amina rac.
- 3dk) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-[5-(4-metil-tiofen-3-il)-piridin-2-il]-amina rac.
- 3dl) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-[5-(4-metil-tiofen-3-il)-pirimidin-2-il]-amina rac.
- 20 3dm) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-[6-(1-fenil-1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-amina rac.
- 3dn) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-[6-(1-fenil-1H-indol-5-il)-piridazin-3-il]-amina rac.
- 3do) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-[5-(1-fenil-1H-indol-5-il)-piridin-2-il]-amina rac.
- 3dp) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-[5-(1-fenil-1H-indol-5-il)-pirimidin-2-il]-amina rac.
- 3dq) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-[6-(2-metil-benzotiazol-5-il)-piridin-3-il]-amina rac.
- 25 3dr) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-[6(2-metil-benzotiazol-5-il)-piridazin-3-il]-amina rac.
- 3ds) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-[5-(2-metil-benzotiazol-5-il)-piridin-2-il]-amina rac.
- 3dt) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-[5-(2-metil-benzotiazol-5-il)-pirimidin-2-il]-amina rac.
- 3du) trans-[6-(3,4-Dicloro-fenil)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3dv) trans-[6-(3,4-Dicloro-fenil)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 30 3dw) trans-[5-(3,4-Dicloro-fenil)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3dx) trans-[5-(3,4-Dicloro-fenil)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3dy) trans-[6-(2-Fluoro-fenil)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3dz) trans-[6-(2-Fluoro-fenil)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3ea) trans-[5-(2-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 35 3eb) trans-[5-(2-Fluoro-fenil)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3ec) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-[6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-3-il]-amina rac.
- 3ed) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-[6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridazin-3-il]-amina rac.

- 3ee) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-piridin-2-il]-amina rac.
- 3ef) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-pirimidin-2-il]-amina rac.
- 3eg) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-(6-tiofen-2-il-piridin-3-il)-amina rac.
- 3eh) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-(6-tiofen-2-il-piridazin-3-il)-amina rac.
- 5 3ei) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-(5-tiofen-2-il-piridin-2-il)-amina rac.
- 3ej) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-(5-tiofen-2-il-pirimidin-2-il)-amina rac.
- 3ek) trans-(6-Dibenzotiofen-4-il-piridin-3-il)-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3el) trans-(6-Dibenzotiofen-4-il-piridazin-3-il)-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3em) trans-(5-Dibenzotiofen-4-il-piridin-2-il)-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 10 3en) trans-(5-Dibenzotiofen-4-il-pirimidin-2-il)-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3eo) trans-(6-Benzo[b]tiofen-3-il-piridin-3-il)-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3ep) trans-(6-Benzo[b]tiofen-3-il-piridazin-3-il)-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3eq) trans-(5-Benzo[b]tiofen-3-il-piridin-2-il)-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3er) trans-(5-Benzo[b]tiofen-3-il-pirimidin-2-il)-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 15 3es) trans-(6'-Metoksi-[2,3']bipiridinil-5-il)-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3et) trans-[6-(6-Metoksi-piridin-3-il)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3eu) trans-(6'-Metoksi-[3,3']bipiridinil-6-il)-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3ev) trans-[5-(6-Metoksi-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3ew) trans-[6-(1-Bencil-1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 20 3ex) trans-[6-(1-Bencil-1H-indol-5-il)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3ey) trans-[5-(1-Bencil-1H-indol-5-il)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3ez) trans-[5-(1-Bencil-1H-indol-5-il)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3fa) trans-(6-Dibenzofuran-4-il-piridin-3-il)-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3fb) trans-(6-Dibenzofuran-4-il-piridazin-3-il)-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 25 3fc) trans-(5-Dibenzofuran-4-il-piridin-2-il)-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3fd) trans-(5-Dibenzofuran-4-il-pirimidin-2-il)-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3fe) trans-[6-(2,3-Difluoro-4-metil-fenil)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3ff) trans-[6-(2,3-Difluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3fg) trans-[5-(2,3-Difluoro-4-metil-fenil)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 30 3fh) trans-[5-(2,3-Difluoro-4-metil-fenil)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3fi) trans-[6-[1-(4-Metoksi-fenil)-1H-indol-5-il]-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3fj) trans-[6-[1-(4-Metoksi-fenil)-1H-indol-5-il]-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3fk) trans-[5-[1-(4-Metoksi-fenil)-1H-indol-5-il]-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3fl) trans-[5-[1-(4-Metoksi-fenil)-1H-indol-5-il]-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 35 3fm) trans-[6-(4-Metoksi-fenil)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3fn) trans-[6-(4-Metoksi-fenil)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3fo) trans-[5-(4-Metoksi-fenil)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.

- 3fp) trans-[5-(4-Metoxi-fenil)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3fq) trans-(6-Bifenil-4-il-piridin-3-il)-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3fr) trans-(6-Bifenil-4-il-piridazin-3-il)-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3fs) trans-(5-Bifenil-4-il-piridin-2-il)-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 5 3ft) trans-(5-Bifenil-4-il-pirimidin-2-il)-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3fu) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-[6-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-amina rac.
- 3fv) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-[6-(3-trifluorometil-fenil)-piridazin-3-il]-amina rac.
- 3fw) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-[5-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-amina rac.
- 3fx) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-[5-(3-trifluorometil-fenil)-pirimidin-2-il]-amina rac.
- 10 3fy) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-(6-quinolin-5-il-piridin-3-il)-amina rac.
- 3fz) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-(6-quinolin-5-il-piridazin-3-il)-amina rac.
- 3ga) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-(5-quinolin-5-il-piridin-2-il)-amina rac.
- 3gb) trans-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-(5-quinolin-5-il-pirimidin-2-il)-amina rac.
- 3gc) trans-[6-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 15 3gd) trans-[6-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3ge) trans-[5-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3gf) trans-[5-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3gg) trans-(6-Benzo[b]tiofen-2-il-piridin-3-il)-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3gh) trans-(6-Benzo[b]tiofen-2-il-piridazin-3-il)-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 20 3gi) trans-(5-Benzo[b]tiofen-2-il-piridin-2-il)-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3gj) trans-(5-Benzo[b]tiofen-2-il-pirimidin-2-il)-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3gk) trans-[6-(1H-Indol-2-il)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3gl) trans-[6-(1H-Indol-2-il)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3gm) trans-[5-(1H-Indol-2-il)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 25 3gn) trans-[5-(1H-Indol-2-il)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3go) trans-5-[5-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il-amino)-piridin-2-il]-tiofeno-2-carbonitrilo rac.
- 3gp) trans-5-[6-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il-amino)-piridazin-3-il]-tiofeno-2-carbonitrilo rac.
- 3gq) trans-5-[6-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il-amino)-piridin-3-il]-tiofeno-2-carbonitrilo rac.
- 3gr) trans-5-[2-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il-amino)-pirimidin-5-il]-tiofeno-2-carbonitrilo rac.
- 30 3gs) trans-[6-(4-Metanosulfonil-fenil)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3gt) trans-[6-(4-Metanosulfonil-fenil)-piridazin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3gu) trans-[5-(4-Metanosulfonil-fenil)-piridin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3gv) trans-[5-(4-Metanosulfonil-fenil)-pirimidin-2-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.
- 3gw) trans-[6-(4-Cloro-fenil)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina rac.; separación de enantiómeros preparativa (columna: Chiralcel OD-H 5 μ m; (4,6x250 mm), disolvente A: n-hexano:EtOH 95:5 (v:v) + DEA al 0,1%, disolvente B: EtOH, composición del disolvente: A al 85%, B al 15% (v:v), flujo: 1,0 ml/min, detector: UV 270 nm): pico 1: 7,85 min; pico 2: 17,56 min.

Ejemplo 4: (2,4-dimetoxi-bencil)-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina

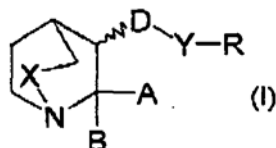
- 2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octan-3-ona (500 mg, 3,59 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (1,2 g, 7,18 mmol) se disolvieron en 1,2-dicloroetano anhidro (10 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,1 g, 5,0 mmol) seguido por ácido acético glacial (0,21 ml, 3,59 mmol) y la suspensión espumosa resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se extinguió mediante la adición de NaOH 1M, y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. La mezcla de reacción en bruto se purificó mediante cromatografía [gradiente de eluyente: MeOH al 10-30%/Et₃N (9:1) en EtOAc] para dar (2,4-dimetoxi-bencil)-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina pura.
- (2,4-Dimetoxi-bencil)-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina (70 mg, 0,24 mmol) y 5-bromocloropirimidina (93 mg, 0,48 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (1 ml). Se añadió ácido acético glacial (42 μl , 0,72 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo radiación de microondas a 150°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se redisolvió en EtOAc y se lavó con carbonato sódico acuoso 1M. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío. La mezcla de reacción en bruto se purificó mediante cromatografía [gradiente de eluyente: MeOH al 10-30%/Et₃N (9:1) en EtOAc] para dar (5-bromo-pirimidin-2-il)-(2,4-dimetoxi-bencil)-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina pura.
- (5-Bromo-pirimidin-2-il)-(2,4-dimetoxi-bencil)-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina (30 mg, 66 μmol), acetato de paladio(II) (1 mg, 3,2 μmol), fluoruro potásico (12 mg, 198 μmol) y 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo (1,6 mg, 6,4 μmol) se combinaron y se purgaron tres veces con argón y vacío. Se añadió THF anhidro (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó bajo radiación de microondas a 110°C durante 40 minutos. La mezcla de reacción en bruto se aplicó directamente a una columna de gel de sílice y se cromatografió [gradiente de eluyente: MeOH al 5-20%/Et₃N (9:1) en EtOAc] para dar (2,4-dimetoxi-bencil)-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-(5-fenil-pirimidin-2-il)-amina pura. MS (ES⁺): m/e = 445,3 (MH⁺).

Ejemplo 5: Cápsulas Blandas

- 5000 cápsulas de gelatina blanda, que comprendía cada una como ingrediente activo 0,05 g de uno de los compuestos de fórmula (I) mencionados en los Ejemplos precedentes, se preparan como sigue: Composición: Ingrediente activo: 250 g, Lauroglicol : 2 litros.
- Procedimiento de preparación: El ingrediente activo pulverizado se suspende en Lauroglykol® (laurato de propilenglicol, Gattefossé S.A., Saint Priest, Francia) y se tritura en un pulverizador en húmedo para producir un tamaño de partícula de aproximadamente 1 a 3 μm . Porciones de 0,419 g de la mezcla se introducen en continuación en cápsulas de gelatina blanda usando una máquina de relleno de cápsulas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



5 en el que

X representa CH₂;

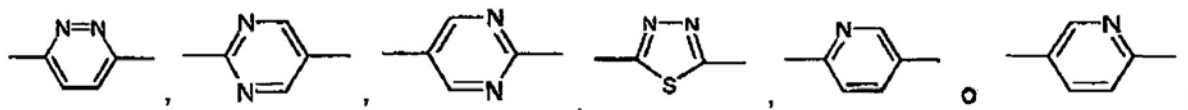
R representa un arilo C₅-C₁₀ sustituido o no sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en amino, alquil(C₁-C₄)-amino, di[alquil(C₁-C₄)]-amino, cicloalquil(C₃-C₅)-amino, di[cicloalquil(C₃-C₅)]-amino, N-alquil(C₁-C₄)-N-cicloalquil(C₃-C₅)-amino, halógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₄-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, cicloalquiloxi C₃-C₅, alcoxi(C₁-C₄)-alcoxi(C₁-C₄), di[alquil(C₁-C₄)]-amino-alcoxi(C₁-C₄), carbamoilo, N-alquil(C₁-C₄)-carbamoilo, N,N-di[alquil(C₁-C₄)]-carbamoilo, nitro, ciano, carboxi, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, alcanoilo C₁-C₄, alcanoiloxi C₁-C₄, benzoilo, amidino, guanidino, ureido, mercapto, alquil(C₁-C₄)-tio, piridilo, fenilo, fenoxi, alcoxi(C₁-C₄)-fenilo, feniltio, fenil-alquil(C₁-C₄)-tio, alquil(C₁-C₄)-sulfonilo, fenilsulfonilo, alquil(C₁-C₄)-fenilsulfonilo, alqueno C₁-C₄, alcanoilo C₁-C₄, alquilendioxi C₁-C₄ unido a átomos de C adyacentes del anillo, y alquilo C₁-C₄, que está sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, nitro, ciano, carboxi, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, alcanoilo C₁-C₄ y alcanoiloxi C₁-C₄; o

R representa un heteroarilo C₅-C₁₀ sustituido o no sustituido, en donde el heteroarilo C₅-C₁₀ es un sistema heterocíclico aromático que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O y S; y en el que los sustituyentes existentes se están seleccionando del grupo que consiste en amino, alquil(C₁-C₄)-amino, di[alquil(C₁-C₄)]-amino, cicloalquil(C₃-C₅)-amino, di[cicloalquil(C₃-C₅)]-amino, N-alquil(C₁-C₄)-N-cicloalquil(C₃-C₅)-amino, halógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₄-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, cicloalquiloxi C₃-C₅, alcoxi(C₁-C₄)-alcoxi(C₁-C₄), di[alquil(C₁-C₄)]-amino-alcoxi(C₁-C₄), carbamoilo, N-alquil(C₁-C₄)-carbamoilo, N,N-di[alquil(C₁-C₄)]-carbamoilo, nitro, ciano, carboxi, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, alcanoilo C₁-C₄, alcanoiloxi C₁-C₄, benzoilo, amidino, guanidino, ureido, mercapto, alquil(C₁-C₄)-tio, piridilo, fenilo, fenoxi, alcoxi(C₁-C₄)-fenilo, feniltio, fenil-alquil(C₁-C₄)-tio, alquil(C₁-C₄)-sulfonilo, fenilsulfonilo, alquil(C₁-C₄)-fenilsulfonilo, alqueno C₁-C₄, alcanoilo C₁-C₄, alquilendioxi C₁-C₄ unido a átomos de C adyacentes del anillo, y alquilo C₁-C₄, que está sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, nitro, ciano, carboxi, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, alcanoilo C₁-C₄ y alcanoiloxi C₁-C₄; o

R representa un grupo N(R¹)(R⁵); o

R representa un grupo N(R²)(CHR³R⁴);

30 Y representa un grupo de fórmula



D representa NH, NR⁶, S, S(O), SO₂

A y B representan, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo C₁-C₇, bajo la condición de que A y B no puedan representar ambos hidrógeno al mismo tiempo, o

35 A y B representan junto con el átomo de carbono al que están ligados un grupo cicloalquilo C₃-C₇,

R¹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o CF₃;

R² representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o CF₃;

R³ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o CF₃;

40 R⁴ representa un arilo C₅-C₁₀ sustituido o no sustituido, en el que los sustituyentes existentes se están seleccionando del grupo que consiste en amino, alquil(C₁-C₄)-amino, di[alquil(C₁-C₄)]-amino, cicloalquil(C₃-C₅)-amino, di[cicloalquil(C₃-C₅)]-amino, N-alquil(C₁-C₄)-N-cicloalquil(C₃-C₅)-amino, halógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₄-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, cicloalquiloxi C₃-C₅, alcoxi(C₁-C₄)-alcoxi(C₁-C₄), di[alquil(C₁-C₄)]-amino-alcoxi(C₁-C₄),

5 carbamoilo, N-alquil(C₁-C₄)-carbamoilo, N,N-di[alquil(C₁-C₄)]-carbamoilo, nitro, ciano, carboxi, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, alcanolo C₁-C₄, alcanoloxi C₁-C₄, benzoilo, amidino, guanidino, ureido, mercapto, alquil(C₁-C₄)-tio, piridilo, fenilo, fenoxi, alcoxi(C₁-C₄)-fenilo, feniltio, fenil-alquil(C₁-C₄)-tio, alquil(C₁-C₄)-sulfonilo, fenilsulfonilo, alquil(C₁-C₄)-fenilsulfonilo, alqueno C₁-C₄, alcanolo C₁-C₄, alquilendioxi C₁-C₄ unido a átomos de C adyacentes del anillo, y alquilo C₁-C₄, que está sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, nitro, ciano, carboxi, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, alcanolo C₁-C₄ y alcanoloxi C₁-C₄; o

10 R⁴ representa un heteroarilo C₅-C₁₀ sustituido o no sustituido, en el que el heteroarilo C₅-C₁₀ es un sistema heterocíclico aromático que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O y S; y en el que los sustituyentes existentes se están seleccionando del grupo que consiste en amino, alquil(C₁-C₄)-amino, di[alquil(C₁-C₄)]-amino, cicloalquil(C₃-C₅)-amino, di[cicloalquil(C₃-C₅)]-amino, N-alquil(C₁-C₄)-N-cicloalquil(C₃-C₅)-amino, halógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₄-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₅, alcoxi(C₁-C₄)-alcoxi(C₁-C₄), di[alquil(C₁-C₄)]-amino-alcoxi(C₁-C₄), carbamoilo, N-alquil(C₁-C₄)-carbamoilo, N,N-di[alquil(C₁-C₄)]-carbamoilo, nitro, ciano, carboxi, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, alcanolo C₁-C₄, alcanoloxi C₁-C₄, benzoilo, amidino, guanidino, ureido, mercapto, alquil(C₁-C₄)-tio, piridilo, fenilo, fenoxi, alcoxi(C₁-C₄)-fenilo, feniltio, fenil-alquil(C₁-C₄)-tio, alquil(C₁-C₄)-sulfonilo, fenilsulfonilo, alquil(C₁-C₄)-fenilsulfonilo, alqueno C₁-C₄, alcanolo C₁-C₄, alquilendioxi C₁-C₄ unido a átomos de C adyacentes del anillo, y alquilo C₁-C₄, que está sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, nitro, ciano, carboxi, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, alcanolo C₁-C₄ y alcanoloxi C₁-C₄;

20 R⁵ representa un arilo C₅-C₁₀ sustituido o no sustituido, en el que los sustituyentes existentes se están seleccionando del grupo que consiste en amino, alquil(C₁-C₄)-amino, di[alquil(C₁-C₄)]-amino, cicloalquil(C₃-C₅)-amino, di[cicloalquil(C₃-C₅)]-amino, N-alquil(C₁-C₄)-N-cicloalquil(C₃-C₅)-amino, halógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₄-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₅, alcoxi(C₁-C₄)-alcoxi(C₁-C₄), di[alquil(C₁-C₄)]-amino-alcoxi(C₁-C₄), carbamoilo, N-alquil(C₁-C₄)-carbamoilo, N,N-di[alquil(C₁-C₄)]-carbamoilo, nitro, ciano, carboxi, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, alcanolo C₁-C₄, alcanoloxi C₁-C₄, benzoilo, amidino, guanidino, ureido, mercapto, alquil(C₁-C₄)-tio, piridilo, fenilo, fenoxi, alcoxi(C₁-C₄)-fenilo, feniltio, fenil-alquil(C₁-C₄)-tio, alquil(C₁-C₄)-sulfonilo, fenilsulfonilo, alquil(C₁-C₄)-fenilsulfonilo, alqueno C₁-C₄, alcanolo C₁-C₄, alquilendioxi C₁-C₄ unido a átomos de C adyacentes del anillo, y alquilo C₁-C₄, que está sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, nitro, ciano, carboxi, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, alcanolo C₁-C₄ y alcanoloxi C₁-C₄; o

30 R⁵ representa un heteroarilo C₅-C₁₀ sustituido o no sustituido, en donde el heteroarilo C₅-C₁₀ es un sistema heterocíclico aromático que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O y S; y en el que los sustituyentes existentes se están seleccionando del grupo que consiste en amino, alquil(C₁-C₄)-amino, di[alquil(C₁-C₄)]-amino, cicloalquil(C₃-C₅)-amino, di[cicloalquil(C₃-C₅)]-amino, N-alquil(C₁-C₄)-N-cicloalquil(C₃-C₅)-amino, halógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₄-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₅, alcoxi(C₁-C₄)-alcoxi(C₁-C₄), di[alquil(C₁-C₄)]-amino-alcoxi(C₁-C₄), carbamoilo, N-alquil(C₁-C₄)-carbamoilo, N,N-di[alquil(C₁-C₄)]-carbamoilo, nitro, ciano, carboxi, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, alcanolo C₁-C₄, alcanoloxi C₁-C₄, benzoilo, amidino, guanidino, ureido, mercapto, alquil(C₁-C₄)-tio, piridilo, fenilo, fenoxi, alcoxi(C₁-C₄)-fenilo, feniltio, fenil-alquil(C₁-C₄)-tio, alquil(C₁-C₄)-sulfonilo, fenilsulfonilo, alquil(C₁-C₄)-fenilsulfonilo, alqueno C₁-C₄, alcanolo C₁-C₄, alquilendioxi C₁-C₄ unido a átomos de C adyacentes del anillo, y alquilo C₁-C₄, que está sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, nitro, ciano, carboxi, alcoxi(C₁-C₄)-carbonilo, alcanolo C₁-C₄ y alcanoloxi C₁-C₄;

40 R⁶ representa alquilo C₁-C₄, bencilo o bencilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄;

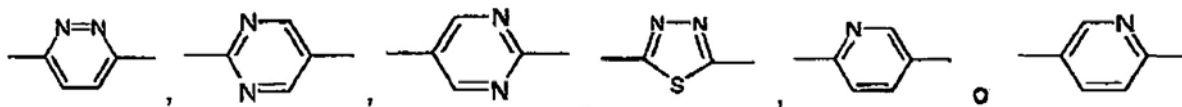
en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

X representa CH₂,

45 R representa arilo C₅-C₁₀, que está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, NO₂, CN, alcoxi C₁-C₄ que no está sustituido o está sustituido con halógeno, o alquilo C₁-C₄ que no está sustituido o está sustituido con halógeno, alquil(C₁-C₄)-sulfonilo, alquil(C₁-C₄)-carbonilamino;

Y representa un grupo de la fórmula



50 D representa NH;

A representa hidrógeno o alquilo C₁-C₇ y B representa hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o

A y B representan junto con el átomo de carbono al que están ligados un grupo ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

3. trans-2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-(6-fenil-piridin-3-il)-amina racémica.

4. (2R,3S)-2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-(6-fenil-piridin-3-il)-amina.

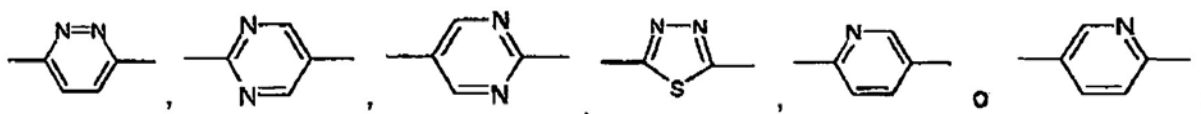
5. (2S,3R)-trans-2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-(6-fenil-piridin-3-il)-amina.

5 6. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

X representa CH₂,

R representa hetero-arilo(C₅-C₁₀), que no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alcoxi C₁-C₄, CN o alquilo C₁-C₄ que no está sustituido o está sustituido con halógeno, fenilo que no está sustituido o está sustituido con fenilo, alcoxi C₁-C₄ o bencilo;

10 Y representa un grupo de la fórmula



D representa NH;

A representa hidrógeno o alquilo C₁-C₇ y B representa hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o

A y B representan junto con el átomo de carbono al que están ligados un grupo ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

15 7. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 6, en el que

A es metilo; y

B es hidrógeno.

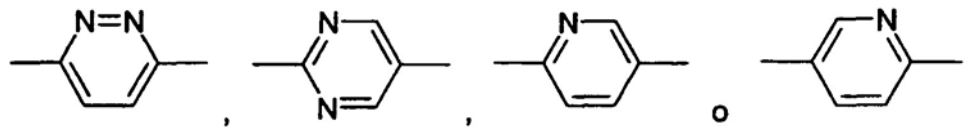
8. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 6, en el que

20 R representa indolilo o indolilo sustituido, seleccionándose los sustituyentes del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ y fenilo.

9. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 6, en el que

R representa indolilo o indolilo sustituido, seleccionándose los sustituyentes del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ y fenilo;

Y representa uno de los siguientes grupos:



25

A es metilo; y

B es hidrógeno.

10. trans-[6-(1H-Indol-5-il)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina racémica.

11. (2R,3S)-trans-[6-(1H-Indol-5-il)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina.

30 12. (2S,3R)-trans-[6-(1H-Indol-5-il)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina.

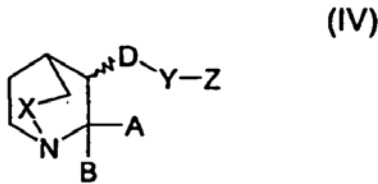
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, para el uso como un producto farmacéutico.

35 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, en asociación con un vehículo o diluyente farmacéutico.

15. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para la prevención, el tratamiento y el retardo del avance de trastornos psicóticos y neurodegenerativos.

5 16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en forma de base libre o de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, para el uso en la prevención, el tratamiento y/o el retardo del avance de una enfermedad o afección en la que representa un papel o está implicada la activación de nAChR $\alpha 7$.

17. Un compuesto de fórmula (IV)



en el que

10 A, B, D e Y son como se definen en la reivindicación 1 para un compuesto de fórmula (I) y

Z representa F, Cl, Br, I u OSO_2CF_3 .

18. Una combinación farmacéutica, que comprende al menos un agonista de receptor nicotínico-alfa 7, que es un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

- 15 (a) antipsicóticos convencionales; y
(b) antipsicóticos atípicos,

y en la que los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.