

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 116**

51 Int. Cl.:  
**C07D 471/18** (2006.01)  
**A61K 31/439** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08732554 .4**  
96 Fecha de presentación: **20.03.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2069346**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.06.2009**

54 Título: **Derivados acetamida y carboxamida de azaadamantano y métodos de uso de los mismos**

30 Prioridad:  
**23.03.2007 US 896749 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**09.04.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**09.04.2012**

73 Titular/es:  
**ABBOTT LABORATORIES  
100 ABBOTT PARK ROAD  
ABBOTT PARK, IL 60064, US**

72 Inventor/es:  
**SCANIO, Marc J., C.;**  
**SHI, Lei;**  
**BUNNELLE, William, H. y**  
**SCHRIMPF, Michael, R.**

74 Agente/Representante:  
**Ungría López, Javier**

ES 2 378 116 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados acetamida y carboxamida de azaadamantano y métodos de uso de los mismos

5 **Antecedentes de la invención****Campo técnico**

10 La invención se refiere a derivados acetamida y carboxamida de azaadamantano, composiciones que comprenden tales compuestos y sus usos para prevenir o tratar afecciones y trastornos.

**Descripción de tecnología relacionada**

15 Los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR), que pertenece a la superfamilia de canales iónicos abiertos por ligando (LGIC), se distribuyen ampliamente a través de todo el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP) y regulan el flujo de cationes, controlado por acetilcolina (ACh). Los nAChR se pueden dividir en receptores nicotínicos de la unión muscular (NMJ) y nAChR neuronales o receptores nicotínicos neuronales (NNR). Los NNR se entiende que juegan un papel importante en la regulación de la función del SNC y la liberación de muchos neurotransmisores, incluyendo, pero no necesariamente limitados a acetilcolina, norepinefrina, dopamina, serotonina y GABA. Por consiguiente, los receptores nicotínicos median una amplia variedad de efectos fisiológicos y se han dirigido para tratamiento terapéutico de trastornos con relación a la función cognitiva, el aprendizaje y la memoria, la neurodegeneración, el dolor y la inflamación, psicosis y sensibilización sensorial, humor y emoción, entre otros.

25 En el SNC y la periferia existen muchos subtipos de NNR. Cada subtipo tiene un efecto diferente sobre la regulación de la función fisiológica global.

Típicamente, los NNR son canales iónicos que se construyen a partir de un conjunto pentamérico de proteínas de subunidad. Hasta la fecha se han indicado dieciséis subunidades de nAChR, que se identifican como  $\alpha 2$ - $\alpha 10$ ,  $\beta 1$ - $\beta 4$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$ . De estas subunidades, nueve subunidades,  $\alpha 2$  a  $\alpha 7$  y  $\beta 2$  a  $\beta 4$ , existen principalmente en el cerebro de mamífero. También existen complejos de nAChR diferentes de funcionalidad múltiple, por ejemplo, cinco subunidades  $\alpha 7$  pueden formar un receptor como un pentámero funcional homomérico o combinaciones de diferentes subunidades se pueden unir en complejo como en el caso de los receptores  $\alpha 4\beta 2$  y  $\alpha 3\beta 4$  (véase, por ejemplo, Vincler, M., Mcintosh, J. M., Targeting the  $\alpha 9\alpha 10$  nicotinic acetylcholine receptor to treat severe pain, Exp. Opin. Ther. Targets, 2007, 11 (7): 891-897; Paterson, D. and Nordberg, A., Neuronal nicotinic receptors in the human brain, Prog. Neurobiol. 2000, 61: 75-111; Hogg, R.C., Raggenbass, M., Bertrand, D., Nicotinic acetylcholine receptors: from structure to brain function, Rev. Physiol., Biochem. Pharmacol., 2003, 147: 1-46; Gotti, C., Clementi, F., Neuronal nicotinic receptors: from structure to pathology, Prog. Neurobiol., 2004, 74: 363-396). Estas subunidades proporcionan una amplia diversidad de combinaciones homoméricas y heteroméricas que dan cuenta de los diversos subtipos de receptor.

Los NNR, en general, están implicados en diversas funciones cognitivas, tales como aprendizaje, memoria, atención y por lo tanto en trastornos del SNC, es decir, enfermedad de Alzheimer (AD), enfermedad de Parkinson (PD), trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), síndrome de Tourette, esquizofrenia, trastorno bipolar, dolor y dependencia del tabaco (véase, por ejemplo, Keller, J.J., Keller, A.B., Bowers, B.J., Wehner, J. M., Performance of alpha7 nicotinic receptor null mutants is impaired in appetitive learning measured in a signaled nose poke task, Behav. Brain Res., 2005, 162: 143-52; Gundish, D., Nicotinic acetylcholine receptor ligands as potential therapeutics, Expert Opin. Ther. Patents, 2005, 15 (9): 1221-1239; De Luca, V., Likhodi, O., Van Tol, H. H., Kennedy, J. L., Wong, A. H., Regulation of alpha7-nicotinic receptor subunit and alpha7-like gene expression in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder and schizophrenia, Acta Psy-chiatr. Scand., 2006, 114: 211-5).

El receptor  $\alpha 7$  homomérico es uno de los receptores nicotínicos más abundantes, junto con los receptores  $\alpha 4\beta 2$ , en el cerebro humano, en el que se expresa altamente en el hipocampo, la corteza, el núcleo talámico, el área tegmental ventral y la sustancia negra (véase, por ejemplo, Broad, L. M., Sher, E., Astles, P. C., Zwart, R., O'Neill, M. J., Selective  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor ligands for the treatment of neuropsychiatric diseases, Drugs of the Future, 2007,32(2): 161-170).

El papel de los NNR  $\alpha 7$  en la señalización neuronal en el SNC también se ha investigado activamente (véase, por ejemplo, Couturier, S., Bertrand, D., Matter, J.M., Hernandez, M.C., Bertrand, S., Millar, N., Valera, S., Barkas, T., Ballivet, M., A neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunit (alpha 7) is developmental regulated and forms a homo-oligomeric channel blocked by alpha-BTX, Neuron, 1990,5: 847-56). Se ha demostrado que los NNR  $\alpha 7$  regulan la excitabilidad inter neurona, modulan la liberación de neurotransmisores excitadores e inhibidores y conducen a efectos neuroprotectores en modelos experimentales *in vitro* de daño celular (véase, por ejemplo, Alkondon, M., Albuquerque, E.X., The nicotinic acetylcholine receptor subtypes and their function in the hippocampus and cerebral cortex, Prog. Brain Res., 2004, 145: 109-20).

Los estudios biofísicos han demostrado que los canales de iones que comprenden subunidades  $\alpha 7$ , cuando se expresan en sistemas de expresión heterólogos, se activan y desensibilizan rápidamente y adicionalmente, muestran permeabilidad a calcio relativamente más elevada en comparación con otras combinaciones de NNR (véase por ejemplo Dajas-Bailador, F., Wonnacott, S., Nicotinic acetylcholine receptors and the regulation of neuronal signaling, Trends Pharmacol. Sci., 2004, 25: 317-24).

Los ligandos de NNR también han estado implicados en el dejar de fumar, el control de peso y como analgésicos potenciales (véase por ejemplo Balbanl, A. P. S., Montovanl, J. C., Recent developments for smoking cessation and treatment of nicotine dependence, Exp. Opin. Ther. Patents, 2003,13 (7): 287-297; Gurwitz, D., The therapeutic potential of nicotine and nicotinic agonists for weight control, Exp. Opin. Invest. Drugs, 1999, 8(6): 747-760; Vincler, M., Neuronal nicotinic receptors as targets for novel analgesics, Exp. Opin. Invest. Drugs, 2005,14(10): 1191-1198; Bunnelle, W. H., Decker, M. W., Neuronal nicotinic acetylcholine receptor ligands as potential analgesics, Exp. Opin. Ther. Patents, 2003,13 (7): 1003-1021; Decker, M. W., Meyer, M. D., Sullivan, J. P., The therapeutic potential of nicotinic acetylcholine receptor agonists for pain control, Exp. Opin. Invest. Drugs, 2001, 10 (10): 1819-1830; Vincler, M., McIntosh, J. M., Targeting the  $\alpha 9\alpha 10$  nicotinic acetylcholine receptor to treat severe pain, Exp. Opin. Ther. Targets, 2007, 11 (7): 891-897).

Se ha demostrado que los NNR  $\alpha 7$  y  $\alpha 4\beta 2$  juegan un papel significativo en la potenciación de la función cognitiva, incluyendo aspectos del aprendizaje, memoria y atención (Levin, E.D., J. Neurobiol. 53: 633-640, 2002). Por ejemplo, los NNR  $\alpha 7$  se han vinculado a afecciones y trastornos relacionados con el trastorno de déficit de atención, ADHD, AD, deterioro cognitivo leve, demencia senil, demencia asociada con cuerpos de Lewy, demencia asociada con síndrome de Down, demencia por SIDA, enfermedad de Pick, así como déficits cognitivos asociados con esquizofrenia (CDS), entre otras actividades sistémicas. El subtipo de receptor  $\alpha 4\beta 2$  está implicado en la atención, cognición, epilepsia y control del dolor (Paterson, D. and Nordberg, A., Neuronal nicotinic receptors in the human brain, Prog. Neurobiol. 2000, 61: 75-111).

Determinados compuestos, como el alcaloide vegetal nicotina, interaccionan con todos los subtipos conocidos de los nAChR, explicando los efectos fisiológicos profundos de este compuesto. Se conoce que la nicotina proporciona rendimiento de atención y cognitivo potenciado, ansiedad reducida, sensibilización sensorial potenciada y analgesia y efectos neuroprotectores cuando se administra. Tales efectos están mediados por el efecto no selectivo de la nicotina en una diversidad de subtipos de receptor nicotínico. Sin embargo, la nicotina también produce consecuencias adversas, tales como problemas cardiovasculares y gastrointestinales que interfieren a dosis terapéuticas y su naturaleza adictiva y toxicidad aguda se conocen bien. Por consiguiente, existe una necesidad de identificar compuestos selectivos de subtipo que susciten los efectos beneficiosos de la nicotina a la vez que eliminen o reduzcan los efectos secundarios.

La actividad en los NNR se puede modificar o regular mediante la administración de los ligandos de NNR selectivos de subtipo. Los ligandos pueden mostrar propiedades antagonistas, agonistas o agonistas parciales y, por tanto, tener potencial en el tratamiento de diversos trastornos cognitivos.

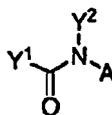
El documento WO94/02482 describe derivados de aza-adamantano como agonistas o antagonistas de 5-HT usados para tratar trastornos de motilidad gastrointestinal, emesis, ansiedad, trastornos cognitivos o trastornos del SNC. El Journal of Molecular Structure 509 (1999) 105 114 describe la síntesis y el estudio estructural de una serie de amidas obtenidas a partir de 4alfa- y 4beta-amino-1-azaadamantanos como antagonistas del receptor 5-HT3 potenciales.

Aunque se conocen los compuestos que demuestran actividad no selectiva en una variedad de subtipos de receptor nicotínico incluyendo los NNR  $\alpha 4\beta 2$  y  $\alpha 7$ , sería beneficioso proporcionar compuestos que interaccionen selectivamente con NNR neuronales que contienen  $\alpha 7$ , NNR  $\alpha 4\beta 2$  o NNR tanto  $\alpha 7$  como  $\alpha 4\beta 2$  en comparación con otros subtipos.

### Sumario de la invención

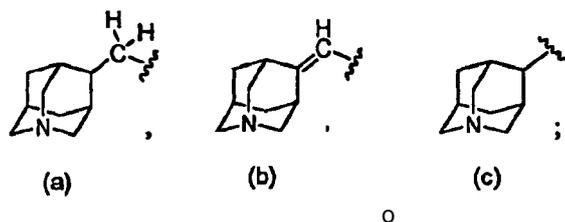
La invención se refiere a derivados de acetamida y carboxamida de azaadamantano, así como a composiciones que comprenden dichos compuestos y sus usos.

Un aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



(I)

en la que  $Y^1$  es



A es arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilalquilo, o cicloalquenalquilo;

5 en la que cada uno del arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, cicloalqueno, el resto arilo de arilalquilo, el resto heteroarilo del heteroarilalquilo, el resto heterociclo del heterocicloalquilo, el resto cicloalquilo del cicloalquilalquilo, y el resto cicloalqueno del cicloalquenalquilo está independientemente sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, en la que los sustituyentes opcionales se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halógeno, ciano, oxo, metilendioxo, etilendioxo,  $-G^1$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{OR}^{1a}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^{3a})$ ,  $-\text{SR}^{1a}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{2a}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^{3a})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^{3a})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^{3a})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{2a}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^{3a})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^{3a})$ ,  $-\text{C}(\text{R}^{4a}\text{R}^{5a})_m\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{R}^{4a}\text{R}^{5a})_m\text{OR}^{1a}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^{4a}\text{R}^{5a})_m\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^{4a}\text{R}^{5a})_m\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^{3a})$ ,  $-\text{C}(\text{R}^{4a}\text{R}^{5a})_m\text{SR}^{1a}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^{4a}\text{R}^{5a})_m\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{2a}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^{4a}\text{R}^{5a})_m\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^{3a})$ ,  $-\text{C}(\text{R}^{4a}\text{R}^{5a})_m\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^{4a}\text{R}^{5a})_m\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^{4a}\text{R}^{5a})_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^{3a})$ ,  $-\text{C}(\text{R}^{4a}\text{R}^{5a})_m\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^{3a})$ ,  $-\text{C}(\text{R}^{4a}\text{R}^{5a})_m\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^{4a}\text{R}^{5a})_m\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{2a}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^{4a}\text{R}^{5a})_m\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{R}^{1a})$ ,  $-\text{C}(\text{R}^{4a}\text{R}^{5a})_m\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^{3a})$ ,  $-\text{C}(\text{R}^{4a}\text{R}^{5a})_m\text{G}^1$ , cianoalquilo y haloalquilo; en la que

cada uno de  $\text{R}^{1a}$  y  $\text{R}^{3a}$ , en cada caso, es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo,  $G^1$ , o  $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{G}^1$ ;

$\text{R}^{2a}$ , en cada caso, es independientemente alquilo, haloalquilo,  $G^1$ , o  $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_n\text{G}^1$ ;

10 cada uno de  $\text{R}^{4a}$ ,  $\text{R}^{5a}$ ,  $\text{R}^6$ , y  $\text{R}^7$ , en cada caso, es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, o haloalquilo;

cada uno de  $\text{R}^a$  y  $\text{R}^b$ , en cada caso, es independientemente hidrógeno, alquilo, o haloalquilo;

cada uno de  $m$  y  $n$ , en cada caso, es independientemente 1, 2, 3, 4 ó 5;

25  $G^1$  es arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, o cicloalqueno, en la que cada  $G^1$  está independientemente sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halógeno, ciano, oxo, metilendioxo, etilendioxo,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{OR}^{1b}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1b}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^{3b})$ ,  $-\text{SR}^{1b}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{2b}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^{3a})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1b}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1b}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^{3b})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^{3b})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^{1b}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{2b}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{R}^{1b})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^{3b})$ ,  $-\text{C}(\text{R}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{R}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{OR}^{1b}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1b}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^{3b})$ ,  $-\text{C}(\text{R}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{SR}^{1b}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{2b}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^{3b})$ ,  $-\text{C}(\text{R}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{C}(\text{O})\text{R}^{1b}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1b}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^{3b})$ ,  $-\text{C}(\text{R}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^{3b})$ ,  $-\text{C}(\text{R}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^{1b}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{2b}$ ,  $-\text{C}(\text{R}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{R}^{1b})$ ,  $-\text{C}(\text{R}^{4b}\text{R}^{5b})_m\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^b)(\text{R}^{3b})$ , cianoalquilo y haloalquilo;

30 cada uno de  $\text{R}^{1b}$  y  $\text{R}^{3b}$ , en cada caso, es independientemente hidrógeno, alquilo, o haloalquilo;

$\text{R}^{2b}$ , en cada caso, es independientemente alquilo o haloalquilo;

35 cada uno de  $\text{R}^{4b}$  y  $\text{R}^{5b}$ , en cada caso, es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, o haloalquilo; y  $Y^2$  es hidrógeno o alquilo;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40 Otro aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención. Tales composiciones pueden ser útiles para el tratamiento o prevención de afecciones y trastornos relacionados con actividad de NNR y más particularmente actividad de NNR  $\alpha 7$ , actividad de NNR  $\alpha 4\beta 2$  o tanto actividad de NNR  $\alpha 7$  como actividad de NNR  $\alpha 4\beta 2$  mediante su administración de acuerdo con un uso de la invención, típicamente como parte de un régimen terapéutico.

45 Un aspecto adicional de la invención se refiere a compuestos y composiciones para modular la actividad de NNR  $\alpha 7$ , actividad de NNR  $\alpha 4\beta 2$  o tanto actividad de NNR  $\alpha 7$  como actividad de NNR  $\alpha 4\beta 2$ . Los compuestos y composiciones son útiles para tratar, prevenir o tanto tratar como prevenir afecciones y trastornos relacionados con actividad de NNR  $\alpha 7$ , actividad de NNR  $\alpha 4\beta 2$  o tanto actividad de NNR  $\alpha 7$  como actividad de NNR  $\alpha 4\beta 2$  en mamíferos. Más particularmente, los compuestos y composiciones son útiles para tratar afecciones y trastornos relacionados con trastorno del déficit de atención, ADHD, AD, enfermedad de Parkinson, síndrome de Tourette, esquizofrenia, déficit cognitivo de esquizofrenia (CDS), deterioro cognitivo leve, deterioro de la memoria asociado con la edad (AAMI), demencia senil, demencia por SIDA, enfermedad de Pick, demencia asociada con cuerpos de Lewy, demencia asociada con síndrome de Down, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, función del SNC disminuida asociada con lesión cerebral traumática, dolor agudo, dolor post-quirúrgico, dolor crónico, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dejar de fumar, isquemia, sepsis, curación de heridas y otras complicaciones asociadas con diabetes, entre otras actividades sistémicas y neuroinmunomoduladoras.

Los compuestos, composiciones que comprenden los compuestos y sus usos para tratar o prevenir afecciones y trastornos mediante la administración de los compuestos se describen en el presente documento adicionalmente.

## Descripción detallada de la invención

5

### Definición de los términos

Para una variable que aparece más de una vez en cualquier sustituyente o en el compuesto de la invención o cualquier otra fórmula en este documento, su definición en cada caso se depende de su definición en cada caso diferente. Las combinaciones de sustituyentes sólo se permiten si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Los compuestos estables son compuestos que pueden aislarse en un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción.

Como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, a menos que se indique otra cosa, los siguientes términos tienen el significado indicado:

El término "alqueno", como se usa en este documento, se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono formado por la eliminación de dos hidrógenos. Los ejemplos representativos de alqueno incluyen, pero sin limitación, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo y 3-decenilo.

El término "alquilo", como se usa en este documento, se refiere a una cadena hidrocarburo lineal o ramificada saturada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, incluyendo alquilo inferior, alquilo C<sub>1-6</sub> y alquilo C<sub>1-3</sub>. La expresión "alquilo inferior" o "alquilo C<sub>1-6</sub>" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. El término "alquilo C<sub>1-3</sub>" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo y n-decilo.

El término "alquileo" se refiere a un grupo divalente obtenido a partir de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquileo incluyen, pero sin limitación, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-.

El término "alquino", como se usa en este documento, se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquino incluyen, pero sin limitación, acetileno, 1-propino, 2-propino, 3-butino, 2-pentino y 1-butino.

El término "arilo", como se usa en este documento, se refiere a fenilo, arilo bicíclico o arilo tricíclico. El arilo bicíclico es naftilo, o un fenilo condensado a un cicloalquilo monocíclico, o un fenilo condensado a un cicloalqueno monocíclico. Los ejemplos representativos de los arilos bicíclicos incluyen, pero sin limitación, dihidroindenilo, indenilo, naftilo, dihidronaftalenilo y tetrahidronaftalenilo. El arilo tricíclico es un arilo bicíclico condensado a un cicloalquilo monocíclico, o un arilo bicíclico condensado a un cicloalqueno monocíclico, o un arilo bicíclico condensado a un fenilo. Los ejemplos representativos de anillo arilo tricíclico incluyen, pero sin limitación, antraceno, fenantreno, dihidroantraceno, fluorenilo y tetrahidrofenantreno. Los grupos arilo de la presente invención pueden estar sin sustituir o sustituidos y están unidos al resto molecular de partida a través de cualquier átomo de carbono contenido en los sistemas de anillos.

El término "arilalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo arilo, como se define en este documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo alquilo, como se define en este documento. Los ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletilo y 3-fenilpropilo.

El término "ciano", como se usa en este documento, se refiere a un grupo -CN.

El término "cianoalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo ciano, como se define en este documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo alquilo, como se define en este documento. Los ejemplos representativos de cianoalquilo incluyen, pero sin limitación, cianometilo, 2-cianoetilo y 3-ciano-propilo.

El término "cicloalquilo" o "cicloalcano", como se usa en este documento, se refiere a un cicloalquilo monocíclico, bicíclico y tricíclico. El cicloalquilo monocíclico es un sistema de anillos carbocíclico monocíclico que contiene de tres a ocho átomos de carbono, ningún heteroátomo y ningún doble enlace. Los ejemplos de sistemas de anillos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El cicloalquilo bicíclico es un cicloalquilo monocíclico condensado a un anillo cicloalquilo monocíclico, o un sistema de anillos monocíclico puenteado en el que dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico están unidos por un puente de alquileo que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de sistemas de anillos bicíclicos incluyen, pero sin limitación, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano,

- biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano y biciclo[4.2.1]nonano. Los cicloalquilos tricíclicos se ilustran por un cicloalquilo bicíclico condensado a un cicloalquilo monocíclico, o un cicloalquilo bicíclico puenteado en el que dos átomos de carbono no adyacentes del sistema de anillos bicíclico están unidos por un puente alquileo de entre uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de sistemas de anillos tricíclicos incluyen, pero sin limitación, octahidro-2,5-metanopentaleno (triciclo[3.3.1.0<sup>3,7</sup>]nonano o noradamantano) y triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano (adamantano). Los cicloalquilos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos pueden estar sin sustituir o sustituidos y se unen al resto molecular de partida a través de cualquier átomo sustituible contenido en los sistemas de anillos.
- 10 El término "cicloalquilalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo cicloalquilo, como se define en este documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo alquilo, como se define en este documento. Los ejemplos representativos de cicloalquilalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilmetilo, 2-ciclobutiletilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo.
- 15 El término "cicloalquenilo" o "cicloalqueno", como se usa en este documento, se refiere a un sistema de anillos hidrocarburo monocíclico o bicíclico. El cicloalquenilo monocíclico tiene cuatro, cinco, seis, siete u ocho átomos de carbono y ningún heteroátomo. Los sistemas de anillos de cuatro miembros tienen un doble enlace, los sistemas de anillos de cinco o seis miembros tienen uno o dos dobles enlaces, y los sistemas de anillos de siete u ocho miembros tienen uno, dos o tres dobles enlaces. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquenilo monocíclicos incluyen, pero sin limitación, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. El cicloalquenilo bicíclico es un cicloalquenilo monocíclico condensado a un grupo cicloalquilo monocíclico, o un cicloalquenilo monocíclico condensado a un grupo cicloalquenilo monocíclico. El anillo cicloalquenilo monocíclico o bicíclico puede contener uno o dos puentes alquileo, cada uno de los cuales consiste en uno, dos, tres, o cuatro átomos de carbono y uniendo cada uno dos átomos de carbono no adyacentes del anillo. Los ejemplos representativos de los grupos cicloalquenilo bicíclicos incluye, pero sin limitación, 4,5,6,7-tetrahidro-3aH-indeno, octahidronaftalenilo y 1,6-dihidro-pentaleno. Los grupos cicloalquenilo monocíclicos y bicíclicos de la presente invención pueden estar sin sustituir o sustituidos y están unidos al resto molecular de partida a través de cualquier átomo sustituible contenido en los sistemas de anillos.
- 20
- 25
- 30 El término "cicloalquenilalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo cicloalquenilo, como se define en este documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo alquilo, como se define en este documento.
- 35 El término "etilenodioxi", como se usa en este documento, se refiere a un grupo -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O- en el que los átomos de oxígeno del grupo etilenodioxi están unidos a dos átomos de carbono adyacentes de un resto fenilo o naftilo, formando un anillo de seis miembros con los dos átomos de carbono adyacentes del resto fenilo o naftilo a los que está unido.
- 40 El término "halo" o "halógeno", como se usa en este documento, significa Cl, Br, I, o F.
- 45 El término "haloalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo, como se define en este documento, en el que uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno se reemplazan por halógeno. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, difluorometilo, pentafluoroetilo y 2-cloro-3-fluoropentilo.
- 50 El término "heteroarilo", como se usa en este documento, se refiere a un heteroarilo monocíclico o un heteroarilo bicíclico. El heteroarilo monocíclico es un anillo de cinco o seis miembros. El anillo de cinco miembros contiene dos dobles enlaces. El anillo de cinco miembros puede contener un heteroátomo seleccionado entre O o S; o cuatro átomos de nitrógeno; o uno, dos, o tres átomos de nitrógeno y opcionalmente un átomo de oxígeno o azufre. El anillo de seis miembros contiene tres dobles enlaces y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno. Los ejemplos representativos de heteroarilo monocíclico incluyen, pero sin limitación, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, 1,3-oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo y triazinilo. El heteroarilo bicíclico se ilustra por un heteroarilo monocíclico condensado a un fenilo, o un heteroarilo monocíclico condensado a un cicloalquilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico condensado a un cicloalquenilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico condensado a un heteroarilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico condensado a un heterociclo monocíclico. Los ejemplos representativos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, pero sin limitación, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzoxadiazolilo, 6,7-dihidro-1,3-benzotiazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, piridoimidazolilo, quinolinilo, tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilo, tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilo, tieno[2,3-c]piridinilo y 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ilo. Los grupos heteroarilo monocíclicos y bicíclicos de la presente invención pueden estar sustituidos o sin sustituir, y están conectados al resto molecular de partida a través de cualquier átomo de carbono sustituible o cualquier átomo de nitrógeno sustituible contenido en los sistemas de anillos.
- 55
- 60
- 65 El término "heteroarilalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un heteroarilo, como se define en este documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo alquilo, como se define en este documento.

El término "heteroátomo", como se usa en este documento, se refiere a un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre.

El término "heterociclo" o "heterocíclico", como se usa en este documento, se refiere a un sistema de anillos heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico, con la condición de que el heterociclo no sea 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxina, nafto[2,3-d][1,3]dioxol, o 2,3-dihidronafto[2,3-b][1,4]dioxina. El heterociclo monocíclico es un anillo de tres, cuatro, cinco, seis o siete miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en O, N y S. El anillo de tres o cuatro miembros contiene ninguno o un doble enlace, y un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S. El anillo de cinco miembros contiene ninguno o un doble enlace y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. El anillo de seis miembros contiene cero, uno o dos dobles enlaces y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. El anillo de siete miembros contiene cero, uno, dos o tres dobles enlaces y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. Los ejemplos representativos de heterociclos monocíclicos incluyen, pero sin limitación, azetidino, azepanilo, aziridinilo, diazepanilo, 1,3-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-ditiolanilo, 1,3-ditianilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo (tiomorfolina sulfona), tiopiranilo y tritianilo. El heterociclo bicíclico es un heterociclo monocíclico condensado a un grupo fenilo, o un heterociclo monocíclico condensado a un cicloalquilo monocíclico, o un heterociclo monocíclico condensado a un cicloalqueno monocíclico, o un heterociclo monocíclico condensado a un heterociclo monocíclico, o un sistema de anillos heterociclo monocíclico puenteado en el que dos átomos no adyacentes del anillo están unidos por un puente alqueno que contiene uno, dos, tres o cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de heterociclos bicíclicos incluyen, pero sin limitación, benzopiranilo, benzotiopiranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobentienilo y 2,3-dihidro-1H-indolilo. Los heterociclos tricíclicos se ilustran por un heterociclo bicíclico condensado a un grupo fenilo, o un heterociclo bicíclico condensado a un cicloalquilo monocíclico, o un heterociclo bicíclico condensado a un heterociclo monocíclico, o un heterociclo bicíclico condensado a un heterociclo bicíclico puenteado en el que dos átomos no adyacentes del anillo bicíclico están unidos por un puente de alqueno que consiste en uno, dos, tres o cuatro átomos de carbono. Un ejemplo de un heterociclo tricíclico es azaadamantano, tal como 1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano. Los heterociclos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos están conectados al resto molecular de partida a través de cualquier átomo de carbono o de nitrógeno sustituible contenido en los sistemas de anillos, y pueden estar sin sustituir o sustituido.

El término "heterocicloalquilo", como se usa en este documento, se refiere a un heterociclo, como se define en este documento, unido al resto molecular de partida a través de un grupo alquilo, como se define en este documento.

El término "metilenodioxi", como se usa en este documento, se refiere a un grupo  $-O-(CH_2)-O-$  en el que los átomos de oxígeno del grupo metilenodioxi están unidos a dos átomos de carbono adyacentes del anillo fenilo o naftilo, formando un anillo de cinco miembros con los dos átomos de carbono adyacentes del resto fenilo o naftilo a los que está unido.

El término "oxo", como se usa en este documento, significa un grupo  $=O$ .

La expresión "por vía parenteral", como se usa en el presente documento, se refiere a modos de administración, incluyendo inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea, intraarticular.

El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento, significa una carga, diluyente, material de encapsulación o auxiliar de formulación no tóxico, inerte, sólido, semisólido o líquido de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de tamponamiento tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua sin pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; y soluciones de tampón fosfato; así como también otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como también agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, saporíferos y agentes de perfume, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el criterio de un experto en la materia de formulaciones.

La expresión "sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables" como se usa en el presente documento, incluye sales, zwitteriones, ésteres y amidas de compuestos de fórmula (I) que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebida y similares y son acordes con una proporción beneficio/riesgo razonable y son eficaces para su uso pretendido.

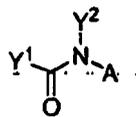
El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebida y similares y son acordes con una proporción beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Las sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento final y purificación de los compuestos de la invención o por separado sometiendo a reacción un grupo funcional de base libre con un ácido orgánico adecuado.

- 5
- 10 Las sales de adición de ácidos representativas incluyen, pero sin limitación acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etansulfonato (isetionato), lactato, maleato, malato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluenosulfonato y undecanoato.
- 15 El término "tautómero", como se usa en este documento, se refiere a un desplazamiento de protones de un átomo de un compuesto a otro átomo del mismo compuesto, en el que dos o más compuestos estructuralmente distintos están en equilibrio entre sí.

- 20 Las expresiones "sin sustituir o sustituido" con referencia a restos arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, o heteroarilo de esta invención, en forma de un sustituyente, o como parte de un sustituyente, cada uno independientemente, como se usa en este documento, significa no sustituidos o sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes como se describen en este documento a continuación, a menos que se indique otra cosa. Los sustituyentes opcionales se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halógeno, ciano, oxo, metilendioxi, etilendioxi,  $-G^1$ ,  $-NO_2$ ,  $-OR^{1a}$ ,  $-OC(O)R^{1a}$ ,  $-OC(O)N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-SR^{1a}$ ,  $-S(O)_2R^{2a}$ ,  $-S(O)_2N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-C(O)R^{1a}$ ,  $-C(O)OR^{1a}$ ,  $-C(O)N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-N(R^a)C(O)R^{1a}$ ,  $-N(R^a)S(O)_2R^{2a}$ ,  $-N(R^a)C(O)O(R^{1a})$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-NO_2$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-OR^{1a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-OC(O)R^{1a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-OC(O)N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-SR^{1a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-S(O)_2R^{2a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-S(O)_2N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)R^{1a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)OR^{1a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-C(O)N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)R^{1a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)S(O)_2R^{2a}$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)O(R^{1a})$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3a})$ ,  $-(CR^{4a}R^{5a})_m-G^1$ , cianoalquilo y haloalquilo; en los que cada uno de  $R^{1a}$  y  $R^{3a}$ , en cada caso, es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo,  $G^1$ , o  $-(CR^6R^7)_n-G^1$ ;  $R^{2a}$ , en cada caso, es independientemente alquilo, haloalquilo,  $G^1$ , o  $-(CR^6R^7)_n-G^1$ ; cada uno de  $R^{4a}$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^6$ , y  $R^7$ , en cada caso, es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, o haloalquilo; cada uno de  $R^a$  y  $R^b$ , en cada caso, es independientemente hidrógeno, alquilo, o haloalquilo; cada uno de m y n, en cada caso, es independientemente 1, 2, 3, 4 ó 5;  $G^1$  es arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, o cicloalqueno, en los que cada uno de  $G^1$  está sin sustituir o sustituido independientemente con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halógeno, ciano, oxo, metilendioxi, etilendioxi,  $-NO_2$ ,  $-OR^{1b}$ ,  $-OC(O)R^{1b}$ ,  $-OC(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-SR^{1b}$ ,  $-S(O)_2R^{2b}$ ,  $-S(O)_2N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-C(O)R^{1b}$ ,  $-C(O)OR^{1b}$ ,  $-C(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-N(R^a)C(O)R^{1b}$ ,  $-N(R^a)S(O)_2R^{2b}$ ,  $-N(R^a)C(O)O(R^{1b})$ ,  $-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-NO_2$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OR^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OC(O)R^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-OC(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-SR^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-S(O)_2R^{2b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-S(O)_2N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)R^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)OR^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-C(O)N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^b)(R^{3b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)R^{1b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)S(O)_2R^{2b}$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)O(R^{1b})$ ,  $-(CR^{4b}R^{5b})_m-N(R^a)C(O)N(R^b)(R^{3b})$ , cianoalquilo y haloalquilo; cada uno de  $R^{1b}$  y  $R^{3b}$ , en cada caso, es independientemente hidrógeno, alquilo, o haloalquilo;  $R^{2b}$ , en cada caso, es independientemente alquilo o haloalquilo; y cada uno de  $R^{4b}$  y  $R^{5b}$ , en cada caso, es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o haloalquilo.

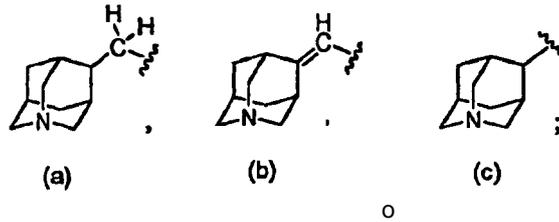
Compuestos de la Invención

En un aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I),



(I)

en la que  $Y^1$  es



A es arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilalquilo o cicloalquenilalquilo;

5 en la que cada uno de arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, cicloalquenilo, el resto arilo de arilalquilo, el resto heteroarilo del heteroarilalquilo, el resto heterociclo del heterocicloalquilo, el resto cicloalquilo del cicloalquilalquilo, y el resto cicloalquenilo del cicloalquenilalquilo está independientemente sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, en los que los sustituyentes opcionales se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquilino, halógeno, ciano, oxo, metilenodioxi, etilenodioxi, -G<sup>1</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>1a</sup>, -OC(O)R<sup>1a</sup>, -OC(O)N(R<sup>b</sup>)

10 (R<sup>3a</sup>), -SR<sup>1a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>2a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -C(O)R<sup>1a</sup>, -C(O)OR<sup>1a</sup>, -C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>1a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>2a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)O(R<sup>1a</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-NO<sub>2</sub>, -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-OR<sup>1a</sup>, -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-OC(O)R<sup>1a</sup>, -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-OC(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-SR<sup>1a</sup>, -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>2a</sup>, -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-C(O)R<sup>1a</sup>, -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-C(O)OR<sup>1a</sup>, -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>1a</sup>, -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>2a</sup>, -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)O(R<sup>1a</sup>), -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -

15 (CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-G<sup>1</sup>, cianoalquilo y haloalquilo; en la que

cada uno de R<sup>1a</sup> y R<sup>3a</sup>, en cada caso, es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, G<sup>1</sup>, o -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>-G<sup>1</sup>; R<sup>2a</sup>, en cada caso, es independientemente alquilo, haloalquilo, G<sup>1</sup>, o -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>-G<sup>1</sup>;

cada uno de R<sup>4a</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6</sup>, y R<sup>7</sup>, en cada caso, es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, o haloalquilo; cada uno de m y n, en cada caso, es independientemente hidrógeno, alquilo, o haloalquilo;

20 cada uno de m y n, en cada caso, es independientemente 1, 2, 3, 4 ó 5;

G<sup>1</sup> es arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, o cicloalquenilo, en la que cada G<sup>1</sup> está sin sustituir o sustituido independientemente con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquilino, halógeno, ciano, oxo, metilenodioxi, etilenodioxi, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>1b</sup>, -OC(O)R<sup>1b</sup>, -OC(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -SR<sup>1b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>2b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -C(O)R<sup>1b</sup>, -C(O)OR<sup>1b</sup>, -C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>1b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>2b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)O(R<sup>1b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-NO<sub>2</sub>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-OR<sup>1b</sup>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-OC(O)R<sup>1b</sup>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-OC(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-SR<sup>1b</sup>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>2b</sup>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-C(O)R<sup>1b</sup>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-C(O)OR<sup>1b</sup>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>1b</sup>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>2b</sup>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)O(R<sup>1b</sup>), -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), cianoalquilo y haloalquilo;

cada uno de R<sup>1b</sup> y R<sup>3b</sup>, en cada caso, es independientemente hidrógeno, alquilo, o haloalquilo;

30 R<sup>2b</sup>, en cada caso, es independientemente alquilo o haloalquilo;

cada uno de R<sup>4b</sup> y R<sup>5b</sup>, en cada caso, es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, o haloalquilo; e Y<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo; o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 En una realización, A es arilo sin sustituir o sustituido, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los ejemplos particulares de A como arilo son fenilo y naftilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido independientemente.

40 En otra realización, A es heteroarilo sin sustituir o sustituido. Los ejemplos particulares de A como heteroarilo son piridinilo, quinolinilo y isoquinolinilo, cada uno de los cuales está independientemente sin sustituir o sustituido, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45 En otra realización más, A es arilalquilo, en la que el resto arilo del arilalquilo está sin sustituir o sustituido, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los ejemplos particulares de A como arilalquilo son bencilo y naftilmetilo, en los que cada uno de los restos fenilo y naftilo está independientemente sin sustituir o sustituido.

50 Los ejemplos particulares de los sustituyentes opcionales incluyen, pero sin limitación, alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, terc-butilo y similares), halógeno, OR<sup>1a</sup>, haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo y similares), metilenodioxi y G<sup>1</sup>. Por ejemplo, R<sup>1a</sup> es alquilo o haloalquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, trifluorometilo). Por ejemplo, G<sup>1</sup> es fenilo, sin sustituir o sustituido.

En una realización, Y<sup>2</sup> es hidrógeno, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

55 En otra realización, Y<sup>2</sup> es alquilo, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que Y<sup>1</sup> es la fórmula (a), Y<sup>2</sup> es hidrógeno y A es arilo o heteroarilo, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $Y^1$  es la fórmula (b),  $Y^2$  es hidrógeno y A es arilo, arilalquilo o heteroarilo, o a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Otro aspecto más de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que  $Y^1$  es la fórmula (c),  $Y^2$  es hidrógeno, y A es arilo o heteroarilo, o a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

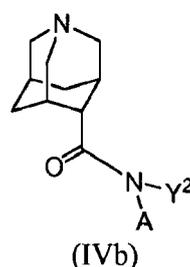
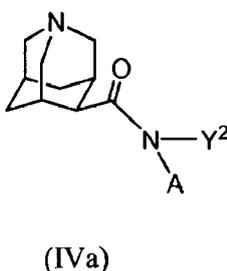
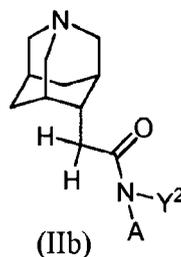
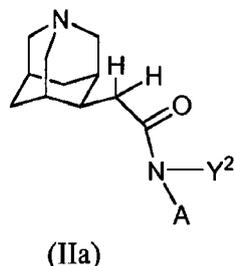
Los compuestos ejemplares de fórmula (I) incluyen, pero sin limitación:

- 10 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-(4-metilfenil)acetamida;  
 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-fenilacetamida;  
 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-1-naftilacetamida;  
 15 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-(3-clorofenil)acetamida;  
 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-(4-terc-butilfenil)acetamida;  
 20 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]acetamida;  
 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida;  
 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-(4-cloro-1-naftil)acetamida;  
 25 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-(4-bromofenil)acetamida;  
 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-piridin-3-ilacetamida;  
 30 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-piridin-2-ilacetamida;  
 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-quinolin-6-ilacetamida;  
 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-(4-clorofenil)acetamida;  
 35 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-2-naftilacetamida;  
 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-(4-clorobencil)acetamida;  
 40 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-1,1'-bifenil-4-ilacetamida;  
 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-(4-fluorofenil)acetamida;  
 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-1,3-benzodioxol-5-ilacetamida;  
 45 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-1-naftilacetamida;  
 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-fenilacetamida;  
 50 (4r)-N-(4-clorofenil)-1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-4-carboxamida;  
 (4r)-N-2-naftil-1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-4-carboxamida; y  
 (4r)-N-quinolin-6-il-1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-4-carboxamida;  
 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

55 Los compuestos descritos en el presente documento pueden contener átomos de carbono o azufre sustituidos asimétricamente y por consiguiente pueden existir en y se pueden aislar como estereoisómeros únicos (por ejemplo enantiómero único o diastereómero único), mezclas de estereoisómeros (por ejemplo, cualquier mezcla de enantiómeros o diastereómeros) o mezclas racémicas de los mismos. Las formas individuales ópticamente activas  
 60 de los compuestos se pueden preparar, por ejemplo, mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, mediante síntesis quirál, mediante resolución enzimática, mediante biotransformación o mediante separación cromatográfica. Se ha de comprender que la presente invención abarca cualquier forma estereoisomérica racémica ópticamente activa o mezclas de diversas proporciones de las mismas, forma que posee propiedades útiles en la modulación de actividad de NNR, particularmente NNR  $\alpha 7$ ,  $\alpha 4\beta 2$  o tanto  $\alpha 7$  como  $\alpha 4\beta 2$ .  
 65 Cuando no se especifica la estereoquímica de los centros quirales presentes en las estructuras químicas ilustradas en el presente documento, la estructura química tiene por objeto abarcar compuestos que contienen bien sea

estereoisómero de cada centro quiral y mezclas de los mismos.

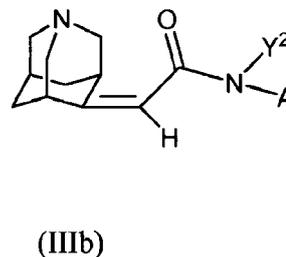
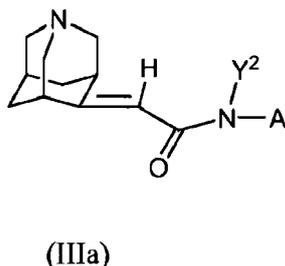
Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I), en la que  $Y^1$  es la fórmula (a) o la fórmula (c), representan algunas de las formas estereoisoméricas como se muestran a continuación:



5 La porción azaadamantano de cada uno de estos isómeros no es quiral, sin embargo, el carbono C-4 al que el metileno de las fórmulas (IIa) e (IIb), o el carbonilo de las fórmulas (IVa) e (IVb) están unidos se considera pseudoasimétrico. Los compuestos representados por las fórmulas (IIa) e (IIb) son diastereómeros. De forma análoga, las fórmulas (IVa) e (IVb) son isómeros diastereoméricos. A la asignación configuracional de estructuras de las fórmulas (IIa) e (IVa) se le asignan  $4s$  de acuerdo con lo descrito en *Synthesis*, 1992, 1080, Becker, D. P.; Flynn, D.L. y como se define en *Stereochemistry of Organic Compounds*, E.L. Eliel, S.H. Wilen; John Wiley and Sons, Inc. 1994. A la asignación configuracional de las estructuras de fórmula (IIb) e (IVb) se le asignan  $4r$  usando el mismo método.

15 Por lo tanto, se entenderá que, a menos que se indique otra cosa, los dibujos esquemáticos de fórmula (I), (II) y (IV) incluyen cada uno de los isómeros individuales posibles ( $4r$  o  $4s$ ), y mezclas de ambos en diversas proporciones y son útiles en la modulación de la actividad de NNR.

Los compuestos de fórmula (I), en la que  $Y^1$  es la fórmula (c), pueden existir como las fórmulas (IIIa) o (IIIb):



20 Se entenderá que la fórmula (I) incluye cada estereoisómero individual posible (fórmulas (IIIa) o (IIIb)) y mezclas de los mismos, a menos que se indique otra cosa.

25 Los isómeros geométricos pueden existir en los presentes compuestos. La invención contempla los diversos isómeros geométricos y mezclas de los mismos que se producen de la disposición de sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono, un doble enlace carbono-nitrógeno, un grupo cicloalquilo, o un grupo heterociclo. Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono o un enlace carbono-nitrógeno se denominan como de configuración Z o E, y los sustituyentes alrededor de un cicloalquilo o heterocicloalquilo se denominan como de configuración cis o trans.

30 Debe apreciarse que los compuestos descritos en este documento pueden mostrar el fenómeno de tautomería.

Los compuestos de esta memoria descriptiva pueden representarse mediante sólo uno de las formas tautoméricas,

geométricas o estereoisoméricas posibles en las fórmulas y los nombres. Sin embargo, la invención incluye cualquier forma tautomérica, geométrica o estereoisomérica posible, y mezclas de las mismas, y no se limita meramente a una forma tautomérica, geométrica o estereoisomérica cualquiera utilizada en el nombre de los dibujos de compuestos o fórmulas.

5

#### Composiciones de la invención

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, formulados junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

10

Los compuestos identificados por los métodos descritos en el presente documento anteriormente se pueden administrar como el agente farmacéutico en solitario o en combinación con uno o más agentes farmacéuticos diferentes cuando la combinación no causa efectos secundarios inaceptables. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con un antipsicótico atípico. Los ejemplos específicos de antipsicóticos atípicos adecuados incluyen, pero sin limitación, clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, zotepina, iloperidona y similares. Por tanto, la presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de compuestos identificados por los métodos descritos en este documento o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, uno o más agentes farmacéuticos como se ha descrito en el presente documento anteriormente y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

15

20

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar a seres humanos y otros mamíferos por vía oral, por vía rectal, por vía parenteral, por vía intercisternal, por vía intravaginal, por vía intraperitoneal, por vía tópica (mediante polvos, ungüentos o gotas), por vía bucal o como una pulverización oral o nasal. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular para administración oral en forma sólida, semisólida o líquida.

25

Las composiciones farmacéuticas para inyección parenteral comprenden soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles acuosas o no acuosas farmacéuticamente aceptables y polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de medios de soporte, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos o no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y similares y mezclas adecuadas de los mismos), aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo o mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez adecuada de la composición se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

30

35

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como agentes conservantes, agentes humectantes, agentes emulsificantes y agentes de dispersión. La prevención de la acción de microorganismos se puede asegurar mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorbutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede conseguir mediante el uso de agentes retardantes de la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

40

En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, con frecuencia es deseable ralentizar la absorción del fármaco a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede conseguir mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con mala solubilidad en agua. El índice de absorción del fármaco puede depender de su índice de disolución, la cual, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, una forma de fármaco administrada por vía parenteral se puede administrar disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

45

50

Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitan, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto y mezclas de los mismos.

55

Si se desea, y para una distribución más eficaz, los compuestos de la invención se pueden incorporar en sistemas de liberación lenta o de administración dirigida tales como matrices poliméricas, liposomas y microesferas. Los mismos se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retiene bacterias o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles, que se pueden disolver en agua estéril o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes del uso.

60

Las formas de liberación prolongada inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de fármaco o polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de liberación prolongada también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejidos corporales.

65

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril inmediatamente antes del uso.

5 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico, parenteralmente aceptable tal como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución Ringer, solución de cloruro de sodio U.S.P. e isotónica. Además, los aceites estériles fijos se emplean de forma convencional como un medio disolvente o de suspensión. Con este fin se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico se usan en la preparación de inyectables.

15 Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, uno o más compuestos de la invención se mezcla con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable inerte tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido salicílico; b) aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginato, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio; e) agentes retardantes de solución tales como parafina; f) aceleradores de absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita; e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes de tamponamiento.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina llenas blandas y duras usando lactosa o azúcar de la leche así como también polietilenglicoles de peso molecular elevado.

30 Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Los mismos pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que libera el ingrediente o ingredientes activos únicamente, o preferentemente, en una parte determinada del tracto intestinal de una manera retardada. Los ejemplos de materiales útiles para retardar la liberación del agente activo pueden incluir sustancias poliméricas y ceras.

40 Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de la presente invención con vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

45 Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsificantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, de cacahuate, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitan y mezclas de los mismos.

Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsificantes y de suspensión, edulcorantes, saporíferos y agentes de perfume.

55 Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. Un compuesto deseado de la invención se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario según se sea necesario. La formulación oftálmica, gotas para el oído, ungüentos oculares, polvos y soluciones también se contemplan como que están dentro del alcance de la presente invención.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de la presente invención, grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc o mezclas de los mismos.

65

Los polvos y pulverizaciones pueden contener, además de los compuestos de la presente invención, lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida o mezclas de estas sustancias. Las pulverizaciones pueden contener adicionalmente propulsores habituales tales como clorofluorohidrocarburos.

- 5 Los compuestos de la invención también se pueden administrar en forma de liposomas. Como se conoce en la técnica, los liposomas se obtienen generalmente a partir de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono o multilamerales que se dispersan en un medio acuoso. Se puede usar cualquier lípido fisiológicamente aceptable y metabolizable no tóxico capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposoma pueden contener, además de los compuestos de la invención, estabilizantes, conservantes y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos naturales y sintéticos y fosfatidilcolinas (lecitinas) usados por separado o en conjunto.

10 Los métodos para formar liposomas se conocen en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N. Y., (1976), pág. 33 y siguientes.

- 15 Las formas de dosificación para administración tópica de un compuesto de la presente invención incluyen polvos, pulverizaciones, ungüentos e inhalantes. El compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante, tampón o propulsor necesario. Las formulaciones oftálmicas, ungüentos oculares, polvos y soluciones también se contempla que están dentro del alcance de la presente invención. Las composiciones líquidas acuosas de la invención también son particularmente útiles.

Los compuestos de la invención pueden usarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables obtenidas a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos.

- 25 Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con dichos agentes en forma de haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; dialquil sulfatos, tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo, tales como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. De este modo se obtienen los productos solubles en agua o aceite o dispersables.

- 30 Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen dichos ácidos inorgánicos, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y dichos ácidos orgánicos, como ácido bencenosulfónico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido maleico, ácido oxálico y ácido succínico.

- 35 Las sales de adición básicas pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de compuestos de esta invención haciendo reaccionar un resto que contiene ácido carboxílico con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable o con amoníaco o una amina primaria, secundaria o terciaria orgánica. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, cationes basados en metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tales como sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, y similares, y cationes de amonio cuaternario y amina no tóxicos, incluyendo amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina y similares. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina y piperazina.

- 45 La invención también contempla compuestos farmacéuticamente aceptables que cuando se administran a un paciente que necesita el mismo pueden convertirse a través de biotransformación *in vivo* en compuestos de fórmula (I).

#### 50 Usos de los compuestos y composiciones de la invención

- Los compuestos y composiciones de la invención son útiles para modular los efectos de NNR y más particularmente NNR  $\alpha 7$ , NNR  $\alpha 4\beta 2$  o NNR tanto  $\alpha 7$  como  $\alpha 4\beta 2$ . En particular, los compuestos y composiciones de la invención se pueden usar para tratar o prevenir trastornos modulados por NNR  $\alpha 7$  o NNR  $\alpha 4\beta 2$  o NNR tanto  $\alpha 7$  como  $\alpha 4\beta 2$ . Típicamente, tales trastornos se pueden aliviar modulando selectivamente los NNR  $\alpha 7$ , NNR  $\alpha 4\beta 2$  o NNR tanto  $\alpha 7$  como  $\alpha 4\beta 2$  en un mamífero, preferentemente administrando un compuesto o composición de la invención, en solitario o en combinación con uno o más agentes farmacéuticos, por ejemplo, como parte de un régimen terapéutico.

- 60 Los compuestos de la invención, incluyendo pero sin limitación aquellos especificados en los ejemplos o, de otra manera, nombrados específicamente, pueden modular y con frecuencia poseen una afinidad por NNR y más particularmente NNR  $\alpha 7$ , NNR  $\alpha 4\beta 2$  o NNR tanto  $\alpha 7$  como  $\alpha 4\beta 2$ . Como ligandos de NNR  $\alpha 7$ , NNR  $\alpha 4\beta 2$  o NNR tanto  $\alpha 7$  como  $\alpha 4\beta 2$ , los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento o prevención de muchas enfermedades o afecciones mediadas por NNR  $\alpha 7$ , NNR  $\alpha 4\beta 2$  o NNR tanto  $\alpha 7$  como  $\alpha 4\beta 2$ .

65

Los ejemplos específicos de compuestos que pueden ser útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones mediadas por NNR  $\alpha 7$ , NNR  $\alpha 4\beta 2$  o NNR tanto  $\alpha 7$  como  $\alpha 4\beta 2$  incluyen, pero sin limitación, compuestos descritos en los Compuestos de la Invención y también en los Ejemplos.

5 Los métodos para preparar compuestos de la invención también se pueden encontrar en Iriepa, I, *et al.* J. Molec. Struct. 1999, 509, 105; Flynn, D. L., *et al.* Bioorg. Med. Chem. Lett. 1992, 2, 1613; Patente de los Estados Unidos N° 4.816.453; documento WO 94/00454; Patente de los Estados Unidos 5.280.028; Patente de los Estados Unidos 5.399.562; documento WO 92/15593; Patente de los Estados Unidos N° 5.260.303; Patente de los Estados Unidos N° 5.591.749; Patente de los Estados Unidos N° 5.434.151 y Patente de los Estados Unidos N° 5.604.239.

10 Por ejemplo, se ha demostrado que los NNR  $\alpha 7$  juegan un papel significativo en la potenciación de la función cognitiva, incluyendo aspectos de aprendizaje, memoria y atención (Levin, E.D., J. Neurobiol. 53: 633-640, 2002). Como tal, los ligandos de  $\alpha 7$  son adecuados para el tratamiento de afecciones y trastornos relacionados con memoria y/o cognición incluyendo, por ejemplo, trastorno de déficit de atención, ADHD, AD, deterioro cognitivo leve, demencia senil, demencia por SIDA, enfermedad de Pick, demencia asociada con cuerpos de Lewy y demencia asociada con síndrome de Down, así como también CDS.

Además, se ha demostrado que los NNR que contienen  $\alpha 7$  están implicados en los efectos citoprotectores de nicotina tanto *in vitro* (Jonhalla, R. B. y Buccafusco, J. J., J. Neurosci. Res. 66: 565-572, 2001) como *in vivo* (Shimohama, S. *et al.*, Brain Res. 779: 359-363, 1998). Más particularmente, la neurodegeneración subyace a varios trastornos del SNC progresivos, incluyendo, pero sin limitación, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, demencia con cuerpos de Lewy, así como también función del SNC disminuida que se produce como resultado de lesión cerebral traumática. Por ejemplo, la función deteriorada de NNR  $\alpha 7$  por péptidos  $\beta$ -amiloides vinculada con enfermedad de Alzheimer ha estado implicada como un factor clave en el desarrollo de los déficits cognitivos asociados con la enfermedad (Liu, Q.-S., Kawai, H., Berg, D. K., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98: 4734-4739, 2001). Los ligandos selectivos de  $\alpha 7$  puede influir sobre las rutas neuroprotectoras conduciendo a fosforilación disminuida de la proteína tau, cuya hiperfosforilación es necesaria para la formación de ovillo neurofibrilar en diversas patologías relacionadas con tau tales como enfermedad de Alzheimer y diversas demencias diferentes (Bitner *et al.*, Soc. Neuroscience, 2006 resum. 325.6). La activación de NNR  $\alpha 7$  se ha demostrado que bloquea esta neurotoxicidad (Kihara, T. *et al.*, J. Biol. Chem. 276: 13541-13546, 2001). Como tal, los ligandos selectivos que potencian la actividad de  $\alpha 7$  pueden contrarrestar los déficits de enfermedad de Alzheimer y de otras enfermedades neurodegenerativas.

Los NNR  $\alpha 7$  también han estado implicados en aspectos de neurodesarrollo, por ejemplo neurogénesis del cerebro (Falk, L. *et al.*, Developmental Brain Research 142: 151-160, 2003; Tsuneki, H., *et al.*, J. Physiol. (London) 547: 169-179, 2003; Adams, C.E., *et al.*, Developmental Brain Research 139: 175-187, 2002). Como tal, los NNR  $\alpha 7$  pueden ser útiles para prevenir o tratar afecciones o trastornos asociados con neurodesarrollo deteriorado, por ejemplo esquizofrenia. (Sawa A., Mol. Med. 9: 3-9, 2003).

Se ha demostrado que varios compuestos con afinidad elevada por NNR  $\alpha 4\beta 2$  mejoran el rendimiento de atención y cognitivo en modelos preclínicos que son pertinentes para el trastorno de déficit de atención/hiperactividad (ADHD), una enfermedad caracterizada por síntomas principales de hiperactividad, falta de atención e impulsividad. Por ejemplo, ABT-418, un agonista completo en NNR  $\alpha 4\beta 2$ , es eficaz en una diversidad de modelos de cognición preclínicos. ABT-418 administrado por vía transdérmica, ha demostrado en un ensayo clínico controlado en 32 adultos que es eficaz para tratar ADHD en general y déficit de atención/cognitivos en particular (Wilens, T.E.; Biederman, J.; Spencer, T.J.; Bostic, J.; Prince, J.; Monuteaux, M.C.; Soriano, J.; Fince, C.; Abrams, A.; Rater, M.; Polisner, D. The American Journal of Psychiatry (1999)156(12), 1931-1937.). Igualmente, ABT-418 mostró una señal de eficacia en un ensayo piloto de enfermedad de Alzheimer. ABT-089, un agonista parcial selectivo de  $\alpha 4\beta 2$ , ha demostrado en modelos animales de roedor y primate que mejora la atención, el aprendizaje y déficit de memoria. ABT-089 y otro agonista de  $\alpha 4\beta 2$ , isproniclina han demostrado eficacia en ensayos clínicos piloto (Wilens, T.E.; Verlinden, M.H.; Adler, L.A.; Wozniak, P.J.; West, S.A. Biological Psychiatry (2006), 59(11), 1065-1070. Geerts, H. Curr. Opin. Invest. Drugs (2006), 7(1), 60-69). Además de la cognición, los compuestos que interactúan con NNR  $\alpha 4\beta 2$  tales como ABT-594 y otros también son eficaces en modelos preclínicos y clínicos de dolor. Como tales, los ligandos que modulan la actividad tanto  $\alpha 7$  como  $\alpha 4\beta 2$  pueden tener un espectro más amplio de eficacia terapéutica en patologías tales como las que implican déficits cognitivos y de atención, dolor, enfermedades neurodegenerativas y otros.

La esquizofrenia es una enfermedad compleja que se caracteriza por anomalías en la percepción, cognición y emociones. La evidencia significativa implica la implicación de NNR  $\alpha 7$  en esta enfermedad, incluyendo un déficit medido de estos receptores en pacientes post-mortem (Sawa A., Mol. Med. 9: 3-9, 2003; Leonard, S. Eur. J. Pharmacol. 393: 237-242, 2000). Los déficits en el procesamiento sensorial (sensibilidad) son una de las características distintivas de la esquizofrenia. Estos déficits se pueden normalizar mediante ligandos nicotínicos que operan en el NNR  $\alpha 7$  (Adler L. E. *et al.*, Schizophrenia Bull. 24: 189-202, 1998; Stevens, K. E. *et al.*, Psychopharmacology 136: 320-327, 1998). Estudios más recientes han demostrado que la estimulación del receptor nicotínico  $\alpha 4\beta 2$  también contribuye a los efectos de nicotina en el modelo de ratón DBA/2 de sensibilización

sensorial (Radek *et al.*, *Psychopharmacology* (Berl). 2006 187: 47-55). Por tanto, los ligandos de  $\alpha 7$  y  $\alpha 7/\alpha 4\beta 2$  demuestran potencial en el tratamiento de esquizofrenia.

5 Una población de NNR  $\alpha 7$  o  $\alpha 4\beta 2$  en la médula espinal modula la neurotransmisión que se ha asociado con los efectos de alivio del dolor de los compuestos nicotínicos (Cordero-Erausquin, M. and Changeux, J.-P. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98: 2803-2807, 2001). Los ligandos de NNR  $\alpha 7$  y/o  $\alpha 7/\alpha 4\beta 2$  demuestran potencial terapéutico para el tratamiento de patologías, incluyendo dolor agudo, dolor post-quirúrgico, así como también estados de dolor crónico incluyendo dolor por inflamación y dolor neuropático.

10 Los compuestos de la invención son particularmente útiles para tratar y prevenir una afección o trastorno que afecta a la memoria, a la cognición, a la neurodegeneración, el neurodesarrollo y esquizofrenia.

15 El deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (CDS) con frecuencia limita la capacidad de los pacientes de funcionar normalmente, un síntoma no tratado de forma adecuada mediante tratamientos disponibles comúnmente, por ejemplo, tratamiento con un antipsicótico atípico (Rowley, M. *et al.*, *J. Med. Chem.* 44: 477-501, 2001). Tal déficit cognitivo se ha vinculado con la disfunción del sistema nicotínico colinérgico, en particular con la actividad reducida en los receptores  $\alpha 7$  (Friedman, J. I. *et al.*, *Biol. Psychiatry*, 51: 349-357, 2002). Por tanto, los activadores de receptores  $\alpha 7$  pueden proporcionar tratamiento útil para potenciar la función cognitiva en pacientes esquizofrénicos que se están tratando con antipsicóticos atípicos. Por consiguiente, la combinación de un ligando de nAChR  $\alpha 7$  y uno o más antipsicóticos atípicos podría ofrecer una utilidad terapéutica mejorada. Los ejemplos específicos de antipsicóticos atípicos adecuados incluyen, pero sin limitación, clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, zotepina, iloperidona y similares.

20

25 Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o en combinación (es decir, co-administrarse) con uno o más agentes farmacéuticos adicionales. La terapia de combinación incluye administración de una formulación de dosis farmacéutica única que contiene uno o más de los compuestos de la invención y uno o más agentes farmacéuticos adicionales, así como también la administración de los compuestos de la invención y cada agente farmacéutico adicional, en su propia formulación de dosis farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes farmacéuticos adicionales, se pueden administrar al paciente juntos, en una composición de dosificación oral única que tiene una proporción fija de cada ingrediente activo, tal como un comprimido o cápsula; o cada agente se puede administrar en formulaciones de dosificación orales separadas.

30

35 Cuando se usan formulaciones de dosificación separadas, los compuestos de la invención y uno o más agentes adicionales farmacéuticos se pueden administrar básicamente al mismo tiempo (por ejemplo, simultáneamente) o en momentos escalonados por separado (por ejemplo, secuencialmente).

40 Los niveles de dosis reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden variar de forma de obtener una cantidad del compuesto o compuestos activos que sea eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composiciones y modos de administración particulares. El nivel de dosis seleccionado dependerá de la actividad del compuesto particular, la vía de administración, la gravedad de la afección que se esté tratando y la condición e historia médica anterior del paciente que se está tratando. Sin embargo, está dentro de la especialidad de la técnica comenzar con dosis del compuesto a niveles más bajos que los necesarios para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosis hasta que se consigue el efecto deseado.

45

50 Cuando se usa en los tratamientos anteriores o en otros tratamientos, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los compuestos de la invención se puede emplear en forma pura o, cuando tal forma existe, en sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de la invención también se pueden administrar como una composición farmacéutica que contiene el compuesto de interés en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto de la invención significa una cantidad suficiente del compuesto para tratar trastornos, a una proporción beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Sin embargo, se comprenderá que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la invención se decidirá por el médico tratante dentro del alcance del buen criterio médico. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores incluyendo el trastorno que se esté tratando y la gravedad del trastorno; actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el momento de administración, la vía de administración y el índice de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o de forma coincidente con el compuesto específico empleado; y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. Por ejemplo, está dentro de la especialidad de la técnica comenzar con dosis del compuesto a niveles más bajos que los necesarios para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosis hasta que se consigue el efecto deseado.

60

65 La dosis diaria total de los compuestos de la presente invención administrada a un ser humano o animal inferior varía desde aproximadamente 0,10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso corporal hasta aproximadamente 10  $\text{mg}/\text{kg}$  de peso corporal. Las dosis más preferibles pueden estar en el intervalo de desde aproximadamente 0,10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso corporal hasta

aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal. Si se desea, la dosis diaria eficaz se puede dividir en dosis múltiples con fines de administración. Por consiguiente, las composiciones de dosis únicas pueden contener tales cantidades o submúltiplos de las mismas para formar la dosis diaria.

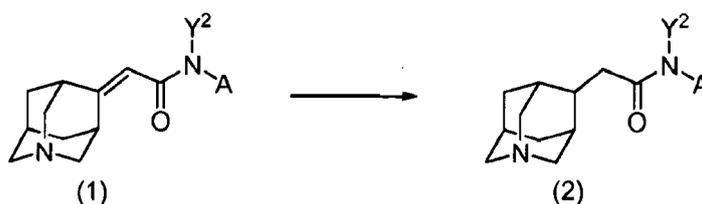
#### 5 Métodos para Preparar los Compuestos de la Invención

Esta invención pretende incluir compuestos de la invención cuando están preparados por procesos sintéticos o por procesos metabólicos. La preparación de los compuestos de la invención por procesos metabólicos incluye la que se da en el cuerpo de un ser humano o animal (*in vivo*) o procesos que se dan *in vitro*.

10 La síntesis de compuestos de fórmula (I) en la que los grupos Y<sup>2</sup> y A tienen los significados que se exponen en la sección resumen, a menos que se indique otra cosa, se ilustra en los Esquemas 1-3.

15 Como se usa en las descripciones de los esquemas y los ejemplos, determinadas abreviaturas pretenden tener los siguientes significados: MeOH para metanol, HPLC para cromatografía líquida de alto rendimiento y Tris para tris(hidroximetil) aminometano.

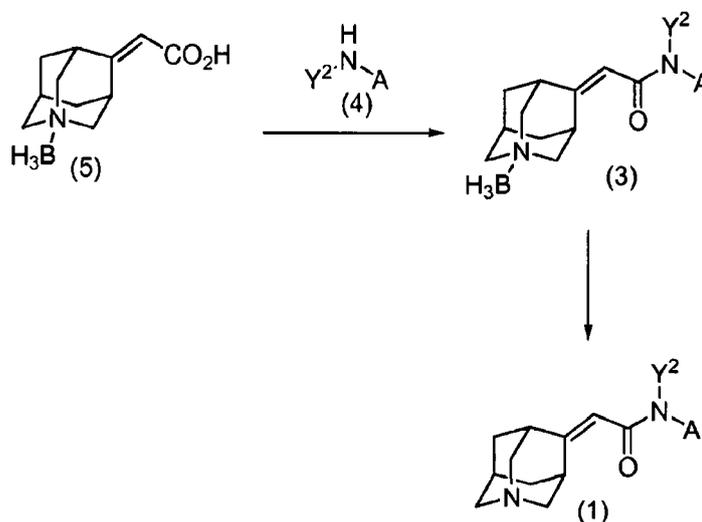
Esquema 1



20 Como se muestra en el Esquema 1, la hidrogenación de compuestos de fórmula (1) en presencia de un catalizador proporciona compuestos de fórmula (2). Los ejemplos de catalizadores adecuados incluyen, pero sin limitación, paladio sobre carbono, y níquel Raney. La reacción se realiza normalmente en un disolvente, tal como pero sin limitación, metanol y a la temperatura ambiente o a temperatura elevada.

25

Esquema 2



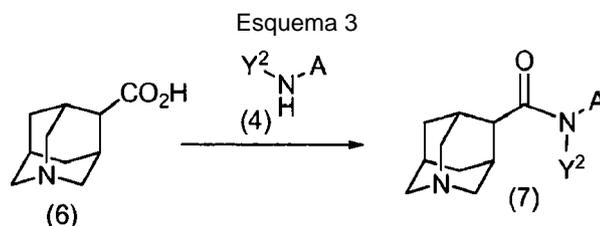
El complejo de ácido 2-(1-azaadamantan-4-ilideno)acético y borano de fórmula (5), preparado como se describe en el Ejemplo 1C, cuando se trata con una amina de fórmula (4) o sales de la misma, utilizando las condiciones conocidas por los expertos en la técnica para la generación de amidas a partir de ácidos carboxílicos, proporcionará los compuestos de fórmula (3). Por ejemplo, la reacción puede realizarse en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como pero sin limitación clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (BOPCI), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU). Los reactivos de acoplamiento pueden añadirse en forma de un sólido, una solución o como el reactivo unido a una resina de soporte sólida. Además para los reactivos de acoplamiento, la presencia de reactivos de acoplamiento auxiliares puede facilitar la reacción de acoplamiento. Los reactivos de acoplamiento auxiliares que se usan a menudo en las reacciones de acoplamiento incluyen, pero sin limitación, 4-dimetilaminopiridina, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBT). La reacción se realiza opcionalmente en presencia de una base (por ejemplo, una base orgánica, tal como N-metilmorfolina,

30

35

piridina, diisopropiletilamina y similares). La reacción de acoplamiento puede realizarse en disolventes, tales como, pero sin limitación, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, diclorometano y acetato de etilo. La reacción puede realizarse a la temperatura ambiente o a temperaturas elevadas.

- 5 Los compuestos de fórmula (3) cuando se tratan con ácido clorhídrico acuoso en un disolvente, tal como, pero sin limitación, acetona y a temperatura ambiente proporcionarán los compuestos de fórmula (1).



- 10 Los estereoisómeros individuales de ácido 1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-4-carboxílico (6) pueden prepararse a partir de azaadamantan-4-ona como se muestra en los Ejemplos 21A y 21B. La derivación de cada uno de los ácidos carboxílicos estereoisoméricos, o mezclas de los mismos, para dar las amidas correspondientes de fórmula (7) puede conseguirse usando el enlace amida que forma las condiciones de reacción que se han descrito en el Esquema 2.

15 Se apreciará que los esquemas sintéticos y los ejemplos específicos que se ilustran en la sección de ejemplos sintéticos son ilustrativos y no interpretan como limitantes del alcance de la invención como se define en las reivindicaciones adjuntas. Todas las alternativas, modificaciones y equivalentes de los métodos sintéticos y ejemplos específicos se incluyen dentro del alcance de las reivindicaciones.

20 Las condiciones de reacción y los tiempos de reacción óptimos para cada etapa individual pueden variar dependiendo de los reactivos particulares empleados y los sustituyentes presentes en los reactivos usados. A menos que se indique otra cosa, los disolventes, temperaturas y otras condiciones de reacción pueden seleccionarse fácilmente por un experto en la técnica. Los procedimientos específicos se proporcionan en la sección de Ejemplos Sintéticos. Las reacciones pueden tratarse de la manera convencional, por ejemplo, eliminando el disolvente del residuo y pueden purificarse adicionalmente de acuerdo con metodologías conocidas generalmente en la técnica, tales como, pero sin limitación, cristalización, destilación, extracción, trituración y cromatografía. A menos que se describa otra cosa, los materiales de partida y los reactivos están disponibles en el mercado o pueden prepararse por un experto en la técnica a partir de materiales disponibles en el mercado usando los métodos descritos en la bibliografía química.

35 Los experimentos de rutina, incluyendo la manipulación apropiada de las condiciones de reacción, reactivos y la secuencia de la ruta sintética, la protección de cualquier funcionalidad química que pueda no ser compatible con las condiciones de reacción, y la desprotección en cualquier punto adecuado en la secuencia de reacción del método se incluyen en el alcance de la invención. Los grupos protectores adecuados y los métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes usando dichos grupos protectores adecuados se conocen bien por los expertos en la técnica; ejemplos de los cuales pueden encontrarse en T. Greene y P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3<sup>a</sup> ed.), John Wiley & Sons, NY (1999). La síntesis de los compuestos de la invención puede realizarse mediante procedimientos análogos a los descritos en los esquemas sintéticos que se han descrito anteriormente en este documento y en los ejemplos específicos.

45 Los materiales de partida, si no están disponibles en el mercado, pueden prepararse mediante procedimientos seleccionados entre técnicas químicas orgánicas convencionales, técnicas que son análogas a la síntesis de compuestos conocidos estructuralmente similares, o técnicas que son análogas a los esquemas que se han descrito anteriormente o los procedimientos descritos en la sección de ejemplos sintéticos.

50 Cuando se requiere una forma ópticamente activa de un compuesto de la invención, puede obtenerse realizando uno de los procedimientos descritos en este documento usando un material de partida ópticamente activo (preparado, por ejemplo, por inducción asimétrica de una etapa de reacción adecuada), o por resolución de una mezcla de los estereoisómeros o intermedios del compuesto usando un procedimiento convencional (tal como separación cromatográfica, recristalización o resolución enzimática).

55 De forma análoga, cuando se requiere un isómero puro geométrico de un compuesto de la invención, éste puede obtenerse realizando uno de los procedimientos anteriores usando un isómero puro geométrico como material de partida, o por resolución de una mezcla de los isómeros geométricos del compuesto o intermedios usando un procedimiento convencional, tal como separación cromatográfica.

Los compuestos de la invención y los procesos para preparar los compuestos de la invención se entenderán mejor por referencia a los siguientes ejemplos, que tienen fines de ilustración y no de limitación dentro del alcance de la

invención.

### Ejemplos

#### 5 Ejemplo 1

2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-(4-metilfenil)acetamida

#### Ejemplo 1A

#### 10 Complejo de 1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-4-ona y borano

Se disolvió 1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-4-ona (preparada como se describe en Becker, D. P., Flynn, D. L. Synthesis 1992, 1080-1082) (1,54 g, 10,2 mmol) en acetona (10 ml) y la mezcla se enfrió a -78 °C. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de complejo de borano-tetrahidrofurano (1 M en tetrahidrofurano, 11 ml, 11 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora. Después, la reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 5% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, F<sub>r</sub> = 0,44) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,13-1,85 (m a, 3H; BH<sub>3</sub>), 2,08-2,23 (m, 5H), 2,61 (s, 2H), 3,32-3,44 (m, 6H) ppm. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 181 (M+NH<sub>3</sub>-H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 1B

#### 25 Complejo de 2-(1-azaadamantan-4-ilideno)acetato de metilo-borano

Se suspendió hidruro sódico (0,64 g, al 60% en peso, 16,0 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió dietilfosfonoacetato de metilo (2,2 ml, 12,1 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después, la reacción se enfrió a -78 °C, se añadió el Ejemplo 1A (1,34 g, 8,12 mmol) y se aclaró con tetrahidrofurano (2 x 10 ml). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche (16 horas). Después, la reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 2,5% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,05-1,80 (m a, 3H; BH<sub>3</sub>), 1,89-2,13 (m, 5H), 2,52 (s, 1H), 3,17-3,26 (m, 6H), 3,71 (s, 3H), 4,20 (s, 1H), 5,73 (s, 1H) ppm. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 237 (M+NH<sub>3</sub>-H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 1C

#### 40 Complejo de ácido 2-(1-azaadamantan-4-ilideno)acético-borano

Se disolvió el Ejemplo 1B (1,36 g, 6,15 mmol) en etanol (40 ml). Se añadió NaOH 2 M (acuoso) (16 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se acidificó a pH - 2 con HCl 2 M (acuoso). Después, la reacción se diluyó con agua (100 ml), y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,89-2,14 (m, 5H), 2,56 (s, 1H), 3,13-3,27 (m, 6H), 4,17 (s, 1H), 5,76 (s, 1H) ppm. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 223 (M+NH<sub>3</sub>-H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 1D

#### 50 Complejo de N-(p-tolil)-2-(1-azaadamantan-4-ilideno)acetamida-borano

El Ejemplo 1C (104,6 mg, 0,51 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml). A la mezcla de reacción se le añadieron p-toluidina (141,2 mg, 1,32 mmol), N-hidroxibenzotriazol (81,0 mg, 0,60 mmol), 4-dimetilaminopiridina (16,9 mg, 0,14 mmol) y etil-3(3-dimetil amino) propil carbodiimida-sal HCl (131,2 mg, 0,68 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas y después se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa sobre una columna con cartucho Waters Nova-Pak® HR C 18 6 μm 60 Å Prep-Pak® (40 mm x 100 mm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10% al 100% en acetato amónico acuoso 10 mM durante 12 minutos a un caudal de 70 ml/minuto para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 1,93-2,13 (m, 5H), 2,32 (s, 3H), 2,49 (s, 1H), 3,20-3,25 (m, 6H), 4,42 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 7,12-7,14 (m, 3H), 7,40 (d, J = 8,14 Hz, 2H) ppm. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 297,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 1E

#### 65 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-(4-metilfenil)acetamida

El Ejemplo 1D (148,6 mg, 0,31 mmol) se disolvió en acetona (4,5 ml). A la mezcla de reacción se le añadió HCl 3 M (acuoso) (1,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se concentró, se disolvió en metanol y se agitó durante 1 hora. La reacción se concentró de nuevo y el producto se trituró en 9:1 de éter dietílico/metanol (10 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal clorhidrato. <sup>1</sup>H RMN (metanol-d<sub>4</sub>, 300 MHz) δ 2,06-2,10 (m, 2H), 2,25-2,35 (m, 6H), 2,79 (s, 1H), 3,53-3,60 (m, 2H), 3,68-3,76 (m, 4H), 4,56 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,43-7,46 (m, 2H) ppm; MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 283 (M+H)<sup>+</sup>; Anál. (C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O·HCl·Cl 5 H<sub>2</sub>O) C, H, N, Cl.

Ejemplo 2

2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-fenilacetamida

Ejemplo 20A

Complejo de N-fenil-2-(1-azaadamantan-4-ilideno)acetamida-borano

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1D, sustituyendo anilina con p-toluidina. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 283 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 2B

2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-fenilacetamida

La sal clorhidrato del compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1E, sustituyendo el Ejemplo 2A con el Ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (metanol-d<sub>4</sub>, 300 MHz) δ 2,07-2,11 (m, 2H), 2,26-2,36 (m, 3H), 2,80 (s, 1H), 3,54-3,60 (m, 2H), 3,68-3,76 (m, 4H), 4,57 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,56-7,59 (m, 2H) ppm; MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 269 (M+H)<sup>+</sup>; Anál. (C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O·1,05 HCl·0,15 H<sub>2</sub>O) C, H, N, Cl.

Ejemplo 3

2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-1-naftilacetamida

Ejemplo 3A

Complejo de N-(1-naftil)-2-(1-azaadamantan-4-ilideno)acetamida-borano

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1D, sustituyendo 1-naftilamina con p-toluidina. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 333 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 3B

2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-1-naftilacetamida

La sal clorhidrato del compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1E, sustituyendo el Ejemplo 3A con el Ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (metanol-d<sub>4</sub>, 300 MHz) δ 2,09-2,18 (m, 2H), 2,26-2,38 (m, 3H), 2,87 (s, 1H), 3,58-3,79 (m, 6H), 4,59 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 7,47-7,56 (m, 3H), 7,63-7,65 (m, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,88-7,92 (m, 1H), 7,96-7,99 (m, 1H) ppm; MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 319 (M+H)<sup>+</sup>; Anál. (C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O·1,25 HCl·0,2 H<sub>2</sub>O) C, H, N, Cl.

Ejemplo 4

2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-(3-clorofenil)acetamida

Ejemplo 4A

Complejo de N-(3-clorofenil)-2-(1-azaadamantan-4-ilideno)acetamida-borano

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1D, sustituyendo 3-cloroanilina con p-toluidina. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 232 (M+NH<sub>3</sub>-H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 4B

2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-(3-clorofenil)acetamida

La sal clorhidrato del compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1E, sustituyendo el Ejemplo 4A con el Ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (metanol-d<sub>4</sub>, 300 MHz) δ 2,07-2,12 (m, 2H), 2,27-2,35 (m, 3H), 2,79 (s, 1H), 3,54-3,60 (m, 2H), 3,68-3,76 (m, 4H), 4,57 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 7,08-7,11 (m, 1H), 7,28 (t, J = 7,97 Hz, 1H), 7,41-7,44 (m,

1H), 7,80 (t, J = 2,03 Hz, 1H) ppm; MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 303 (M+H)<sup>+</sup>; Anál. (C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O·1,15 HCl) C, H, N.

Ejemplo 5

5 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-(4-terc-butilfenil)acetamida

Ejemplo 5A

Complejo de N-(4-terc-butilfenil)-2-(1-azaadamantan-4-ilideno)acetamida-borano

10 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1D, sustituyendo 4-terc-butilanilina con p-toluidina. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 339 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 5B

15 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-(4-terc-butilfenil)acetamida

La sal clorhidrato del compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1E, sustituyendo el Ejemplo 5A con el Ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (metanol-d<sub>4</sub>, 300 MHz) δ 1,31 (s, 9H), 2,06-2,11 (m, 2H), 2,26-2,35 (m, 3H), 2,79 (s, 1H), 3,53-3,60 (m, 2H), 3,68-3,76 (m, 4H), 4,57 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 7,33-7,38 (m, 2H), 7,46-7,51 (m, 2H) (m, 2H) ppm; MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 325 (M+H)<sup>+</sup>; Anál. (C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O·1,3 HCl·H<sub>2</sub>O) C, H, N, Cl.

Ejemplo 6

25 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]acetamida

Ejemplo 6A

Complejo de N-(4-trifluorometoxifenil)-2-(1-azaadamantan-4-ilideno)acetamida-borano

30 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1D, sustituyendo 4-trifluorometoxianilina con p-toluidina. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 382 (M+NH<sub>3</sub>-H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 6B

35 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]acetamida

La sal clorhidrato del compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1E, sustituyendo el Ejemplo 6A con el Ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (metanol-d<sub>4</sub>, 300 MHz) δ 1,31 (s, 9H), 2,06-2,12 (m, 2H), 2,27-2,36 (m, 3H), 2,80 (s, 1H), 3,54-3,61 (m, 2H), 3,68-3,76 (m, 4H), 4,58 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 7,21 -7,24 (m, 2H), 7,66-7,71 (m, 2H) ppm; MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 353 (M+H)<sup>+</sup>; Anál. (C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O·1,1 HCl) C, H, N, Cl.

Ejemplo 7

45 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida

Ejemplo 7A

Complejo de N-(4-trifluorometilfenil)-2-(1-azaadamantan-4-ilideno)acetamida-borano

50 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1D, sustituyendo 4-trifluorometilanilina con p-toluidina. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 366 (M+NH<sub>3</sub>-H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 7B

55 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida

La sal clorhidrato del compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1E, sustituyendo el Ejemplo 7A con el Ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (metanol-d<sub>4</sub>, 300 MHz) δ 2,07-2,12 (m, 2H), 2,27-2,37 (m, 3H), 2,81 (s, 1H), 3,54-3,61 (m, 2H), 3,69-3,77 (m, 4H), 4,58 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ppm; MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 337 (M+H)<sup>+</sup>; Anál. (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O·HCl) C, H, N, Cl.

Ejemplo 8

65 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-(4-cloro-1-naftil)acetamida

## Ejemplo 8A

Complejo de N-(1-4-cloronaft-1-il)-2-(1-azaadamantan-4-ilideno)acetamida-borano

- 5 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1D, sustituyendo 1-amino-4-cloronaftaleno con p-toluidina. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 353 (M+NH<sub>3</sub>-H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 22B

- 10 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-(4-cloro-1-naftil)acetamida

La sal clorhidrato del compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1E, sustituyendo el Ejemplo 8A con el Ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (metanol-d<sub>4</sub>, 300 MHz) δ 2,09-2,18 (m, 2H), 2,26-2,39 (m, 3H), 2,87 (s, 1H), 3,58-3,79 (m, 6H), 4,58 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 7,62-7,71 (m, 4H), 8,03-8,06 (m, 1H), 8,28-8,31 (m, 1H), ppm; MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 353 (M+H)<sup>+</sup>; Anál. (C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O·HCl·1,3 H<sub>2</sub>O) C, H, N, Cl.

## Ejemplo 9

- 20 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-(4-bromofenil)acetamida

## Ejemplo 9A

Complejo de N-(4-bromofenil)-2-(1-azaadamantan-4-ilideno)acetamida-borano

- 25 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1D, sustituyendo 4-bromoanilina con p-toluidina. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 347 (M-BH<sub>3</sub>+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 9B

- 30 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-(4-bromofenil)acetamida

La sal clorhidrato del compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1E, sustituyendo el Ejemplo 9A con el Ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (metanol-d<sub>4</sub>, 300 MHz) δ 2,07-2,11 (m, 2H), 2,26-2,35 (m, 3H), 2,79 (s, 1H), 3,53-3,60 (m, 2H), 3,68-3,76 (m, 4H), 4,57 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 7,42-4,47 (m, 2H), 7,52-7,56 (m, 2H) ppm; MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 347 (M+H)<sup>+</sup>; Anál. (C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>2</sub>O·1,2 HCl) C, H, N.

## Ejemplo 10

- 40 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-piridin-3-ilacetamida

## Ejemplo 10A

Complejo de N-(3-piridinil)-2-(1-azaadamantan-4-ilideno)acetamida-borano

- 45 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1D, sustituyendo 3-aminopiridina con p-toluidina. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 270 (M-BH<sub>3</sub>+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 10B

- 50 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-piridin-3-ilacetamida

La sal clorhidrato del compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1E, sustituyendo el Ejemplo 10A con el Ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (metanol-d<sub>4</sub>, 300 MHz) δ 2,03-2,11 (m, 2H), 2,30-2,39 (m, 3H), 2,80 (s, 1H), 3,54-3,63 (m, 2H), 3,70-3,79 (m, 4H), 4,60 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 8,65, 5,59 Hz, 1H), 8,51 -8,56 (m, 2H), 9,49 (d, J = 2,03 Hz, 1H) ppm; MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 270 (M+H)<sup>+</sup>; Anál. (C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O·2 HCl·0,65 H<sub>2</sub>O) C, H, N.

## Ejemplo 11

- 60 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-piridin-2-ilacetamida

## Ejemplo 11A

Complejo de N-(2-piridinil)-2-(1-azaadamantan-4-ilideno)acetamida-borano

- 65 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1D, sustituyendo 1-aminopiridina con p-toluidina, con la excepción de que se agitó a 40 °C durante 18 horas. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 284 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 11B

2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-piridin-2-ilacetamida

5 La sal clorhidrato del compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1E, sustituyendo Ejemplo 11 A con el Ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (metanol-d<sub>4</sub>, 300 MHz) δ 2,09-2,14 (m, 2H), 2,34-2,42 (m, 3H), 2,92 (s, 1H), 3,58-3,65 (m, 2H), 3,72-3,81 (m, 4H), 4,58 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 7,55-7,64 (m, 2H), 8,39-8,48 (m, 2H) ppm; MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 270 (M+H)<sup>+</sup>; Anál. (C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O·2 HCl·1,55 H<sub>2</sub>O) C, H, N.

## Ejemplo 12

2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-quinolin-6-ilacetamida

## 15 Ejemplo 12A

Complejo de N-(6-quinolinil)-2-(1-azaadamantan-4-ilideno)acetamida-borano

20 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1D, sustituyendo 6-aminoquinolina con p-toluidina. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 334 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 12B

2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-quinolin-6-ilacetamida

25 La sal clorhidrato del compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1E, sustituyendo el Ejemplo 12A con el Ejemplo 1D. <sup>1</sup>H RMN (metanol, 300 MHz) δ 2,08-2,13 (m, 2H), 2,31-2,40 (m, 3H), 2,86 (s, 1H), 3,57-3,64 (m, 2H), 3,71-3,80 (m, 4H), 4,65 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 8,31, 5,59 Hz, 1H), 8,20-8,29 (m, 2H), 8,86 (s, 1H), 9,06-9,12 (m, 2H) ppm; MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 320 (M+H)<sup>+</sup>; Anál. (C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O·2 HCl·0,6 H<sub>2</sub>O) C, H, N, Cl.

## Ejemplo 13

2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-(4-clorofenil)acetamida

## 35 Ejemplo 13A

Complejo de N-(4-clorofenil)-2-(1-azaadamantan-4-ilideno)acetamida-borano

40 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1D, sustituyendo 4-cloroanilina con p-toluidina. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 332 (M+NH<sub>3</sub>-H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 13B

2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-(4-clorofenil)acetamida

45 El Ejemplo 13A (98,7 mg, 0,31 mmol) se disolvió en acetona (3 ml). A la mezcla de reacción se le añadió HCl 3 M (acuoso) (1,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con NaOH 1 M (acuoso) (35 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 35 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en éter 9:1 de dietílico/metanol (10 ml) y se precipitó con ácido fumárico para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal fumarato. <sup>1</sup>H RMN (metanol-d<sub>4</sub>, 300 MHz) δ 2,06-2,10 (m, 2H), 2,25-2,35 (m, 3H), 2,75 (s, 1H), 3,49-3,56 (m, 2H), 3,64-3,72 (m, 4H), 4,53 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 6,69 (s, 2H; C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>), 7,28-7,32 (m, 2H), 7,56-7,61 (m, 2H) ppm; MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 303 (M+H)<sup>+</sup>; Anál. (C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O·C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>·0,55 H<sub>2</sub>O) C, H, N.

## 55 Ejemplo 14

2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-2-naftilacetamida

## 60 Ejemplo 14A

Complejo de N-(2-naftalil)-2-(1-azaadamantan-4-ilideno)acetamida-borano

65 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1D, sustituyendo 2-naftilamina con p-toluidina. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 333 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 14B

2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-2-naftilacetamida

- 5 La sal fumarato del compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 13B, sustituyendo el Ejemplo 14A con el Ejemplo 13A. <sup>1</sup>H RMN (metanol-d<sub>4</sub>, 300 MHz) δ 2,09-2,13 (m, 2H), 2,28-2,35 (m, 3H), 2,79 (s, 1H), 3,52-3,59 (m, 2H), 3,65-3,74 (m, 4H), 4,59 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,69 (s, 2H; C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>), 7,39-7,48 (m, 2H), 7,56 (dd, J = 8,82, 2,03 Hz, 1H), 7,75-7,83 (m, 3H), 8,25 (d, J = 2,03 Hz, 1H) ppm; MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 319 (M+H)<sup>+</sup>; Anál. (C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O·1,1 C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>) C, H, N.

10

## Ejemplo 15

2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-(4-clorobencil)acetamida

## 15 Ejemplo 15A

Complejo de N-(4-clorobencil)-2-(1-azaadamantan-4-ilideno)acetamida-borano

- 20 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1D, sustituyendo 4-clorobencilamina con p-toluidina. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 346 (M+NH<sub>3</sub>-H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 15B

2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-(4-clorobencil)acetamida

25

- La sal fumarato del compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 13B, sustituyendo el Ejemplo 15A con el Ejemplo 13A. <sup>1</sup>H RMN (metanol-d<sub>4</sub>, 300 MHz) δ 2,02-2,05(m, 2H), 2,15-2,30 (m, 3H), 2,61 (s, 1H), 3,36-3,43 (m, 2H), 3,53-3,61 (m, 4H), 4,33 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 5,86 (s, 1H), 6,67 (s, 2H; C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>), 7,25-7,33 (m, 4H) ppm; MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 317 (M+H)<sup>+</sup>; Anál. (C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O·C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>) C, H, N.

30

## Ejemplo 16

2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-1,1'-bifenil-4-ilacetamida

## 35 Ejemplo 16A

Complejo de N-(4-bifenil)-2-(1-azaadamantan-4-ilideno)acetamida-borano

- 40 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1D, sustituyendo 4-aminobifenilo con p-toluidina. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 345 (M-BH<sub>3</sub>+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 16B

2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-1,1'-bifenil-4-ilacetamida

45

- La sal fumarato del compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 13B, sustituyendo el Ejemplo 16A con el Ejemplo 13A. <sup>1</sup>H RMN (metanol-d<sub>4</sub>, 300 MHz) δ 2,07-2,12 (m, 2H), 2,20-2,35 (m, 3H), 2,69 (s, 1H), 3,47-3,67 (m, 6H), 4,48 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 6,68 (s, 2H; C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>), 7,27-7,33 (m, 1H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,57-7,61 (m, 4H), 7,65-7,69 (m, 2H) ppm; MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 345 (M+H)<sup>+</sup>; Anál. (C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O·C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>) C, H, N.

50

## Ejemplo 17

2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-(4-fluorofenil)acetamida

## 55 Ejemplo 17A

Complejo de N-(4-bifenil)-2-(1-azaadamantan-4-ilideno)acetamida-borano

- 60 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1D, sustituyendo 4-fluoroanilina con p-toluidina. MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 316 (M+NH<sub>3</sub>-H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 17B

2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-(4-fluorofenil)acetamida

65

- La sal fumarato del compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 13B, sustituyendo el Ejemplo

17A con el Ejemplo 13A.  $^1\text{H}$  RMN (metanol- $d_4$ , 300 MHz)  $\delta$  2,05-2,12 (m, 2H), 2,25-2,34 (m, 3H), 2,76 (s, 1H), 3,50-3,56 (m, 2H), 3,64-3,72 (m, 4H), 4,53 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 6,68 (s, 2,6H;  $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ ), 7,01-7,06 (m, 2H), 7,54-7,61 (m, 2H) ppm; MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/z 287 (M+H) $^+$ ; Anál. ( $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}\cdot 1,4 \text{ C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ ) C, H, N.

5 Ejemplo 25

2-[1-azatriciclo[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]dec-4-ilideno]-N-1,3-benzodioxol-5-ilacetamida

Ejemplo 18A

10

Complejo de N-(3,4-metilenodioxifenil)-2-(1-azaadamantan-4-ilideno)acetamida-borano

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1D, sustituyendo 3,4-(metilenodioxo)anilina con p-toluidina. MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/z 313 (M-BH $_3$ +H) $^+$ .

15

Ejemplo 18B

2-[1-azatriciclo[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]dec-4-ilideno]-N-1,3-benzodioxol-5-ilacetamida

20

La sal fumarato del compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 13B, sustituyendo el Ejemplo 18A con el Ejemplo 13A.  $^1\text{H}$  RMN (metanol- $d_4$ , 300 MHz)  $\delta$  2,04-2,09 (m, 2H), 2,19-2,33 (m, 3H), 2,67 (s, 1H), 3,41-3,47 (m, 2H), 3,56-3,65 (m, 4H), 4,44 (s, 1H), 5,92 (s, 2H), 5,96 (s, 1H), 6,66 (s, 1H;  $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ ), 6,75 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,48, 2,03 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,03 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/z 313 (M+H) $^+$ ; Anál. ( $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}\cdot 0,6 \text{ C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ ) C, H, N.

25

Ejemplo 19

2-[1-azatriciclo[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]dec-4-il]-N-1-naftilacetamida

30

El Ejemplo 3B (53,5 mg, 0,15 mmol) se disolvió en metanol (5 ml). A la reacción se le añadió paladio al 10% sobre carbono (10 mg) en una atmósfera de nitrógeno. Después, se introdujo hidrógeno a través de un globo. La reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se filtró y se concentró. El producto se trituroó en éter 9:1 de dietílico/metanol (5 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal clorhidrato.  $^1\text{H}$  RMN (metanol- $d_4$ , 300 MHz)  $\delta$  1,96-2,00 (m, 2H), 2,07-2,33 (m, 5H), 2,63-2,75 (m, 1H), 2,81 -2,89 (m 2H), 3,47-3,79 (m, 6H), 7,46-7,62 (m, 4H), 7,79 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,88-7,99 (m, 2H), ppm; MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/z 321 (M+H) $^+$ ; Anál. ( $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}\cdot 1,2 \text{ HCl}\cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$ ) C, H, N, Cl.

35

Ejemplo 20

40

2-[1-azatriciclo[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]dec-4-il]-N-fenilacetamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 19, sustituyendo el Ejemplo 2 con el Ejemplo 3B para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal clorhidrato.  $^1\text{H}$  RMN (metanol- $d_4$ , 300 MHz)  $\delta$  1,90-1,94 (m, 2H), 2,11 -2,22 (m, 6H), 2,53-2,57 (m, 1H), 2,62-2,70 (m 2H), 3,41-3,70 (m, 6H), 7,07-7,12 (m, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,53-7,55 (m, 2H) ppm; MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/z 271 (M+H) $^+$ ; Anál. ( $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}\cdot \text{HCl}\cdot 0,3 \text{ H}_2\text{O}$ ) C, H, N, Cl.

45

Ejemplo 21

(4r)-N-(4-clorofenil)-1-azatriciclo[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]decano-4-carboxamida

50

Ejemplo 21A

(4r)-4-azaadamantan-4-carbonitrilo

55

Se disolvieron azaadamantan-4-ona (preparada como se describe en Becker, D. P., Flynn, D. L. Synthesis 1992, 1080-1082) (3,76 g, 24,9 mmol) y isocianuro de p-toluenosulfonilmetilo (6,38 g, 32,3 mmol) en una mezcla de dimetoxietano (87 ml) y etanol (3,2 ml) y se enfriaron a -78 °C. A la mezcla de reacción se le añadió terc-butóxido potásico (6,70 g, 59,7 mmol) durante un periodo de 1 minuto. Después, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 horas y después a 40 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una fritta sinterizada. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ( $\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado al 10% en  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $F_r = 0,25$ ) para proporcionar el compuesto del título. MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/z 163 (M+H) $^+$ .

60

Ejemplo 21B

65

(4r)-Ácido 1-azatriciclo[3.3.1.1 $^{3,7}$ ]decano-4-carboxílico

El Ejemplo 21A (136 mg, 0,84 mmol) se disolvió en una mezcla de HCl concentrado (acuoso) (2 ml) y ácido acético glacial (2 ml). La mezcla de reacción se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 110 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se destiló azeotrópicamente dos veces con tolueno para proporcionar el compuesto del título en forma de la sal HCl. MS (APCI) m/z 182 (M+H)+.

5

## Ejemplo 21C

(4*r*)-N-(4-clorofenil)azaadamantan-4-carboxamida

10 El Ejemplo 21B (35 mg, 0,16 mmol) se disolvió en piridina (5 ml). A la mezcla de reacción se le añadieron 4-cloroanilina (22 mg, 0,18 mmol), N-hidroxibenzotriazol (30 mg, 0,22 mmol), 4-dimetilaminopiridina (7 mg, 0,06 mmol) y etil-3(3-dimetil amino) propil carbodiimida-sal HCl (50 mg, 0,26 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un papel de filtro. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa sobre una columna con cartucho Waters Nova-Pak® HR C 18 6 µm 60 Å  
15 Prep-Pak® (40 mm x 100 mm) usando un gradiente de acetonitrilo del 10% al 100% en acetato amónico acuoso 10 mM durante 12 minutos a un caudal de 70 ml/minuto para proporcionar la base libre del compuesto del título. El sólido se disolvió en 10:1 de éter/metanol (5 ml) y se trató con ácido fumárico (10 mg/ml de solución en 10:1 de éter/metanol). El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal fumarato. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 1,91-2,01 (m, 2 H), 2,18 (m, 1 H), 2,32-2,41 (m, 2 H),  
20 2,62 (s a, 2 H), 3,10 (s, 1 H), 3,52-3,70 (m, 6 H), 6,71 (s, 1 H; C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>), 7,34 (m, 2 H), 7,55-7,62 ppm (m, 2 H); MS (APCI) 291 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 22

25 (4*r*)-N-2-naftil-1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó en forma de una sal fumarato como se ha descrito en el Ejemplo 21C, sustituyendo 2-naftilamina con 4-cloroanilina. <sup>1</sup>H RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, 500 MHz) δ 2,08-2,15 (m, 2 H), 2,19-2,31 (m, 3 H),  
30 2,55 (s a, 2 H), 3,05 (s a, 1 H), 3,48 (d, J = 11,60 Hz, 2 H), 3,56 (s, 2 H), 4,09 (d, J = 12,21 Hz, 2 H), 6,72 (s, 2 H; C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>), 7,39 (ddd, J = 8,09, 6,87, 1,22 Hz, 1 H), 7,45 (ddd, J = 8,09, 6,87, 1,22 Hz, 1 H), 7,56 (dd, J = 8,85, 2,14 Hz, 1 H), 7,74-7,83 (m, 3 H), 8,23 ppm (d, J = 1,83 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 307 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 23

35 (4*r*)-N-quinolin-6-il-1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-4-carboxamida

La sal fumarato del compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 21C, sustituyendo 6-aminoquinolina con 4-cloroanilina. <sup>1</sup>H RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, 400 MHz) δ 1,99 (d, J = 13,20 Hz, 2 H), 2,20 (s a, 1 H), 2,43  
40 (d, J = 12,89 Hz, 2 H), 2,67 (s a, 1 H), 3,15 (s, 1 H), 3,52-3,72 (m, 7 H), 6,70 (s, 4 H; C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>), 7,52 (dd, J = 8,29, 4,30 Hz, 1 H), 7,83 (dd, J = 9,21, 2,45 Hz, 1 H), 7,99 (d, J = 9,21 Hz, 1 H), 8,30 (d, J = 7,98 Hz, 1 H), 8,39 (d, J = 2,45 Hz, 1 H), 8,76 (dd, J = 4,45, 1,69 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 308 ppm (M+H)<sup>+</sup>; Anál. (C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O·2C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>·0,3 NH<sub>4</sub>OAc) C, H, N.

Determinación de Actividad Biológica

45

Para determinar la eficacia de compuestos ilustrativos de la presente invención como ligandos de NNR α7, los compuestos de la invención se evaluaron de acuerdo con el ensayo de unión a [<sup>3</sup>H]-DPPB. Para determinar la eficacia de los compuestos ilustrativos de la presente invención como ligandos de NNR α4β2, los compuestos de la invención se evaluaron de acuerdo con el ensayo de unión a [<sup>3</sup>H]-citisina, que se realizó como se ha descrito más  
50 adelante.

Unión a [<sup>3</sup>H]-Citisina

55

La unión al subtipo de NNR α4β2 se determinó de acuerdo con las condiciones que se modificaron a partir de los procedimientos descritos en Pabreza L. A., Dhawan, S., KellarK. J., [3H]-Cytisine Binding to Nicotinic Cholinergic Receptors in Brain, Mol. Pharm.39: 9-12, 1991. Las fracciones enriquecidas de membrana a partir de cerebro de rata menos cerebelo (ABS Inc., Wilmington, DE) se descongelaron lentamente a 4°C, se lavaron y resuspendieron en 30 volúmenes de tampón BSS-Tris (NaCl 120 mM/ KCl 5 mM/ CaCl<sub>2</sub> 2 mM/ MgCl<sub>2</sub> 2 mM/ Tris-Cl 50 mM, pH 7,4, 4°C). Las muestras que contenían 100-200 µg de proteína y [<sup>3</sup>H]-citisina 0,75 nM (30 Ci/mmol; Perkin Elmer/NEN Life  
60 Science Products, Boston, MA) se incubaron en volumen final de 500 µl durante 75 minutos a 4°C. Se ensayaron siete concentraciones de dilución logarítmica de cada compuesto por duplicado. La unión inespecífica se determinó en presencia de (-)-nicotina 10 µM. La radiactividad unida se aisló mediante filtración en vacío en placas de filtro de fibra de vidrio humedecidas previamente (Millipore, Bedford, MA) usando un aparato de filtración de 96 pocillos (Packard Instruments, Meriden, CT) y después se enjuagaron rápidamente con 2 ml de tampón de BSS helado (NaCl 120 mM/ KCl 5 mM/CaCl<sub>2</sub> 2 mM/ MgCl<sub>2</sub> 2 mM). Se añadió coctel de escintilación (40 µl) Packard MicroScint-  
65

20<sup>®</sup> a cada pocillo y se determinó la radiactividad usando un instrumento Packard TopCount<sup>®</sup>. Los valores de  $CI_{50}$  se determinaron mediante regresión no lineal en software Microsoft Excel<sup>®</sup>. Los valores de  $K_i$  se calcularon a partir de las  $CI_{50}$  usando la ecuación de Cheng-Prusoff, donde  $K_i = CI_{50}/(1+[Ligando]/K_D)$ .

## 5 Unión a [<sup>3</sup>H]-DPPB

La unión de [<sup>3</sup>H]-DPPB, yoduro de [<sup>3</sup>H]-(S,S)-2,2-dimetil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-5-aza-2-azonia-biciclo[2.2.1]heptano, al subtipo NNR  $\alpha_7$  se determinó usando fracciones enriquecidas con membrana a partir de cerebro de rata menos cerebelo o corteza humana (ABS Inc., Wilmington, DE) como se ha descrito en Anderson, D.J.; Bunnelle, W.; Surber, B.; Du, J.; Surowy, C.; Tribollet, E.; Marguerat, A.; Bertrand, D.; Gopalakrishnan, M. J. Pharmacol. Exp. Ther. (2008), 324, 179-187 que se incorpora en el presente documento por referencia. En resumen, los gránulos se descongelaron a 4°C, se lavaron y resuspendieron con un Polytron a un ajuste de 7 en 30 volúmenes de tampón BSS-Tris (NaCl 120 mM, KCl 5 mM, CaCl<sub>2</sub> 2 mM, MgCl<sub>2</sub> 2mM, y Tris-Cl 50 mM, pH 7,4, 4°C). Siete concentraciones de dilución-logarítmica de compuestos de ensayo que contenían 100-200 µg de proteína y [<sup>3</sup>H]-DPPB 0,5 nM (62,8 Ci/mmol; R46V, Abbott Labs) se incubaron en un volumen final de 500 µl durante 75 minutos a 4°C por duplicado. La unión inespecífica se determinó en presencia de metilicaconitina 10 µM. La radiactividad unida se recogió en placas de recolección Millipore, MultiScreen<sup>®</sup> FB empapadas previamente con polietilenoimina al 0,3% usando un recolector de células Packard, se lavó con 2,5 ml de tampón helado y la radiactividad se determinó usando un contador beta Packard TopCount Microplate. Los valores de  $CI_{50}$  se determinaron mediante regresión no lineal en Microsoft Excel<sup>®</sup> o Assay Explorer. Los valores de  $K_i$  se calcularon a partir de las  $CI_{50}$  usando la ecuación de Cheng-Prusoff, donde  $K_i = CI_{50}/(1+[Ligando]/K_D)$ . [<sup>3</sup>H]DPPB se obtuvo de acuerdo con los procedimientos de preparación descritos más adelante.

### Preparación de yoduro de [Metil-<sup>3</sup>H]2,2-Dimetil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-5-aza-2-azonia-biciclo[2.2.1]heptano

Yoduro de [Metil-<sup>3</sup>H]2,2-dimetil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-5-aza-2-azonia-biciclo[2.2.1]heptano usado en el ensayo de unión a [<sup>3</sup>H]-DPPB anterior se preparó de acuerdo con los siguientes procedimientos.

#### Etapas 1: Preparación de (S,S)-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de t-butilo

Se añadió trietilamina (20 ml) a una suspensión de (S,S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de t-butilo (3,43 g, 17,3 mmol, Aldrich Chemical Company) y 3-cloro-6-fenilpiridazina (3,30 g, 17,3 mmol, Aldrich Chemical Company) en tolueno (50 ml) y la mezcla se calentó en nitrógeno a 100°C durante 7 días. La mezcla oscura se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado resultante se aisló mediante filtración, se lavó con tolueno (15 ml) y se secó en vacío para proporcionar el compuesto de título como un sólido blanquecino. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyéndolo con acetato de etilo, para proporcionar producto adicional: EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 353 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Etapas 2: Preparación de (S,S)-2-Metil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano

El producto obtenido a partir de la Etapa 1 (3,41 g, 9,7 mmol) se disolvió en ácido fórmico (20 ml) y se trató con formalina (37% en peso, 1,0 g, 12,3 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 1 hora y la solución marrón se enfrió a temperatura ambiente y se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyéndolo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - CH<sub>3</sub>OH - NH<sub>4</sub>OH (95:5:1) para proporcionar el compuesto de título: EM (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 267 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Etapas 3: Preparación de yoduro de [<sup>3</sup>H]-(S,S)-2,2-Dimetil-5-(6-fenil-piridazin-3-il)-5-aza-2-azonia-biciclo[2.2.1]heptano ([<sup>3</sup>H]-DPPB)

Yoduro de [<sup>3</sup>H]Metilo en tolueno (250 mCi en 0,1 ml, 85 Ci/mmol, American Radiolabeled Chemicals, Inc.) se combinó con una solución del producto obtenido en la Etapa 2 en diclorometano (0,788 mg, 2,96 µmol en 0,45 ml). El vial se tapó y la mezcla se permitió que reaccionara durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió metanol y los disolventes se evaporaron para proporcionar 42 mCi. El producto se recogió en metanol para purificación por HPLC.

#### Etapas 4: Purificación mediante Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento (HPLC)

Aproximadamente 7 mCi de [<sup>3</sup>H]-DPPB se evaporaron hasta sequedad y el residuo se disolvió en aproximadamente un total de 4,5 ml de acetonitrilo:agua:ácido trifluoroacético (15:85:0,1). Aproximadamente 0,9 ml por inyección se prepararon en una columna Phenomenex<sup>®</sup> Luna<sup>®</sup> C18(2) (5 micrómetros, 250 mm x 4,6 mm ID) usando un sistema de HPLC Agilent. [<sup>3</sup>H]-DPPB se eluyó mediante una fase móvil de gradiente desde el 10% B hasta el 20% B en 20 minutos donde la Fase Móvil A= ácido trifluoroacético al 0,1% en agua y Fase Móvil B= ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo a un caudal de aproximadamente 1 ml/minuto. La detección de pico y los cromatogramas se obtuvieron con un detector UV de longitud de onda variable Agilent ajustado a 275 nm. Las fracciones que contenían [<sup>3</sup>H]-DPPB se recogieron a aproximadamente 14 minutos usando un recolector de fracción Agilent. Las fracciones se

combinaron y los disolventes se evaporaron en vacío. El residuo se disolvió en etanol de graduación del 100% (2 ml) para dar 0,7 mCi.

Etapa 5: Determinación de Pureza y Actividad Específica

5 [3H]-DPPB se ensayó usando un sistema de HPLC Agilent 1100 series que consiste en una bomba cuaternaria, un  
 10 automuestrador y un detector UV de matriz de fotodiodeo. Un detector de radiactividad Packard Radiomatix A 500 se  
 conectó al sistema de HPLC. Para la detección radiactiva, se usó una celda de flujo de 500 µl y una proporción 3:1  
 de coctel de escintilación Ultima-Flo M para fase móvil de HPLC. Los análisis se realizaron usando una columna  
 Phenomenex® Luna® C18(2) (5 micrómetros, 250 mm x 4,6 mm ID). La fase móvil consistió en un gradiente  
 comenzando al 10% B y subiendo hasta el 20% B en 20 minutos seguido por subida al 90% B en 1 minuto y  
 mantenimiento al 90% B durante 9 minutos, donde Fase Móvil A= ácido trifluoroacético al 0,1% en agua y Fase Móvil  
 B= ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo. El caudal se ajustó a aproximadamente 1 ml/min y la detección UV  
 se ajustó a 275 nm.

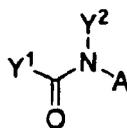
15 Los compuestos de la invención mostraron típicamente valores de unión (Ki) por debajo de 10 micromolar en uno o  
 ambos de estos ensayos (unión a [3H]-Citisina o [3H]-DPPB). Los compuestos preferidos tenían valores de Ki que  
 variaban desde 0,01 nanomolar hasta 100 nanomolar en uno o ambos ensayos de unión.

20 Los compuestos de la invención son ligandos en NNR  $\alpha 4\beta 2$ ,  $\alpha 7$  o NNR tanto  $\alpha 4\beta 2$  como  $\alpha 7$  que modulan la función  
 de NNR  $\alpha 4\beta 2$ ,  $\alpha 7$  o NNR tanto  $\alpha 4\beta 2$  como  $\alpha 7$  alterado la actividad del receptor o señalización. Los compuestos  
 pueden ser agonistas inversos que inhiben la actividad basal del receptor o antagonistas que bloquean  
 completamente la acción de los agonistas activadores del receptor. Los compuestos también pueden ser agonistas  
 25 parciales que bloquean parcialmente o activan parcialmente el receptor de NNR  $\alpha 4\beta 2$ ,  $\alpha 7$  o tanto  $\alpha 4\beta 2$  como  $\alpha 7$  o  
 agonistas que activan el receptor. La unión a receptores de  $\alpha 4\beta 2$ ,  $\alpha 7$  o tanto  $\alpha 4\beta 2$  como  $\alpha 7$  también desencadena  
 procesos de señalización clave que implican diversas quinasas y fosfatasas e interacciones proteína-proteína que  
 son importantes para efectos sobre la memoria, citoprotección, transcripción génica y modificación de enfermedad.

30 Los compuestos de la invención pueden existir en forma marcada radiactivamente que contiene uno o más átomos  
 que tienen una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa encontrado  
 más abundantemente en la naturaleza. Los isótopos radiactivos de átomos tales como hidrógeno, carbono, fósforo,  
 azufre, fluorito, cloro e iodo incluyen, pero sin limitación,  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{Cl}$  y  $^{125}\text{I}$ , respectivamente. Los  
 compuestos que contienen otros isótopos radiactivos de estos y otros átomos están dentro del alcance de esta  
 invención. Los compuestos que contienen los isótopos radiactivos tritio ( $^3\text{H}$ ) y  $^{14}\text{C}$  se prefieren en general por su  
 35 facilidad en la preparación y detectabilidad. Los compuestos marcados radiactivamente de la presente invención se  
 pueden preparar mediante los métodos generales bien conocidos por personas que tienen especialidad ordinaria en  
 la materia. Tales compuestos marcados radiactivamente se pueden preparar convenientemente llevando a cabo los  
 procedimientos descritos en los Ejemplos y Esquemas anteriores sustituyendo un reactivo marcado radiactivamente  
 40 fácilmente disponible por otro reactivo no marcado radiactivamente. Los compuestos marcados radiactivamente de  
 la invención se pueden usar como patrones para determinar la eficacia de ligandos de NNR  $\alpha 7$  en ensayos de unión  
 tales como los ensayos descritos anteriormente.

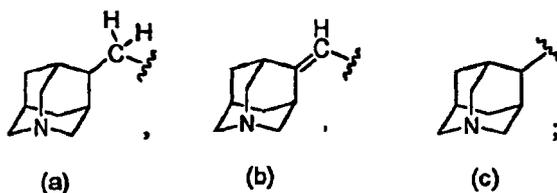
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I),

5 en la que Y<sup>1</sup> es



O

A es arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilalquilo, o cicloalquenalquilo en la que cada uno del arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, cicloalqueno, el resto arilo de arilalquilo, el resto heteroarilo del heteroarilalquilo, el resto heterociclo del heterocicloalquilo, el resto cicloalquilo del cicloalquilalquilo, y el resto cicloalqueno del cicloalquenalquilo está independientemente sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, en la que los sustituyentes opcionales se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halógeno, ciano, oxo, metilendioxo, etilendioxo, -G<sup>1</sup>, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>1a</sup>, -OC(O)R<sup>1a</sup>, -OC(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -SR<sup>1a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>2a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>1a</sup>, -C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>1a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>2a</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)O(R<sup>1a</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-NO<sub>2</sub>, -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-OR<sup>1a</sup>, -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-OC(O)R<sup>1a</sup>, -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-OC(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-SR<sup>1a</sup>, -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>2a</sup>, -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-C(O)R<sup>a</sup>, -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-C(O)OR<sup>1a</sup>, -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>1a</sup>, -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>2a</sup>, -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)O(R<sup>1a</sup>), -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3a</sup>), -(CR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>)<sub>m</sub>-G<sup>1</sup>, cianoalquilo y haloalquilo; en la que

10 cada uno de R<sup>1a</sup> y R<sup>3a</sup>, en cada caso, es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, G<sup>1</sup>, o -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>-G<sup>1</sup>;

R<sup>2a</sup>, en cada caso, es independientemente alquilo, haloalquilo, G<sup>1</sup>, o -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>-G<sup>1</sup>;

15 cada uno de R<sup>4a</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>6</sup>, y R<sup>7</sup>, en cada caso, es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, o haloalquilo;

20 cada uno de R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>, en cada caso, es independientemente hidrógeno, alquilo, o haloalquilo;

25 cada uno de m y n, en cada caso, es independientemente 1, 2, 3, 4 ó 5;

G<sup>1</sup> es arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, o cicloalqueno, en la que cada G<sup>1</sup> está independientemente sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halógeno, ciano, oxo, metilendioxo, etilendioxo, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>1b</sup>, -OC(O)R<sup>1b</sup>, -OC(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -SR<sup>1b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>2b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>1b</sup>, -C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>1b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>2b</sup>, -N(R<sup>a</sup>)C(O)O(R<sup>1b</sup>), -N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-NO<sub>2</sub>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-OR<sup>1b</sup>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-OC(O)R<sup>1b</sup>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-OC(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-SR<sup>1b</sup>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>R<sup>2b</sup>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-C(O)R<sup>a</sup>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-C(O)OR<sup>1b</sup>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)R<sup>1b</sup>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>2b</sup>, -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)O(R<sup>1b</sup>), -(CR<sup>4b</sup>R<sup>5b</sup>)<sub>m</sub>-N(R<sup>a</sup>)C(O)N(R<sup>b</sup>)(R<sup>3b</sup>), cianoalquilo y haloalquilo;

30 cada uno de R<sup>1b</sup> y R<sup>3b</sup>, en cada caso, es independientemente hidrógeno, alquilo, o haloalquilo;

R<sup>2b</sup>, en cada caso, es independientemente alquilo o haloalquilo;

35 cada uno de R<sup>4b</sup> y R<sup>5b</sup>, en cada caso, es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, o haloalquilo; y

40 Y<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Y<sup>1</sup> es la fórmula (a), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que Y<sup>2</sup> es hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Y<sup>1</sup> es la fórmula (b), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que Y<sup>2</sup> es hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Y<sup>1</sup> es (c), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que Y<sup>2</sup> es hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en

- 10 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-(4-metilfenil)acetamida;  
 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-fenilacetamida;  
 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-1-naftilacetamida;  
 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-(3-clorofenil)acetamida;  
 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-(4-terc-butilfenil)acetamida;  
 15 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-[4-(trifluorometoxi)fenil]acetamida;  
 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida;  
 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-(4-cloro-1-naftil)acetamida;  
 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-(4-bromofenil)acetamida;  
 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-piridin-3-ilacetamida;  
 20 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-piridin-2-ilacetamida;  
 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-quinolin-6-ilacetamida;  
 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-(4-clorofenil)acetamida;  
 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-2-naftilacetamida;  
 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-(4-clorobencil)acetamida;  
 25 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-1,1'-bifenil-4-ilacetamida;  
 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-(4-fluorofenil)acetamida;  
 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-1,3-benzodioxol-5-ilacetamida;  
 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-1-naftilacetamida;  
 2-[1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-4-ilideno]-N-fenilacetamida;  
 30 (4*r*)-N-(4-clorofenil)-1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-4-carboxamida;  
 (4*r*)-N-2-naftil-1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-4-carboxamida; y  
 (4*r*)-N-quinolin-6-il-1-azatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano-4-carboxamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35 9. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar un trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en deterioro cognitivo leve, deterioro de la memoria asociado con la edad (AAMI), demencia senil, demencia por SIDA, enfermedad de Pick, demencia asociada con cuerpos de Lewy, demencia asociada con síndrome de Down, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, dejar de fumar, trastorno esquizoafectivo, trastornos bipolares y maníacos, función del SNC disminuida asociada con lesión cerebral traumática, dolor agudo, dolor post-quirúrgico, dolor crónico y dolor inflamatorio, administrando a un sujeto que lo necesita dicho compuesto o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 10. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar un trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en trastorno de déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), enfermedad de Alzheimer (AD), enfermedad de Parkinson, síndrome de Tourette, esquizofrenia y déficits cognitivos asociados con esquizofrenia (CDS), mediante la administración a un sujeto que lo necesite de dicho compuesto o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 11. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más antipsicóticos atípicos para tratar un trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en esquizofrenia y déficits cognitivos asociados con esquizofrenia (CDS) o una combinación de los mismos, mediante la administración a un sujeto que lo necesita de dicho compuesto o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo y dicho uno o más antipsicóticos atípicos.

55 12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

60 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12 comprendiendo además uno o más antipsicóticos atípicos.