

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 997**

51 Int. Cl.:

C07D 491/22 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07748149 .7**

96 Fecha de presentación: **16.05.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2019831**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.02.2009**

54 Título: **Ligandos de receptores nicotínicos de acetilcolina 101**

30 Prioridad:

17.05.2006 US 747476 P

08.09.2006 US 824975 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

17.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

17.12.2012

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)
GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY
151 85 SÖDERTÄLJE, SE**

72 Inventor/es:

**CHANG, HUI-FANG;
HOLMQUIST, CHRISTOPHER;
PHILLIPS, EIFION;
PISER, TIMOTHY;
SIMPSON, THOMAS;
URBANEK, REBECCA;
WOODS, JAMES y
XIONG, HUI**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 392 997 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

Ligandos de receptores nicotínicos de acetilcolina 101

CAMPO DEL INVENTO

- 5 Este invento se refiere a un compuesto de furopiridina o a unas sales farmacéuticamente aceptables del mismo, a procedimientos para prepararlo, a composiciones farmacéuticas que lo contienen y a dichos compuestos para su uso en terapia. El invento se refiere a un compuesto que se fija a receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) y particularmente a un compuesto que se fija a receptores nicotínicos alfa-7 de acetilcolina.

ANTECEDENTES DEL INVENTO

- 10 La esquizofrenia, la ansiedad clínica y la depresión afectan diariamente a muchos millones de personas. Estas condiciones son unos trastornos cerebrales que tienen efectos graves y persistentes en las vidas de las personas e impactan a los pacientes y a sus amigos y parientes.

- 15 Las personas con esquizofrenia tienen con frecuencia dificultades para pensar con claridad o para tomar decisiones. Ellos pueden tener una experiencia difícil en distinguir la vida real de la fantasía. Ellos pueden tener unos denominados síntomas positivos, tales como errores o alucinaciones, que ellos experimentan pero que no reflejan la realidad, y pueden ver o creer unas cosas que no son reales, o ellos pueden tener síntomas negativos y carecer de los comportamientos o las sensaciones que tienen las personas normales, pueden evitar un contacto social y estar emocionalmente distraídos. Con frecuencia, ellos comienzan a hacer cosas, pero no siguen haciéndolas hasta finalizarlas y no experimentan placer ni interés en la vida; ellos pueden estar confundidos en el pensamiento y en el habla, y pueden actuar de unas maneras que no tienen sentido.

- 20 Las personas que tienen el Trastorno de ansiedad generalizada (GAD, acrónimo de generalized anxiety disorder) se angustian excesivamente y de manera incontrolable acerca de cosas de la vida diaria. Esta angustia constante afecta al funcionamiento diario, y los síntomas físicos pueden incluir sudoración, náuseas, incomodidad gastrointestinal o diarreas. Los pacientes tienden a volverse irritables y se quejan de sentirse con los nervios de punta, se cansan con facilidad y tienen perturbaciones para dormir. Un GAD puede aparecer junto con otros trastornos de ansiedad, trastornos depresivos o uso abusivo indebido de sustancias. La intensidad, la duración y la frecuencia de la angustia varían, pero son desproporcionadas con el resultado e interfieren con el rendimiento de los pacientes en la realización de tareas y en la capacidad para concentrarse.

- 30 El Trastorno depresivo es una enfermedad que implica al cuerpo, al estado de ánimo y a los pensamientos. Él afecta a la manera en que una persona come y duerme, a la manera en que ellos se sienten consigo mismos, y a la manera en que ellos piensan sobre ciertas cosas. Las personas con una enfermedad depresiva no pueden meramente "salir de ella por sus propios medios" y sentirse mejor. Sin ningún tratamiento, los síntomas pueden durar durante semanas, meses e incluso años. Una depresión grave interfiere con la capacidad de una persona para trabajar, estudiar, dormir, comer y gozar de la vida. Un episodio inhabilitador de depresión puede aparecer solamente una vez, pero más corrientemente aparece varias veces en el curso de una vida. Un tipo menos grave de depresión, denominado distimia, implica síntomas crónicos a largo plazo que no inhabilitan, pero que impiden que una persona funcione bien o que se sienta bien. Muchas personas con distimia experimentan también episodios depresivos graves en algún momento en sus vidas. El Trastorno bipolar es todavía otro tipo de depresión que también se denomina enfermedad maníaca depresiva. Éste no es tan prevalente como otras formas de trastornos depresivos y el Trastorno bipolar está caracterizado por cambios cíclicos en el estado de ánimo que oscilan entre euforias maníacas y abatimientos depresivos. Algunas veces, los cambios en el estado de ánimo son dramáticos y rápidos, pero con la mayor frecuencia son graduales. Cuando está en la fase deprimida, una persona puede tener uno cualquiera o la totalidad de los síntomas del Trastorno depresivo. Cuando está en la fase maniaca, una persona puede ser hiperactiva, excesivamente activa en hablar y tener una gran cantidad de energía. Las personas maníacas con frecuencia piensan diferentemente y su discernimiento y su comportamiento social varían de unas maneras que causan graves problemas y turbaciones; ellos se pueden sentir exaltados, tienen esquemas grandiosos, toman decisiones imprudentes en los negocios y dan rienda suelta a juergas románticas. Una manía sin tratar puede evolucionar también a un estado psicótico.

- 50 La esquizofrenia, la ansiedad clínica y la depresión son unos trastornos cerebrales que se cree que surgen a partir de la hiperactividad, hipoactividad o actividad desequilibrada de células cerebrales. Se cree que las actividades de las células cerebrales y la totalidad de los pensamientos y de las sensaciones resultan de las actividades de diferentes mensajeros cerebrales que interactúan con receptores en células cerebrales. La acetilcolina es uno de los diversos mensajeros mediante los cuales una célula cerebral se comunica con cada una de las otras. La acetilcolina interactúa con numerosas clases de receptores, algunos de los cuales son los receptores nicotínicos de acetilcolina que son susceptibles a las acciones de la nicotina que se encuentra en el tabaco. El uso de compuestos que se fijan a receptores nicotínicos de acetilcolina en el tratamiento de una gama de trastornos que incluyen esquizofrenia,

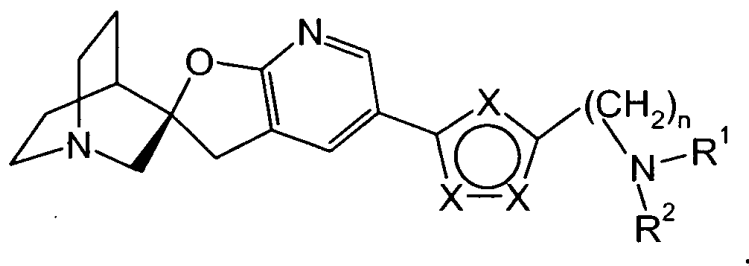
ansiedad y depresión, la enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos o de atención, el síndrome de Tourette y la enfermedad de Parkinson ha sido debatido en la cita bibliográfica de McDonald y colaboradores (1995) "Nicotinic Acetylcholine Receptors: Molecular Biology, Chemistry and Pharmacology" [Receptores nicotínicos de acetilcolina: biología molecular, química y farmacología], capítulo 5, en Annual Reports in Medicinal Chemistry [Informes anuales acerca de química medicinal], volumen 30, páginas 41-50, Academic Press Inc., San Diego, CA; y en la de Williams y colaboradores (1994) "Receptores nicotínicos neuronales de acetilcolina", Drug News & Perspectives [Novedades y perspectivas en fármacos], volumen 7, páginas 205-223.

Se conocen diversos receptores nicotínicos de acetilcolina, pero uno que presenta un interés particular es el receptor nicotínico alfa-7 de acetilcolina y se cree que los compuestos que tienen como objetivo el receptor alfa-7 son particularmente beneficiosos para tratar la esquizofrenia, la ansiedad y la depresión.

La Solicitud de Patente Internacional WO 03/087102 describe ciertas aminas heterocíclicas espiroazabíciclicas o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, unos procedimientos para prepararlas, unas composiciones farmacéuticas que las contienen y su uso en terapia.

DESCRIPCIÓN DEL INVENTO

Este invento se refiere a un compuesto activo sobre receptores nicotínicos de acetilcolina, de acuerdo con la Fórmula I:



que es:

I

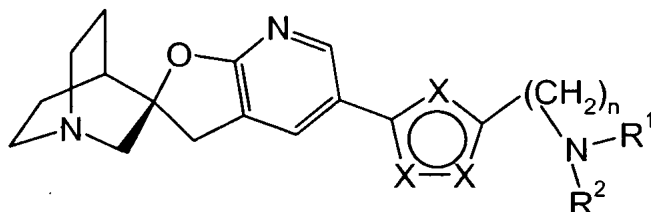
(2R)-5'-[5-(morfolin-4-ilmetil)-3-furil]-3'*H*-espiro[4-azabíciclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridina];

o unas sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

El invento abarca también composiciones y formulaciones farmacéuticas que contienen el compuesto de Fórmula I o unos sales farmacéuticamente aceptables del mismo, a dichos compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades, ya sea a solas o en combinación con otros/as compuestos o sustancias terapéuticamente activos/as, procedimientos y compuestos intermedios usados para prepararlo, dichos compuestos para su uso como medicamentos, usos de los mismos en la fabricación de medicamentos y dichos compuestos para su uso con finalidades diagnósticas y analíticas. El compuesto aquí descrito se fija selectivamente a receptores nicotínicos alfa-7 de acetilcolina y por lo tanto es particularmente útil para tratar la esquizofrenia, la ansiedad y la depresión.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

El compuesto es el que está de acuerdo con la Fórmula I



I

que es:

- 5 (2R)-5'-[5-(morfolin-4-ilmetil)-3-furil]-3'H-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-b]piridina];

o unas sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 10 Otro aspecto abarca el compuesto de acuerdo con la Fórmula I, en la que uno o más de los átomos es un radioisótopo del mismo elemento. En una forma particular de este aspecto, el compuesto de Fórmula (I) está marcado con tritio. Tales compuestos marcados radiológicamente son sintetizados o bien por incorporación de unos materiales de partida marcados radiológicamente o, en el caso del tritio, por intercambio de hidrógeno por tritio mediante métodos conocidos. Unos métodos conocidos incluyen (1) una halogenación electrofílica, seguida por una reducción del halógeno en la presencia de una fuente de tritio, por ejemplo, por hidrogenación con tritio gaseoso en la presencia de un catalizador de paladio, o (2) un intercambio de hidrógeno por tritio, realizado en la presencia de tritio gaseoso y de un apropiado catalizador organometálico (p.ej. paladio).

- 15 Los compuestos marcados con tritio son útiles para el descubrimiento de nuevos compuestos medicinales que se fijan a la actividad y la modulan, por agonismo, agonismo parcial, o antagonismo, del receptor nicotínico alfa-7 de acetilcolina. Tales compuestos marcados con tritio se pueden usar en unos ensayos que miden el desplazamiento de dichos compuestos para averiguar la fijación de un ligando que se fija a receptores nicotínicos alfa-7 de acetilcolina.

- 20 Otro aspecto se relaciona con el compuesto de acuerdo con la Fórmula I y con dicho compuesto para su uso en una terapia y a composiciones que lo contienen.

- 25 Todavía otro aspecto abarca el compuesto de acuerdo con la Fórmula I para su uso en la terapia de enfermedades mediadas a través de la acción de receptores nicotínicos de acetilcolina. Una forma más particular de realización de este aspecto se relaciona con el uso del compuesto de Fórmula I para la terapia de unas enfermedades mediadas a través de la acción de receptores nicotínicos alfa-7 de acetilcolina.

Otro aspecto abarca el compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento o la profilaxia de unas enfermedades o condiciones en las cuales es beneficiosa una activación del receptor nicotínico alfa-7.

Una forma de realización de este aspecto es el compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento o la profilaxia, en donde el trastorno es la ansiedad, la esquizofrenia, la manía o la depresión maniaca.

- 30 Otra forma de realización de este aspecto es el compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento o la profilaxia de trastornos neurológicos, de trastornos psicóticos o de trastornos por deterioro intelectual, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula I.

- 35 Otra forma de realización de este aspecto es el compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento o la profilaxia, en donde el trastorno es la enfermedad de Alzheimer, la deficiencia en el aprendizaje, la deficiencia cognitiva, la deficiencia de atención, la pérdida de memoria o el Trastorno de Hiperactividad con Deficiencia de Atención.

Otra forma de realización de este aspecto es el compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento o la profilaxia, en donde el trastorno es la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, el síndrome de Tourette, o unos trastornos neurodegenerativos en los que hay una pérdida de sinapsis colinérgicas.

Otra forma de realización de este aspecto es el compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento o la profilaxia de la descompensación horaria (en inglés jetlag), de la adicción a la nicotina, del deseo vehemente de drogas que produce el síndrome de abstinencia (en inglés craving), del dolor y de la colitis ulcerosa, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula I.

- 5 Todavía otra forma de realización de este aspecto es el compuesto de Fórmula I para su uso en la inducción del cese del tabaquismo, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula I.

Otra forma de realización de este aspecto es una composición farmacéutica que comprende un compuesto del invento y por lo menos un diluyente, lubricante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 10 Un aspecto adicional se refiere a una composición farmacéutica que es útil para tratar o prevenir una condición o el Trastorno que aquí se ha mencionado, que surge de una disfunción de la neurotransmisión de receptores nicotínicos de acetilcolina en un mamífero, preferiblemente en un ser humano, que comprende una cierta cantidad del compuesto de Fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es efectiva para tratar o prevenir tal trastorno o condición y por lo menos un aditivo, diluyente, lubricante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 15 Otra forma de realización de este aspecto se refiere a una composición farmacéutica del invento para su uso en el tratamiento, el mejoramiento o la profilaxia de unos/as trastornos o condiciones de seres humanos en los/las que es beneficiosa una activación del receptor nicotínico $\alpha 7$.

Otra forma de realización de este aspecto es la composición farmacéutica que contiene el compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento o la profilaxia de trastornos neurológicos, de trastornos psicóticos o de trastornos por deterioro intelectual.

- 20 Otra forma de realización de este aspecto del invento es la composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento o la profilaxia de la enfermedad de Alzheimer, de la deficiencia de aprendizaje, de la deficiencia cognitiva, de la deficiencia de atención, de la pérdida de memoria, del Trastorno de Hiperactividad con Deficiencia de Atención, de la ansiedad, de la esquizofrenia o de la manía o la depresión maniaca, de la enfermedad de Parkinson, de la enfermedad de Huntington, del síndrome de Tourette, de unos trastornos neurodegenerativos en los que hay una pérdida de sinapsis colinérgicas, de la descompensación horaria, del cese del tabaquismo, de la adicción a la nicotina, que incluye la que resulta de una exposición a productos que contienen nicotina, del deseo vehemente de drogas que produce el síndrome de abstinencia, del dolor y de la colitis ulcerosa.
- 25

- 30 Un aspecto adicional es el uso del compuesto de Fórmula I o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o a la profilaxia de las enfermedades o condiciones que aquí se han mencionado.

Otra forma de realización de este aspecto es el uso de un compuesto de Fórmula I en la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o a la profilaxia de las enfermedades o condiciones de seres humanos, en las que es beneficiosa una activación del receptor nicotínico $\alpha 7$.

- 35 Otra forma de realización de este aspecto es el uso del compuesto de Fórmula I en la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o a la profilaxia de trastornos neurológicos, de trastornos psicóticos o de trastornos por deterioro intelectual.

- 40 Otra forma de realización de este aspecto es el uso del compuesto de Fórmula I en la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o a la profilaxia de la enfermedad de Alzheimer, de la deficiencia en el aprendizaje, de la deficiencia cognitiva, de la deficiencia de atención, de la pérdida de memoria o del Trastorno de Hiperactividad con Deficiencia de Atención.

Otra forma de realización de este aspecto es el uso del compuesto de Fórmula I en la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o a la profilaxia de la ansiedad, de la esquizofrenia o de la manía o la depresión maniaca.

- 45 Otra forma de realización de este aspecto es el uso del compuesto de Fórmula I en la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o a la profilaxia de la enfermedad de Parkinson, de la enfermedad de Huntington, del síndrome de Tourette, o de unos trastornos neurodegenerativos en los que hay una pérdida de sinapsis colinérgicas.

- 50 Otra forma de realización de este aspecto es el uso del compuesto de Fórmula I en la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o a la profilaxia de la descompensación horaria, del dolor o de la colitis ulcerosa.

Otro aspecto se refiere al uso del compuesto de Fórmula I en la fabricación de un medicamento destinado a facilitar el cese del tabaquismo o el tratamiento de la adicción a la nicotina o del deseo vehemente de drogas que produce el síndrome de abstinencia, incluyendo el de la o del que resulta de una exposición a productos que contienen nicotina.

5 Otro aspecto se refiere al uso del compuesto de Fórmula I en combinación con otros compuestos u otras sustancias terapéuticamente activos/as en composiciones o formulaciones farmacéuticas, a métodos para tratar enfermedades y condiciones, a usos como medicamentos y a usos en la fabricación de medicamentos. Unas formas particulares de realización de este aspecto comprenden otros/as compuestos u sustancias terapéuticamente activos/a que se seleccionan entre sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, agentes anti-ansiedad, tranquilizantes y similares.

10 Para los usos, los métodos, los medicamentos y las composiciones farmacéuticas que aquí se mencionan, la cantidad usada del compuesto y la dosificación administrada variarán, desde luego, con el compuesto empleado, con el modo de administración y con el tratamiento deseado. Sin embargo, en general, se obtienen unos resultados satisfactorios cuando el compuesto de Fórmula I se administra en una dosis diaria de desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal del animal. Dichas dosis se pueden administrar en dosis divididas 1 a 4 veces por día o en una forma de liberación prolongada. Para un ser humano, la dosis diaria total está en el intervalo de desde 5 mg hasta 1.400 mg, más preferiblemente de desde 10 mg hasta 100 mg, y unas formas de dosificación unitaria apropiadas para la administración por vía oral comprenden de 2 mg a 1.400 mg del compuesto mezclados con unos vehículos, lubricantes o diluyentes farmacéuticos sólidos o líquidos.

20 El compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede usar por si solo en la forma de unas apropiadas preparaciones o formulaciones medicinales destinadas a la administración por vía enteral o parenteral. De acuerdo con un aspecto adicional, se proporciona una composición farmacéutica que incluye de preferencia menos de 80 % y con mayor preferencia menos de 50 % en peso del compuesto de Fórmula I en mezcla con un diluyente, lubricante o vehículo farmacéuticamente aceptable inerte.

Ejemplos de diluyentes, lubricantes y vehículos son:

- 25
- para tabletas y grageas: lactosa, almidón, talco o ácido esteárico;
 - para cápsulas: ácido tartárico o lactosa;
 - para soluciones inyectables: agua, alcoholes, glicerol o aceites vegetales;
 - para supositorios: aceites o ceras naturales o endurecidos/as.

30 Se proporciona también un procedimiento para la preparación de dicha composición farmacéutica, cuyo procedimiento comprende mezclar los ingredientes.

El compuesto aquí descrito es un agente agonista de receptores nicotínicos de acetilcolina. Aunque no se está limitado por ninguna teoría, se cree que los agentes agonistas del subtipo alfa-7 de receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) son útiles en el tratamiento o la profilaxia de trastornos neurológicos, de trastornos psicóticos y de trastornos por deterioro intelectual. El compuesto que aquí se describe es indicado como un agente farmacéutico, en particular en el tratamiento o la profilaxia de trastornos neurológicos, de trastornos psicóticos y de trastornos por deterioro intelectual. Ejemplos de trastornos psicóticos incluyen la esquizofrenia, la manía y la depresión maníaca, y la ansiedad. Ejemplos de trastornos por deterioro intelectual incluyen la enfermedad de Alzheimer, la deficiencia de aprendizaje, la deficiencia cognitiva, la deficiencia de atención, la pérdida de memoria, y el Trastorno de Hiperactividad con Deficiencia de Atención. El compuesto aquí descrito puede también ser útil como un agente analgésico en el tratamiento del dolor, del dolor crónico, y en el tratamiento o la profilaxia de la enfermedad de Parkinson, de la enfermedad de Huntington, del síndrome de Tourette, y de unos trastornos neurodegenerativos en los que hay una pérdida de sinapsis colinérgicas.

45 El compuesto puede ser útil además para el tratamiento o la profilaxia de la descompensación horaria, para su uso en la inducción del cese de formar, del deseo vehemente de drogas que produce el síndrome de abstinencia o para el tratamiento o la profilaxia de la adicción a nicotina, que incluye la que resulta de una exposición a productos que contienen nicotina.

Se cree también que el compuesto aquí descrito es útil en el tratamiento y la profilaxia de la colitis ulcerosa.

50 El compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I se puede administrar de una manera concurrente, simultánea, secuencial o por separado, con otro compuesto farmacéuticamente activo o con compuestos seleccionados entre los siguientes:

(i) antidepresivos tales como amitriptilina, amoxapina, bupropión, citalopram, clomipramina, desipramina, doxepina, duloxetine, elzasonan, escitalopram, fluvoxamina, fluoxetina, gepirona, imipramina, ipsapirona, maprotilina, nortriptilina, nefazodona, paroxetina, fenelzina, protriptilina, reboxetina, robalzotano, sertralina, sibutramina,

tionisoxetina, tranilcipromafina, trazodona, trimipramina, venlafaxina y equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activo(s) y metabolito(s) de los mismos;

(ii) antipsicóticos atípicos que incluyen por ejemplo quetiapina e isómero(s) farmacéuticamente activo(s) y metabolito(s) de los mismos;

(iii) antipsicóticos que incluyen por ejemplo amisulprida, aripiprazol, asenapina, benzisoxidilo, bifeprunox, carbamazepina, clozapina, cloropromazina, debenzapina, divalproex, duloxetina, eszopiclona, haloperidol, iloperidona, lamotrigina, loxapina, mesoridazina, olanzapina, paliperidona, perlapina, perfenazina, fenotiazina, fenilbutilpiperidina, pimozida, procloroperazina, risperidona, sertindol, sulpirida, suproclona, suriclona, tioridazina, trifluoperazina, trimetozina, valproato, ácido valproico, zopiclona, zotepina, ziprasidona y equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activo(s) y metabolito(s) de los mismos;

(iv) ansiolíticos que incluyen por ejemplo alnespirona, azapironas, benzodiazepinas, barbituratos tales como adinazolam, alprazolam, balezepam, bentazepam, bromazepam, brotizolam, buspirona, clonazepam, clorazepato, clordiazepóxido, ciprazepam, diazepam, difenhidramina, estazolam, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fosazepam, lorazepam, lormetazepam, meprobamato, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, reclazepam, tracazolato, trepam, temazepam, triazolam, uldazepam, zolazepam equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activo(s) y metabolito(s) de los mismos;

(v) anticonvulsivos que incluyen por ejemplo carbamazepina, valproato, lamotrigina, gabapentina y equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activo(s) y metabolito(s) de los mismos;

(vi) para terapias de la enfermedad de Alzheimer que incluyen por ejemplo donepezilo, memantina, tacrina y equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activo(s) y metabolito(s) de los mismos;

(vii) para terapias de la enfermedad de Parkinson que incluyen por ejemplo deprenilo, L-dopa, Requip, Mirapex, agentes inhibidores de MAOB tales como selegina y rasagilina, agentes inhibidores de comP tales como Tasmar, agentes inhibidores de A-2, agentes inhibidores de la reabsorción de dopamina, agentes antagonistas de NMDA, agentes agonistas de nicotina, agentes agonistas de dopamina y agentes inhibidores de la óxido nítrico sintasa neuronal y equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activo(s) y metabolito(s) de los mismos;

(viii) para terapias de la migraña que incluyen por ejemplo almotriptán, amantadina, bromocriptina, butalbital, cabergolina, dicloralfenazona, eletriptán, frovatriptán, lisurida, naratriptán, pergolida, pramipexol, rizatriptan, ropinirol, sumatriptán, zolmitriptán, zomitriptán, y equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activo(s) y metabolito(s) de los mismos;

(ix) para terapias de ictus que incluyen por ejemplo abciximab, Activase, NXY-059, citicolina, crobenetina, desmoteplasa, repinotán, traxoprodil y equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activo(s) y metabolito(s) de los mismos;

(x) para terapias de la incontinencia urinaria que incluyen por ejemplo darafenacina, falvoxato, oxibutinina, propiverina, robalzotán, solifenacina, tolterodina y equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activo(s) y metabolito(s) de los mismos;

(xi) para terapias del dolor neuropático que incluyen por ejemplo gabapentina, Lidoderm, pregablina y equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activo(s) y metabolito(s) de los mismos;

(xii) para terapias del dolor nociceptivo tales como celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, rofecoxib, valdecoxib, diclofenaco, loxoprofeno, naproxeno, paracetamol y equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activo(s) y metabolito(s) de los mismos;

(xiii) para terapias del insomnio que incluyen por ejemplo alobarbitol, alonimida, amobarbital, benzocetamina, butabarbitol, capurida, cloral, cloperidona, cloretato, dexclamol, etclorovinol, etomidato, glutetimida, halazepam, hidroxyzina, mecllocualona, melatonina, mefobarbital, metacualona, midaflur, nisobamato, pentobarbital, fenobarbital, propofol, roletamida, triclofos, secobarbital, zaleplón, zolpidem y equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activo(s) y metabolito(s) de los mismos, o

(xiv) agentes estabilizadores del estado de ánimo que incluyen por ejemplo carbamazepina, divalproex, gabapentina, lamotrigina, litio, olanzapina, quetiapina, valproato, ácido valproico, verapamil, y equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activo(s) y metabolito(s) de los mismos.

Dichos productos combinados emplean los compuestos de este invento dentro del intervalo de dosificaciones que aquí se describe y el otro compuesto o los otros compuestos farmacéuticamente activo(s) dentro de los intervalos de dosificación apropiados y/o con la dosificación descrita en la referencia de publicación.

El compuesto que aquí se describe tiene la ventaja de que puede ser menos tóxico, ser más eficaz, ser de acción más prolongada, tener un intervalo más amplio de actividad, ser más potente, producir menos efectos colaterales, ser absorbido con más facilidad o tener otras útiles propiedades farmacológicas.

Cuando es necesario, los grupos hidroxilo, amino u otros grupos reactivos pueden ser protegidos usando un grupo protector, tal como se describe en el texto clásico "Protecting groups in Organic Synthesis" [Grupos protectores en síntesis orgánicas], 3ª edición (1999) de Greene y Wuts.

A menos que se señale otra cosa distinta, las reacciones son realizadas bajo una atmósfera inerte, preferiblemente bajo una atmósfera de nitrógeno y son realizadas usualmente a una presión de desde aproximadamente una atmósfera hasta aproximadamente tres atmósferas, preferiblemente a la presión del medio ambiente (aproximadamente una atmósfera).

Los compuestos y los compuestos intermedios se pueden aislar a partir de sus mezclas de reacción por técnicas clásicas.

Las sales por adición de ácidos del compuesto de Fórmula I que se pueden mencionar, incluyen sales de ácidos inorgánicos, por ejemplo las sales hidroccloruros e hidrobromuros; y sales formadas con ácidos orgánicos tales como formiatos, acetatos, maleatos, benzoatos, tartratos y fumaratos.

Las sales por adición de ácidos del compuesto de Fórmula I se pueden formar haciendo reaccionar la base libre o una sal o un derivado protegido de la misma, con uno o más equivalentes del ácido apropiado. La reacción se puede llevar a cabo en el seno de un disolvente o de un medio en el que la sal es insoluble o en un disolvente en el que la sal es soluble, p.ej. agua, dioxano, etanol, tetrahidrofurano o dietil éter, o una mezcla de disolventes, que se puede(n) eliminar en vacío o por liofilización (deseccación por congelación). La reacción puede ser un procedimiento de metátesis o se puede llevar a cabo sobre una resina de intercambio de iones.

El compuesto de Fórmula I puede existir en formas tautómeras o enantiómeras. Los isómeros ópticos se pueden aislar por separación de una mezcla racémica de los compuestos usando técnicas convencionales, p.ej. una cristalización fraccionada, o una HPLC quiral. Alternativamente, los enantiómeros individuales se pueden preparar por reacción de los apropiados materiales de partida ópticamente activos en unas condiciones de reacción que no causarán una racemización.

Farmacología

La actividad farmacológica de compuestos del invento se puede medir usando unos ensayos tales como los que se exponen seguidamente:

Ensayo en cuanto a la afinidad para un receptor de α_7 nAChR por medición de la fijación de 125 I- α -bungarotoxina (BTX) que se fija a membranas de hipocampos de ratas.

Unas membranas de células cerebrales de ratas, portadoras de receptores de α_7 nAChR, se pueden preparar homogeneizando un tejido de hipocampo en 20 volúmenes de un tampón de homogeneización (HB = acrónimo de homogenization buffer) frío; las concentraciones en mM de los constituyentes del HB son: tris(hidroximetil)-aminometano 50; CaCl₂ 2; MgCl₂ 1; NaCl 120; KCl 5; pH 7,4). Los materiales homogeneizados son centrifugados durante 5 minutos a 1.000 x g, se puede guardar el material sobrenadante y los sedimentos se pueden volver a extraer y centrifugar. Los materiales sobrenadantes agrupados son centrifugados durante 20 minutos a 12.000 x g, el material membranoso sedimentado es lavado y vuelto a suspender en el HB. Las membranas (30-150 μ g) son incubadas con 3 nM de [125 I] α -BTX, 1 mg/ml de albúmina de suero bovino (BSA = acrónimo de bovine serum albumin), juntamente con los compuestos de ensayo en un HB durante 2 horas a la temperatura ambiente con suave sacudimiento. Las membranas pueden luego ser atrapadas sobre filtros de fibras de vidrio de Whatman (espesor C o B) usando un cosechador de células de Brandel, y ser lavadas 4 veces. Un tratamiento previo de los filtros durante 3 horas con 1 % de (BSA/0,01 % de PEI (poli(etilenimina)) proporcionará unas muestras en blanco de filtros de bajo nivel (0,07 % de cómputos totales por minuto). Una fijación no específica se puede determinar mediante 100 μ M de (-)-nicotina. Típicamente, la fijación específica es de aproximadamente 75 %.

Ensayo en cuanto a la afinidad para un receptor de α_7 nAChR humano por medición de la fijación de 125 I- α -bungarotoxina (BTX) que se fija a membranas

Unas membranas se pueden preparar a partir de células HEK que expresan receptores α_7 humanos por aislamiento de una fracción de membrana de 500-40.000 x g. Dichas membranas se pueden usar tal como se ha descrito para las membranas de cerebros de ratas con el fin de averiguar la fijación de unos compuestos a receptores α_7 humanos.

Análisis de los datos de fijación obtenidos en ensayos de receptores de α_7 nAChR

Los valores de CI₅₀ (concentración inhibidora del 50 %) y los pseudo coeficientes de Hill (n_H) pueden ser calculados usando el programa de acoplamiento a curvas no lineales ALLFIT (DeLean A, Munson P J y Rodbard D (1977) Am. J. Physiol., 235:E97-E102). Las curvas de saturación pueden ser acopladas a un "modelo de un solo sitio" usando el programa de regresión no lineal ENZFITTER (Leatherbarrow, R.J. (1987)), proporcionando un valor de K_d para la fijación de [125 I]- α -BTX a α_7 nAChR de rata, de 1,7 nM. Los valores de K_i pueden ser estimados usando la ecuación general de Cheng-Prusoff:

$$K_i = [CI_{50}] / ((2 + ([ligando]/K_D)^{n_H}) - 1)$$

en donde se usa un valor de $n = 1$ cuando n_H es $< 1,5$ y se usa un valor de $n = 2$ cuando n_H es $\geq 1,5$. Para tomar en cuenta la variabilidad, los ensayos se pueden realizar en triplicado y la variabilidad será típicamente de $\pm 5\%$. Los valores de K_i se pueden determinar usando de seis a 11 concentraciones de fármacos.

- 5 Se encontrará que los compuestos del invento, de los que se espera que tengan una útil actividad terapéutica, tienen unas afinidades de fijación (K_i) de menos que $10\ \mu\text{M}$ en unos ensayos con receptores α_7 nAChR.

Los compuestos del invento tienen la ventaja de que ellos pueden ser menos tóxicos, ser más eficaces, ser de acción más prolongada, tener un más amplio intervalo de actividad, ser más potentes, producir menos efectos colaterales, ser absorbidos con más facilidad, o tener otras útiles propiedades farmacológicas.

Procesos y condiciones experimentales generales

- 10 Se usaron unos reactivos comerciales sin ninguna purificación adicional. Los espectros de masas se registraron como m/z para el ion molecular parental a menos que se especifique otra cosa distinta. La temperatura ambiente (t_a) se refiere a $20\text{--}25^\circ\text{C}$.

- 15 El calentamiento por microondas se consiguió con un Personal Chemistry Smith Synthesizer o un Personal Chemistry Emrys Optimizer (monomodal, $2,45\ \text{GHz}$, $300\ \text{W max.}$). La cromatografía de fluidos supercríticos (SFC, acrónimo de Supercritical Fluid Chromatography) puede haber sido realizada como un medio para la purificación de compuestos y de compuestos intermedios seleccionados.

- 20 El método de LCMS HPLC se llevó a cabo generalmente con una columna Agilent Zorbax $5\ \mu\text{m}$ SB-C8 de $2,1\ \text{mm} \times 5\ \text{cm}$. Los disolventes son: A = H_2O con 2% de ACN y $0,1\%$ de ácido fórmico, B = 2% de H_2O con 98% de ACN y $0,05\%$ de ácido fórmico. Gradiente: (0% de B a lo largo de $0,5\ \text{min.}$, 60% de B a los $3\ \text{min.}$, 95% de B a los $6\ \text{min.}$).

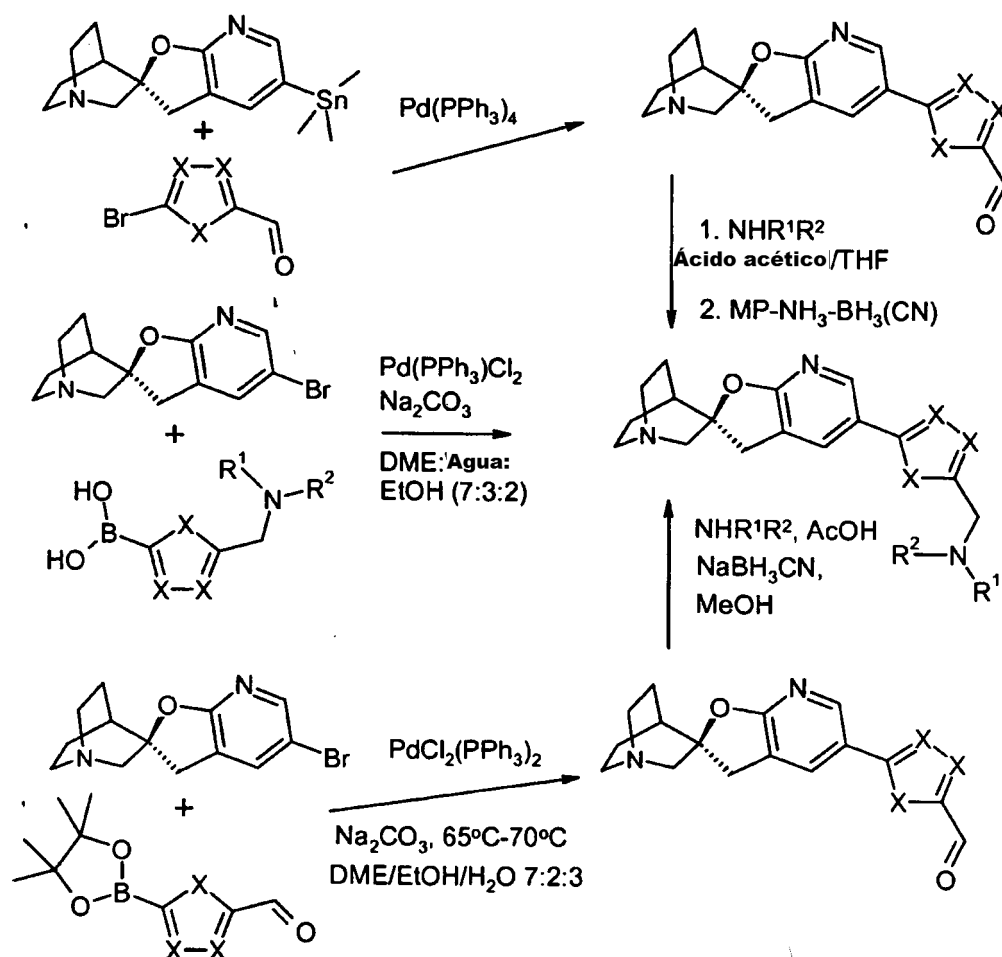
Abreviaturas usadas:

	ACN	acetonitrilo
	AcOH	ácido acético
	DCE	1,2-dicloroetano
25	DME	1,2-dimetoxietano
	ES^+	pulverización eléctrica de cargas positivas
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	Et_2O	dielil éter
30	h	horas
	Hz	hercios
	HPLC	cromatografía de fase líquida de alto rendimiento
	LCMS	cromatografía de líquido con espectrometría de masas
	MeOH	metanol
35	min	minutos
	MS	espectrometría de masas
	m/z	relación de masa a carga
	nBuLi	n-butil-litio
	t_a	temperatura ambiente
40	RMN	resonancia magnética nuclear
	THF	tetrahidrofurano

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

Los métodos que se pueden usar para la síntesis de compuestos de Fórmula I incluyen los procedimientos ilustrados en el Esquema 1 y procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos. En el Esquema 1 **X**, **n**, **R¹** y **R²** son como se han definido para los compuestos de Fórmula I.

Esquema 1

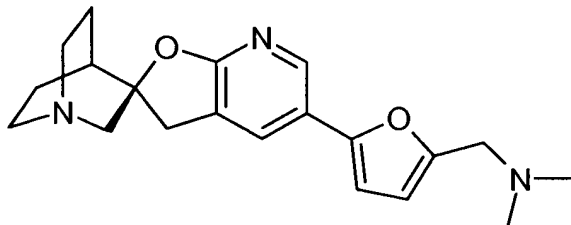


Se apreciará por parte de los expertos en la especialidad que unos sustituyentes aromáticos en los compuestos del invento, o en los compuestos intermedios usados en la síntesis del compuesto del invento, se pueden introducir empleando reacciones de sustitución aromática, transformaciones de grupos funcionales para modificar sustituyentes existentes, o una combinación de éstas. Dichas reacciones se pueden efectuar ya sea antes o inmediatamente a continuación de los procesos antes mencionados. Los reaccionantes y las condiciones de reacción para dichos procesos se conocen en la especialidad. Ejemplos específicos de procesos que se pueden emplear incluyen, pero no se limitan a, una funcionalización electrófila de un anillo aromático, por ejemplo por nitración, halogenación o acilación; una transformación de un grupo nitro en un grupo amino, por ejemplo por reducción, tal como mediante hidrogenación catalítica; una acilación, una alquilación, una sulfonilación de un grupo amino o hidroxilo; un reemplazo de un grupo amino por otro grupo funcional mediante conversión en una sal de diazonio intermedia, seguida por una sustitución nucleófila o por radicales libres de la sal de diazonio; o un reemplazo de un halógeno por otro grupo funcional, por ejemplo mediante reacciones de sustitución nucleófilas o catalizadas por compuestos organometálicos.

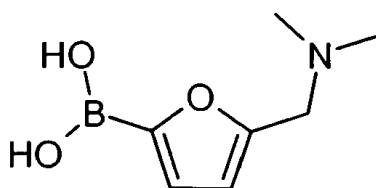
Ejemplos

Ejemplo de Referencia 1.

N,N-dimetil-1-{5-[(2*R*)-3'*H*-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-*b*]piridin]-5'-il]-2-furil}metenamina



- 5 a) Ácido {5-[(dimetilamino)metil]-2-furil}borónico

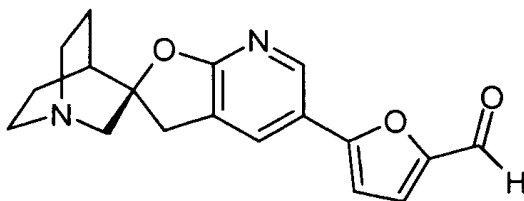


A una solución del ácido (5-formil-2-furil)borónico (50 mg, 0,36 mmol) en DME (1,0 ml) se le añadió una solución 2,0 M de dimetilamina en THF (0,53 ml, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos antes de que se hubiera añadido MP-BH(OAc)₃ fijado a una resina (2,2 mmol/g, 0,33 g, 0,714 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante cinco horas y se añadió 1 equivalente adicional de dimetilamina en THF y se continuó la agitación durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un taco de lana de vidrio y la resina se lavó con DME. La solución del material filtrado en THF/DME que contenía el compuesto deseado se usó inmediatamente en reacciones subsiguientes.

b) A una solución del ácido {5-[(dimetilamino)metil]-2-furil}borónico (0,25 mmol) en 2,5 ml de una mezcla de DME:H₂O:EtOH (7:3:2) se le añadió (2*R*)-5'-bromo-3'*H*-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-*b*]piridina] (37 mg, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante varios minutos hasta quedar homogénea, en cuyo punto se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (9 mg, 0,012 mmol) seguido por Na₂CO₃ sólido (53 mg, 0,5 mmol). La mezcla de reacción se purgó con N₂ y se calentó a 65 °C durante 4,5 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua y CHCl₃. La capa orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo 2 veces cada vez con 50 ml de CHCl₃. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (sobre Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante una cromatografía en placa preparativa, usando una mezcla 9,0:1,0 de CHCl₃ y de amoníaco 7,0 M en metanol como el eluyente. El compuesto del título se aisló en forma de un aceite viscoso (30 mg). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 1,59-1,63 (m, 1H), 1,73-1,82 (m, 2H), 2,04 (bs (singlete ancho), 1H), 2,18-2,22 (m, 1H), 2,29 (s, 6H), 2,83-2,86 (m, 2H), 2,92-2,95 (m, 2H), 3,06 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 3,18 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 3,26 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 3,54 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 6,38 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 2 Hz, 1H). MS ES⁽⁺⁾, *m/z* = 340 (M+Na).

Alternativamente, la *N,N*-dimetil-1-{5-[(2*R*)-3'*H*-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-*b*]piridin]-5'-il]-2-furil}-metenamina se puede preparar pasando por el aldehído mediante el método presentado seguidamente.

- 30 a) 5-[(2*R*)-3'*H*-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-*b*]piridin]-5'-il]-2-furaldehído



A una solución de (2*R*)-5'-bromo-3'*H*-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-*b*]piridina] (6 g, 20,3 mmol) en 400 ml de una mezcla de DME:H₂O:EtOH (7:3:2) se le añadió ácido 5-formil-2-furano-borónico (5,67 g, 40,5 mmol). La

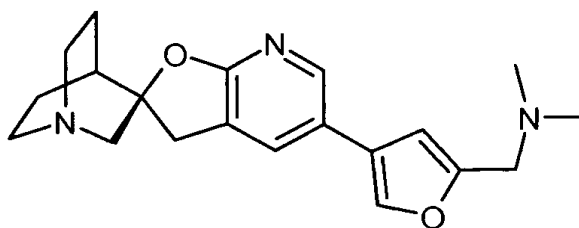
mezcla de reacción se purgó con N₂ (directamente en el seno del disolvente) y se agitó durante diez minutos hasta quedar homogénea. Se añadió a la mezcla de reacción Na₂CO₃ sólido (8,6 g, 81,0 mmol) seguido por Pd(PPh₃)₂Cl₂ (711 mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se purgó de nuevo con N₂ durante 10 min, y luego se calentó a 65 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se agitó a la ta durante una noche, luego se concentró a través de un evaporador rotatorio. El residuo resultante se diluyó con CHCl₃ y se filtró a través de tierra de diatomeas. El material filtrado en CHCl₃ se concentró y el residuo resultante se diluyó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). La capa acuosa de carácter ácido se convirtió a carácter básico con la adición de NaOH acuoso 2 N (hasta un pH ~12) y la solución acuosa de carácter básico se extrajo con CHCl₃ (3x150 ml). La capa en CHCl₃ combinada se lavó con salmuera, se secó (sobre Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar un material sólido (5,79 g, rendimiento 92 %). Este material se usó sin ninguna purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,46 - 1,53 (m, 1H), 1,68 - 1,71 (m, 2H), 2,03 - 2,04 (m, 1H), 2,22 - 2,26 (m, 1H), 2,78 - 2,94 (m, 3H), 2,97 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,00 - 3,04 (m, 1H), 3,07 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,7 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 9,62 (s, 1 H). MS ES⁺, m/z = 311 (M+H⁺),

b) *N,N*-dimetil-1-{5-[(2*R*)-3'*H*-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-*b*]piridin]-5'-il]-2-furil}metenamina

A una solución de 5-[(2*R*)-3'*H*-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-*b*]piridin]-5'-il]-2-furaldehído (5,8 g, 18,7 mmol) en metanol (180 ml) a la temperatura ambiente bajo N₂ se le añadió dimetilamina (18,7 ml de una solución 2,0 M de THF, 37,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a la ta, antes de que se hubiera añadido AcOH (4,3 ml, 74,7 mmol) seguido por la adición en porciones de NaBH₃CN (1,74 g, 28,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó luego a la ta durante 4 h, y luego se concentró a través de una evaporación rotatoria. El residuo resultante se diluyó con K₂CO₃ acuoso saturado y se extrajo con CHCl₃ (4 x 100 ml). La capa en CHCl₃ combinada se lavó con salmuera, se secó (sobre Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar un residuo viscoso. El producto se purificó mediante una cromatografía en columna (de SiO₂) usando una mezcla 9.5:0.5 de CHCl₃ y de amoníaco 7,0 M en MeOH para eluir el compuesto deseado.

Ejemplo de Referencia 2.

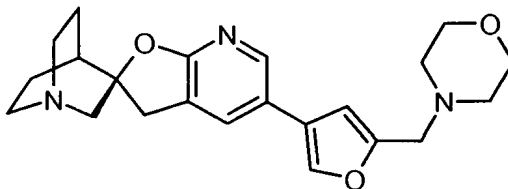
N,N-dimetil-1-{4-[(2*R*)-3'*H*-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-*b*]piridin]5'-il]-2-furil}metenamina



Un procedimiento análogo a la preparación alternativa para el Ejemplo de Referencia 1 se usó para preparar este compuesto usando el éster con pinacol de ácido 5-formilfurano-3-borónico en el acoplamiento de Suzuki en lugar del ácido borónico libre. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 1,57-1,63 (m, 1 H), 1,72-1,82 (m, 2H), 2,04 (bs, 1H), 2,15-2,22 (m, 1H), 2,29 (s, 6H), 2,83-2,87 (m, 2H), 2,92-2,97 (m, 2H), 3,06 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,16 (d, J = 17 Hz, 1H), 3,26 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 18Hz, 1H), 3,54 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 7,78 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,07 (d, J = 2 Hz, 1H). MS ES⁺, m/z = 340 (M+ Na⁺).

Ejemplo 1

(2*R*)-5'-[5-(morfolin-4-ilmetil)-3-furil]-3'*H*-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-*b*]piridina]

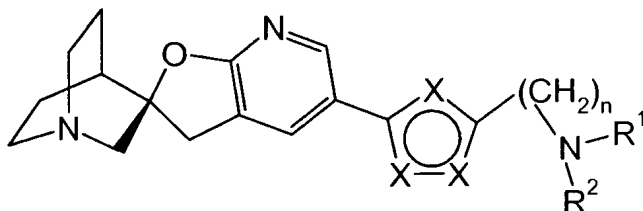


El compuesto se preparó por un procedimiento análogo al usado para el Ejemplo de Referencia 2, *N,N*-dimetil-1-{4-[(2*R*)-3'*H*-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-*b*]piridin]-5'-il]-2-furil}metenamina.

¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 1,57-1,63 (m, 1H), 1,72-1,81 (m, 2H), 2,03 (bs, 1H), 2,18-2,22 (m, 1H), 2,51-2,53 (m, 4H), 2,80-2,86 (m, 2H), 2,92-2,97 (m, 2H), 3,06 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,16 (d, J = 17 Hz, 1H), 3,26 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,68-3,70 (m, 4H), 6,66 (s, 1H), 7,77 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1H), 8,07 (d, J = 2 Hz, 1H). MS ES⁺, m/z = 382 (M+Na⁺),

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I



I,

que es

5 (2*R*)-5'-[5-(morfolin-4-ilmetil)-3-furil]-3'-*H*-espiro[4-azabicyclo[2.2.2]octano-2,2'-furo[2,3-*b*]piridina];

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 y por lo menos un diluyente, lubricante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 3. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o a la profilaxia de unas enfermedades o condiciones en seres humanos en las que es beneficiosa una activación del receptor nicotínico alfa-7, seleccionadas entre trastornos neurológicos, trastornos psicóticos, trastornos por deterioro intelectual, la enfermedad de Alzheimer, la deficiencia de aprendizaje, la deficiencia cognitiva, la deficiencia de atención, la pérdida de memoria, el Trastorno de Hiperactividad con Deficiencia de Atención, la ansiedad, la esquizofrenia, la manía o la depresión maníaca, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, el síndrome de Tourette, o unos trastornos neurodegenerativos en los que hay una pérdida de sinapsis colinérgicas.

20 4. El uso de un compuesto o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o a la profilaxia de la descompensación horaria, del dolor o de la colitis ulcerosa o para facilitar el cese del tabaquismo o el tratamiento de la adicción a nicotina o del deseo vehemente de drogas que produce el síndrome de abstinencia, incluyendo el de la o del que resulta de una exposición a productos que contienen nicotina.