

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 405 206**

51 Int. Cl.:

**C07D 209/52** (2006.01)

**A61K 31/403** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2010 E 10290642 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.01.2013 EP 2332910**

54 Título: **Nuevos derivados de azabicyclo[3.2.0]hept-3-ilo, su procedimiento de preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen**

30 Prioridad:

**09.12.2009 FR 0905957**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**30.05.2013**

73 Titular/es:

**LES LABORATOIRES SERVIER (100.0%)  
35, rue de Verdun  
92284 Suresnes Cedex, FR**

72 Inventor/es:

**CASARA, PATRICK;  
CHOLLET, ANNE-MARIE;  
DHAINAUT, ALAIN;  
LESTAGE, PIERRE y  
PANAYI, FANY**

74 Agente/Representante:

**AZNÁREZ URBIETA, Pablo**

ES 2 405 206 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Nuevos derivados de azabicyclo[3.2.0]hept-3-ilo, su procedimiento de preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen.

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de azabicyclo[3.2.0]hept-3-ilo, a su procedimiento de preparación y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

Desde un punto de vista farmacológico, los compuestos de la presente invención son particularmente interesantes por su interacción con los sistemas histaminérgicos centrales *in vivo*.

10 El envejecimiento de la población debido al aumento de la esperanza de vida ha generado en paralelo un aumento considerable de la incidencia de las neuropatologías relacionadas con la edad, en particular de la enfermedad de Alzheimer. Las principales manifestaciones clínicas del envejecimiento cerebral y especialmente de las neuropatologías relacionadas con la edad consisten en déficits de las funciones mnésicas y cognitivas, los cuales pueden conducir a la demencia.

15 A nivel del sistema nervioso central, algunos estudios neurofarmacológicos han demostrado que la histamina, vía los sistemas histaminérgicos centrales, tiene un papel neurotransmisor o neuromodulador en situaciones fisiológicas o fisiopatológicas (Pell y Green, Annu. Rev. Neurosci., 1986, 9, 209-254; Schwartz y col., Physiol. Rev., 1991, 71, 1-51). Se ha demostrado que la histamina interviene en diversos procesos fisiológicos y del comportamiento tales como termorregulación, regulación neuroendocrina, nocicepción, ritmo circadiano, estados catalépticos, motricidad, agresividad, comportamiento alimentario, aprendizaje y memoria, así como en la plasticidad sináptica (Hass y col., Histaminergic neurons: morphology and function, Boca Raton, FL: CRC Press, 1991, pp. 196-208; Brown y col., Prog. Neurobiology, 2001, 63, 637-672; Smith y col., Neuroimmunomodulation 2007, 14, pp. 317-325).

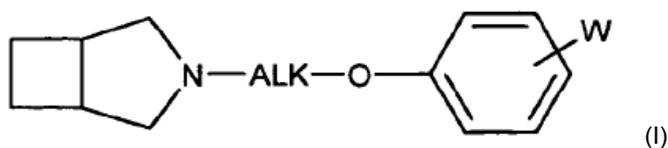
25 Estudios llevados a cabo con animales han demostrado que el aumento de la tasa endógena extrasináptica de histamina favorece los estados de vigilancia y los procesos de aprendizaje y la memoria, así como regulan la ingesta alimentaria (Brown y col., Prog. Neurobiol., 2000, 63, 637-672; Passani y col., Neurosci. Biobehav. Rev., 2000, 24, 107-113). Así, las indicaciones terapéuticas potenciales para los compuestos capaces de aumentar la renovación o la liberación de histamina a nivel central se basan en el tratamiento de los déficits cognitivos asociados al envejecimiento cerebral, las enfermedades neurodegenerativas agudas y crónicas, la esquizofrenia, así como el tratamiento de los trastornos del humor, el síndrome de Tourette (Gulhan Ercan-Sencicek y col., New England Journal of Medicine, 20 de mayo de 2010, 1901-1908), la esquizofrenia, trastornos del sueño y del ritmo vigilia-sueño, el síndrome de hiperactividad con déficits de atención. Por otro lado, algunos trabajos han demostrado que una inyección de histamina a nivel de los núcleos centrales hipotalámicos implicados en la regulación de la saciedad atenúa la alimentación en la rata. También se ha evidenciado una deficiencia de la transmisión histaminérgica en ratas genéticamente obesas (Machidori y col., Brain Research, 1992, 590, 180-186). Por tanto, los problemas del comportamiento alimentario y la obesidad también son indicaciones terapéuticas potenciales para los compuestos de la presente invención.

35 La presente invención se refiere a nuevos derivados azabicyclícos que se diferencian de los compuestos ilustrados en la solicitud WO 2005/089747 por la presencia de un núcleo 3-azabicyclo[3.2.0]heptano.

Sorprendentemente, esta diferencia estructural con respecto a los compuestos de la solicitud WO 2005/089747 no sólo confiere a los compuestos de la invención notables propiedades procognitivas, sino también potentes propiedades que favorecen la vigilia, antisedantes, antihipnóticas y ansiolíticas.

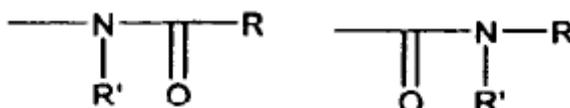
40 A nivel neurológico, esta combinación de propiedades abre la puerta no sólo a nuevos tratamientos de los trastornos cognitivos relacionados con el envejecimiento cerebral, con las enfermedades neurodegenerativas o con los traumatismos craneales, sino también al tratamiento de trastornos del psicocomportamiento asociados a estas patologías, por ejemplo trastornos del sueño, apatía y/o estados depresivos. Además, el perfil farmacológico de los compuestos de la invención también permite planear nuevos tratamientos en el campo de la psiquiatría, para el síndrome de Tourette, la esquizofrenia, los trastornos del humor o del sueño, por ejemplo.

45 Más particularmente, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I):



donde

- ♦ ALK representa una cadena alquileo,



- ♦ W representa un grupo siendo R y R', independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, eventualmente sustituido con uno o varios grupos seleccionados de entre halógeno, hidroxilo y alcoxi,

entendiéndose que:

- 5
- el término "alquileo" designa un grupo bivalente, lineal o ramificado, de 2 a 6 átomos de carbono,
  - el término alcoxi designa un grupo alquilo-oxi cuya cadena alquilo, lineal o ramificada, contiene de 1 a 6 átomos de carbono,

sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

- 10 Entre los ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden mencionar, de forma no limitativa, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfónico, acético, trifluoroacético, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, tartárico, maleico, cítrico, ascórbico, oxálico, metanosulfónico, canfórico, etc.

- 15 Entre las bases farmacéuticamente aceptables se pueden mencionar, de forma no limitativa, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietilamina, terc-butilamina, etc. Los compuestos de fórmula (I) preferentes son aquellos donde el grupo W está situado en posición *para*.

Preferentemente, ALK representa un grupo bivalente lineal de 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo un grupo etileno, propileno o butileno, y de forma especialmente preferente un grupo propileno.

Un aspecto particular de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) donde W representa el grupo



- 20 Otro aspecto particular de la invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) donde W representa el grupo



Ventajosamente, R y R' representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo, estando estos grupos eventualmente sustituidos con metoxi.

- 25 Más en particular, W representa el grupo -CO-NH-CH<sub>3</sub>, -CO-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CO-NH<sub>2</sub>, -CO-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-CO-CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)-CO-CH<sub>3</sub> o -NH-CO-CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>.

Los compuestos de configuración *meso* son particularmente preferentes.

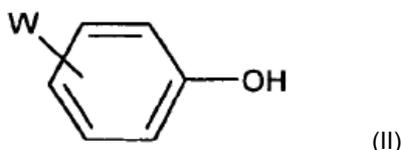
De forma todavía más particular, la invención se refiere a los siguientes compuestos de fórmula (I):

- 30
- 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propoxi}benzamida,
  - N-(4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propoxi}fenil)acetamida,
  - 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propoxi}-N,N-dimetilbenzamida,
  - N-(4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propoxi}fenil)-N-metil-acetamida,

y sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

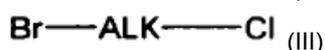
Entre las sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable son particularmente preferentes el clorhidrato, el oxalato y el citrato.

- 35 La invención también se refiere al procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I), donde como producto de partida se utiliza un compuesto de fórmula (II):



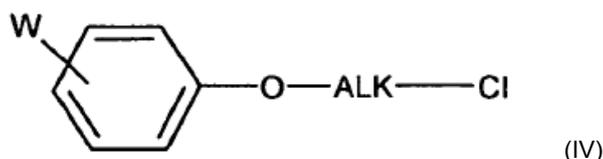
donde W tiene el significado definido en la fórmula (I),

compuesto de fórmula (II) que se condensa en medio básico con un compuesto de fórmula (III):



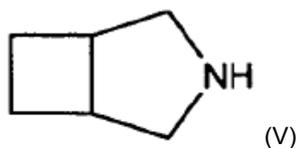
5 donde ALK tiene el significado definido en la fórmula (I),

para obtener un compuesto de fórmula (IV):



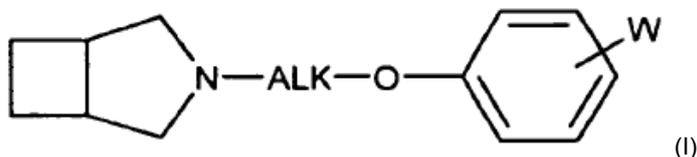
donde W y ALK tienen los significados anteriormente definidos,

que se condensa con el compuesto de fórmula (V):



10

para obtener un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente:

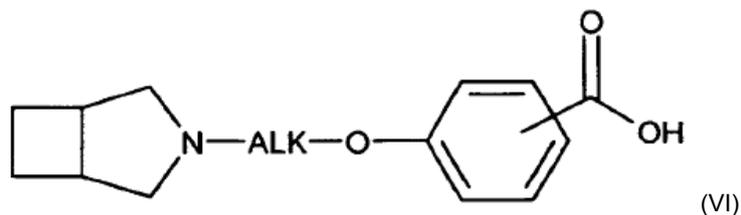


15

el cual se puede purificar según técnicas clásicas de separación, que si así se desea se transforma en sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables y que eventualmente se separa en los isómeros ópticos de acuerdo con técnicas clásicas de separación.

Los compuestos de fórmulas (II), (III) y (V) o bien se adquieren comercialmente, o bien son accesibles para los especialistas mediante reacciones químicas clásicas y descritas en la literatura.

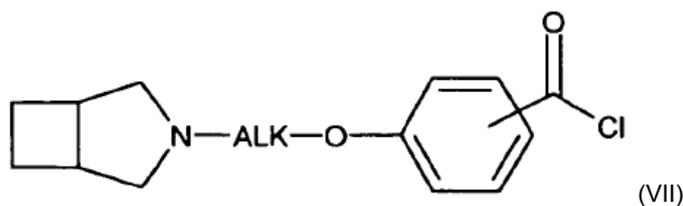
Alternativamente se pueden utilizar los compuestos de fórmula (VI):



20 donde el grupo ALK tiene el significado anteriormente definido,

como productos intermedios de síntesis de los compuestos de fórmula (I/a), caso particular de los compuestos de fórmula (I) donde W representa un grupo  $-\text{CONRR}'$ , mediante acoplamiento con una amina de fórmula  $\text{NHRR}'$ , teniendo R y R' el mismo significado que en la fórmula (I).

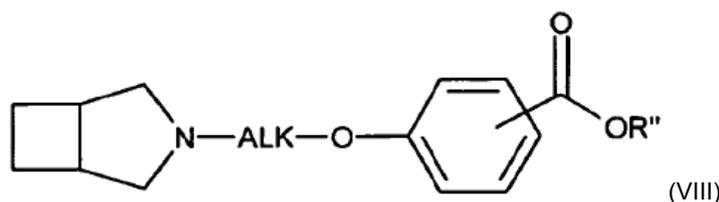
Igualmente, también es posible utilizar los compuestos de fórmula (VII):



donde el grupo ALK tiene el significado anteriormente definido,

5 como productos intermedios de síntesis de los compuestos de fórmula (I/a), caso particular de los compuestos de fórmula (I) donde W representa un grupo  $-\text{CONRR}'$ , mediante acoplamiento con una amina de fórmula  $\text{NHRR}'$ , teniendo R y R' el mismo significado que en la fórmula (I).

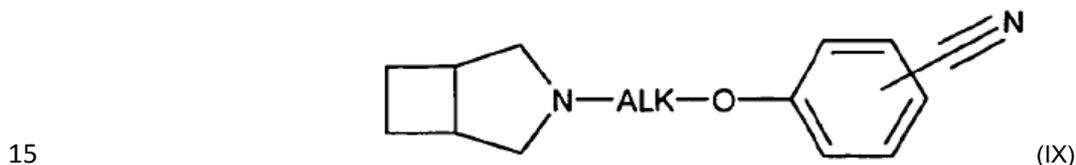
Además, los compuestos de fórmula (I/a), un caso particular de los compuestos de fórmula (I) donde W representa un grupo  $-\text{CONRR}'$ , también se pueden obtener por condensación de la amina  $\text{NHRR}'$ , teniendo R y R' el mismo significado que en la fórmula (I), utilizando los compuestos de fórmula (VIII):



10 donde el grupo ALK tiene el significado anteriormente definido y R'' representa un grupo alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) lineal o ramificado o un grupo bencilo,

preparándose los compuestos de fórmula (VIII) vía el ácido carboxílico (VI) o el cloruro de acilo (VII) correspondiente anteriormente citados.

Por último, los compuestos de fórmula (I/a) también se pueden obtener hidrolizando los compuestos de fórmula (IX):



15 donde el grupo ALK tiene el significado anteriormente definido.

El estudio farmacológico de los compuestos de fórmula (I) ha demostrado que éstos poseen propiedades procognitivas que facilitan los procesos de memorización y aprendizaje, propiedades que favorecen la vigilia, antisedantes, antihipnóticas y ansiolíticas.

20 A nivel neurológico, los compuestos según la invención pueden ser utilizados en el tratamiento de trastornos cognitivos relacionados con el envejecimiento cerebral o con enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Pick, demencias con cuerpos de Lewy, demencias frontales y subcorticales, demencias frontotemporales, demencias vasculares, la enfermedad de Huntington, esclerosis en placas, en tratamientos nuevos de los trastornos cognitivos relacionados con traumatismos craneales, pero también en el

25 tratamiento de trastornos del psicocomportamiento asociados a estas patologías, como trastornos del sueño, apatía y/o estados ansiosos-depresivos. Un objetivo particular son los trastornos del sueño asociados a la enfermedad de Alzheimer y de Parkinson, tales como hipersomnolencias diurnas. Además, los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar para el tratamiento de trastornos motores asociados a la enfermedad de Parkinson.

30 A nivel psiquiátrico, estos compuestos pueden resultar útiles en el tratamiento de los trastornos del humor, más particularmente en el tratamiento de estados ansiosos-depresivos, síndrome de Tourette, esquizofrenia y trastornos cognitivos asociados a la misma, dolor, así como en el tratamiento de trastornos del sueño, del ritmo vigilia-sueño y síndrome de hiperactividad con déficits de atención (ADHD). Entre los trastornos del sueño se pueden mencionar más particularmente narcolepsia y apnea del sueño. También está previsto el tratamiento de trastornos del sueño tales como las hipersomnias sobrevenidas durante el síndrome de apnea obstructiva del sueño o el síndrome de hiperactividad con

35 déficits de atención, así como las somnolencias diurnas.

La presente invención también tiene por objeto las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula (I) en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En las composiciones farmacéuticas según la invención, la fracción másica de principio activo (masa del principio activo con respecto a la masa total de la composición) oscila entre el 1 y el 50%.

Entre las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden citar más particularmente aquellas adecuadas para la administración vía oral, parenteral, nasal, percutánea o transcutánea, rectal, perlingual, ocular o respiratoria, en especial los comprimidos simples o grageas, comprimidos sublinguales, sobres, paquetes, cápsulas duras, comprimidos bucales, tabletas, supositorios, cremas, pomadas, geles dérmicos, ampollas bebibles o inyectables.

- 5 La posología varía en función del sexo, la edad y el peso del paciente, la vía de administración, la naturaleza de la indicación terapéutica o los tratamientos eventualmente asociados, y oscila entre 0,05 mg y 500 mg cada 24 horas para un tratamiento en 1 a 3 tomas diarias.

- 10 La asociación de un compuesto de fórmula (I) con L-dopa también forma parte integrante de la invención, más en particular la asociación de 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propoxi}benzamida, o una de sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables, con L-dopa. Este tipo de asociaciones se pueden utilizar en el tratamiento de los trastornos cognitivos y motores de la enfermedad de Parkinson.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención y no la limitan en modo alguno. Las estructuras de los compuestos descritos en los ejemplos se han determinado mediante las técnicas espectrofotométricas usuales (infrarrojo, RMN, espectrometría de masas, etc.

- 15 A título informativo, todos los compuestos indicados más abajo presentan una estereoquímica de tipo *meso*.

**Ejemplo 1, vía de síntesis A:  
Clorhidrato de 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propoxi}benzamida**

*Fase 1: 4-(3-cloropropoxi)benzamida*

- 20 Una mezcla formada por 0,004 mol de 4-hidroxibenzamida, 0,004 mol de 1-bromo-3-cloropropano y 0,006 mol de carbonato de cesio en 10 ml de acetonitrilo se calienta a reflujo durante 5 horas.

*Fase 2: 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propoxi}benzamida*

- 25 En el medio de reacción de la Fase 1 a temperatura ambiente se añaden 0,004 mol de (1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]heptano, cuya síntesis se describe en la publicación J. Med. Chem. 1967, 10, 621-623, y 0,002 mol de yoduro de sodio. A continuación se calienta de nuevo a reflujo durante 16 horas. El precipitado se filtra y se enjuaga con acetonitrilo. El filtrado se concentra en seco. El residuo se recoge en diclorometano. Esta solución se extrae con hidróxido sódico y después con agua antes secarla sobre sulfato de magnesio y concentrarla en seco. El residuo se purifica mediante técnica de cromatografía preparativa en fase Lichoprep RP-18.

*Espectro de masas: [M+H]<sup>+</sup> m/z teórico = 275,1760; m/z experimental = 275,1773*

*Fase 3: Clorhidrato de 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propoxi}-benzamida*

- 30 El producto obtenido en la Fase 2 se disuelve en 10 ml de etanol, añadiéndose 2 ml de éter clorhídrico 2N. El producto así obtenido se filtra, se enjuaga con etanol y se seca bajo vacío.

*Microanálisis elemental:*

	%C	%H	%N	%Cl
<i>Calculado</i>	61,83	7,46	9,01	11,41
<i>Hallado</i>	61,33	7,37	8,85	11,50

**Ejemplo 1, vía B:  
Clorhidrato de 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propoxi}benzamida**

- 35 *Fase 1: 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propoxi}benzonitrilo*

El procedimiento experimental es idéntico al de las Fases 1 y 2 del Ejemplo 1, vía de síntesis A, sustituyendo la 4-hidroxibenzamida por 4-hidroxibenzonitrilo en la Fase 1.

*Fase 2: Clorhidrato de 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propoxi}-benzamida*

- 40 El compuesto obtenido en la fase anterior (2,2 g) se disuelve en 90 ml de etanol y se calienta a reflujo en presencia de 5,1 g de KOH durante 18 horas. El medio se vierte en 90 ml de agua y después se concentra a medio volumen bajo vacío. El sólido obtenido se filtra, se enjuaga con éter isopropílico y después se seca. El clorhidrato se prepara de acuerdo con el procedimiento de la Fase 3 del Ejemplo 1, vía de síntesis A.

*Microanálisis elemental:*

	%C	%H	%N	%Cl
Calculado	61,83	7,46	9,01	11,41
Hallado	61,69	7,39	8,77	11,47

**Ejemplo 1, vía C:****Clorhidrato de 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propoxi}benzamida**5 **Fase 1:** 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propoxi}benzoato de metilo

El procedimiento experimental es idéntico al de las Fases 1 y 2 del Ejemplo 1, vía de síntesis A, sustituyendo la 4-hidroxibenzamida por 4-hidroxibenzoato de metilo en la Fase 1.

**Fase 2:** Ácido 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propoxi}benzoico

- 10 Una mezcla de 3,5 g del compuesto de la Fase 1, 12,7 ml de hidróxido sódico 2N y 8 ml de metanol se calienta a reflujo durante una hora. Al medio de reacción enfriado en baño de agua helada se añaden 12,7 ml de HCl 2N. El precipitado se lava con agua y se seca bajo vacío.

*Microanálisis elemental:*

	%C	%H	%N
Calculado	69,79	7,69	5,09
Hallado	69,67	7,73	5,44

**Fase 3:** Cloruro de 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propoxi}benzoilo, clorhidrato

- 15 Una mezcla de 1,8 g del producto descrito en la Fase 2 y 20 ml de cloruro de tionilo se calienta a reflujo durante 2 horas. El medio de reacción se concentra bajo vacío y se coevapora dos veces con tolueno. El residuo sólido se homogeneiza en éter etílico, se filtra y se seca bajo vacío.

**Fase 4:** Clorhidrato de 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propoxi}-benzamida

- 20 A una solución de 1 g del producto descrito en la Fase 3 en diclorometano a 0°C se añaden, gota a gota, 4 ml de metanol amoniacal 2N. A continuación, la mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y se lava con una disolución de hidróxido sódico 2N y después con agua. La fase orgánica se seca mediante sulfato de magnesio y se concentra. El aceite residual se disuelve en 10 ml de etanol, añadiéndose 2 ml de éter clorhídrico 2N. El producto así obtenido se filtra, se enjuaga con etanol y se seca bajo vacío.

*Microanálisis elemental:*

	%C	%H	%N	%Cl
Calculado	61,83	7,46	9,01	11,41
Hallado	61,57	7,40	8,71	11,53

**Ejemplo 2:** 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propoxi}benzamida

El procedimiento experimental repite las Fases 1 y 2 del Ejemplo 1, vía de síntesis A.

*Microanálisis elemental:*

	%C	%H	%N
Calculado	70,04	8,08	10,21
Hallado	69,24	7,58	9,76

25

**Ejemplo 3:** 4-{2-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]etoxi}benzamida

El procedimiento experimental es idéntico al de las Fases 1 y 2 del Ejemplo 1, vía de síntesis A, sustituyendo el 1-bromo-3-cloropropano por 1-bromo-2-cloroetano en la Fase 1.

*Microanálisis elemental:*

	%C	%H	%N
Calculado	69,21	7,74	10,76
Hallado	69,00	7,72	10,58

**Ejemplo 4: 4-{4-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]butoxi}benzamida**

El procedimiento experimental es idéntico al de las Fases 1 y 2 del Ejemplo 1, vía de síntesis A, sustituyendo el 1-bromo-3-cloropropano por 1-bromo-4-clorobutano en la Fase 1.

*Microanálisis elemental:*

	%C	%H	%N
Calculado	70,80	8,39	9,71
Hallado	69,18	8,28	9,37

**5 Ejemplo 5: N-(4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propoxi}fenil)-acetamida**

El procedimiento experimental es idéntico al de las Fases 1 y 2 del Ejemplo 1, vía de síntesis A, sustituyendo la 4-hidroxibenzamida por N-(4-hidroxifenil)acetamida en la Fase 1.

*Microanálisis elemental:*

	%C	%H	%N
Calculado	70,80	8,39	9,71
Hallado	70,54	8,35	10,22

**Ejemplo 6: N-(4-{2-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]etoxi}fenil)acetamida**

10 El procedimiento experimental es idéntico al del Ejemplo 3 sustituyendo la 4-hidroxibenzamida por N-(4-hidroxifenil)acetamida.

*Microanálisis elemental:*

	%C	%H	%N
Calculado	70,04	8,08	10,21
Hallado	69,44	7,96	9,96

**Ejemplo 7: N-(4-{4-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]butoxi}fenil)-acetamida**

15 El procedimiento experimental es idéntico al del Ejemplo 4 sustituyendo la 4-hidroxibenzamida por N-(4-hidroxifenil)acetamida.

*Microanálisis elemental:*

	%C	%H	%N
Calculado	71,49	8,67	9,26
Hallado	71,02	8,58	8,93

**Ejemplo 8: Clorhidrato de 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propoxi}-N,N-dimetilbenzamida**

El procedimiento experimental es idéntico al del Ejemplo 1, vía de síntesis A, sustituyendo la 4-hidroxibenzamida por 4-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida en la Fase 1.

20

*Microanálisis elemental:*

	%C	%H	%N	%Cl
Calculado	63,80	8,03	8,27	10,46
Hallado	63,29	7,95	8,19	10,50

**Ejemplo 9: Clorhidrato de 4-{2-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-2-il]etoxi}-N,N-dimetilbenzamida**

El procedimiento experimental es idéntico al del Ejemplo 3 sustituyendo la 4-hidroxibenzamida por 4-hidroxi-N,N-dimetilbenzamida. El compuesto así obtenido se salifica de acuerdo con el procedimiento de la Fase 3 del Ejemplo 1, vía de síntesis A.

25

*Microanálisis elemental:*

	%C	%H	%N	%Cl	%Cl
Calculado	62,86	7,76	8,62	10,91	10,91
Hallado	62,54	7,66	8,40	10,66	10,67

**Ejemplo 10: Clorhidrato de 4-{4-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]butoxi}-N,N-dimetilbenzamida**

5 El procedimiento experimental es idéntico al del Ejemplo 4 sustituyendo la 4-hidroxibenzamida por 4-hidroxi-*N,N*-dimetilbenzamida. Después se añaden 2 ml de ácido clorhídrico 2N al compuesto así obtenido en 10 ml de etanol. El producto obtenido se filtra, se enjuaga con éter etílico y después se seca bajo vacío.

*Microanálisis elemental:*

	%C	%H	%N	%Cl	%Cl
Calculado	64,67	8,28	7,94	10,05	
Hallado	64,39	7,76	7,94	10,62	

**Ejemplo 11: Clorhidrato de 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propoxi}-N,N-dietilbenzamida**

10 El procedimiento experimental es idéntico al del Ejemplo 1, vía de síntesis A, sustituyendo la 4-hidroxibenzamida por 4-hidroxi-*N,N*-dietilbenzamida en la Fase 1.

*Microanálisis elemental:*

	%C	%H	%N	%Cl	%Cl
Calculado	65,47	8,52	7,63	9,66	9,66
Hallado	64,66	8,25	7,59	10,56	10,13

**Ejemplo 12: Clorhidrato de 4-{2-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]etoxi}-N,N-dietilbenzamida**

15 El procedimiento experimental es idéntico al del Ejemplo 3 sustituyendo la 4-hidroxibenzamida por 4-hidroxi-*N,N*-dietilbenzamida. El compuesto así obtenido se salifica de acuerdo con el procedimiento de la Fase 3 del Ejemplo 1, vía de síntesis A.

*Microanálisis elemental:*

	%C	%H	%N	%Cl	%Cl
Calculado	64,67	8,28	7,94	10,05	
Hallado	64,57	7,91	8,03	9,65	

**Ejemplo 13: Clorhidrato de 4-{4-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]butoxi}-N,N-dietilbenzamida**

20 El procedimiento experimental es idéntico al del Ejemplo 4 sustituyendo la 4-hidroxibenzamida por 4-hidroxi-*N,N*-dietilbenzamida. Después se añaden 2 ml de ácido clorhídrico 2N al compuesto así obtenido en 10 ml de etanol. El producto obtenido se filtra, se enjuaga con éter etílico y después se seca bajo vacío.

*Microanálisis elemental:*

	%C	%H	%N	%Cl	%Cl
Calculado	66,21	8,73	7,35	9,31	
Hallado	67,41	8,34	7,67	12,01	

**Ejemplo 14: Clorhidrato de 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propoxi}-N-metilbenzamida**

El procedimiento experimental es idéntico al del Ejemplo 1, vía de síntesis A, sustituyendo la 4-hidroxibenzamida por 4-hidroxi-*N*-metilbenzamida en la Fase 1.

*Microanálisis elemental:*

	%C	%H	%N	%Cl	%Cl
Calculado	62,86	7,76	8,62	10,91	10,91
Hallado	62,57	7,68	8,61	11,10	10,99

**Ejemplo 15: 4-{2-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-2-il]etoxi}-N-metilbenzamida**

El procedimiento experimental es idéntico al del Ejemplo 3 sustituyendo la 4-hidroxibenzamida por 4-hidroxi-*N*-metilbenzamida.

*Microanálisis elemental:*

	%C	%H	%N
Calculado	70,04	8,08	10,21
Hallado	69,66	7,98	10,12

**5 Ejemplo 16: 4-{4-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]butoxi}-N-metilbenzamida**

El procedimiento experimental es idéntico al del Ejemplo 4 sustituyendo la 4-hidroxibenzamida por 4-hidroxi-*N*-metilbenzamida.

*Microanálisis elemental:*

	%C	%H	%N
Calculado	71,49	8,67	9,26
Hallado	70,99	8,47	8,40

**Ejemplo 17: Clorhidrato de N-(4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propoxi}fenil)-N-metilacetamida**

- 10 El procedimiento experimental es idéntico al del Ejemplo 1, vía de síntesis A, sustituyendo la 4-hidroxibenzamida por *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-metilacetamida en la Fase 1.

*Microanálisis elemental:*

	%C	%H	%N	%Cl	%Cl
Calculado	63,80	8,03	8,27	10,46	10,46
Hallado	64,07	7,97	7,88	10,16	10,30

**Ejemplo 18: Clorhidrato de N-(4-{2-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-2-il]etoxi}fenil)-N-metilacetamida**

- 15 El procedimiento experimental es idéntico al del Ejemplo 3 sustituyendo la 4-hidroxibenzamida por *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-metilacetamida. El compuesto así obtenido se salifica de acuerdo con el procedimiento de la Fase 3 del Ejemplo 1, vía de síntesis A.

*Microanálisis elemental:*

	%C	%H	%N	%Cl	%Cl
Calculado	62,86	7,76	8,62	10,91	10,91
Hallado	62,14	7,86	8,06	11,32	10,73

**Ejemplo 19: Clorhidrato de N-(4-{4-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]butoxi}fenil)-N-metilacetamida**

- 20 El procedimiento experimental es idéntico al del Ejemplo 13 sustituyendo la 4-hidroxi-*N,N*-dietilbenzamida por *N*-(4-hidroxifenil)-*N*-metilacetamida.

*Microanálisis elemental:*

	%C	%H	%N	%Cl	%Cl
Calculado	64,67	8,28	7,94	10,05	10,05
Hallado	64,25	7,79	7,89	10,47	10,14

**Ejemplo 20: N-(4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propoxi}fenil)-2-metoxiacetamida**

El procedimiento experimental es idéntico al de las Fases 1 y 2 del Ejemplo 1, vía de síntesis A, sustituyendo la 4-hidroxibenzamida por *N*-(4-hidroxifenil)-2-metoxiacetamida en la Fase 1.

*Microanálisis elemental:*

	%C	%H	%N
Calculado	67,90	8,23	8,80
Hallado	67,88	8,22	8,97

**Ejemplo 21: Clorhidrato de N-(4-{2-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]etoxi}-fenil)-2-metoxiacetamida**

El procedimiento experimental es idéntico al del Ejemplo 3 sustituyendo la 4-hidroxibenzamida por *N*-(4-hidroxifenil)-2-metoxiacetamida. Después se añaden 2 ml de ácido clorhídrico 2N al compuesto así obtenido en 10 ml de etanol. El producto obtenido se filtra, se enjuaga con éter etílico y después se seca bajo vacío.

*Microanálisis elemental:*

	%C	%H	%N	%Cl	%Cl
Calculado	59,91	7,39	8,22	10,40	10,40
Hallado	59,76	7,44	8,12	10,66	10,36

5

**Ejemplo 22: Clorhidrato de N-(4-{4-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]butoxi}fenil)-2-metoxiacetamida**

El procedimiento experimental es idéntico al del Ejemplo 13 sustituyendo la 4-hidroxi-*N,N*-diethylbenzamida por *N*-(4-hidroxifenil)-2-metoxiacetamida.

*Microanálisis elemental:*

	%C	%H	%N	%Cl	%Cl
Calculado	61,86	7,92	7,59	9,61	9,61
Hallado	61,61	7,83	7,42	9,80	9,41

**10 Ejemplo 23: Oxalato de 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propoxi}-benzamida**

El procedimiento experimental repite las Fases 1 y 2 del Ejemplo 1, vía de síntesis A. Después se añaden 0,32 g de ácido oxálico a 0,38 g del compuesto así obtenido en 6 ml de etanol. El producto obtenido se filtra, se enjuaga con éter etílico y después se seca bajo vacío.

*Microanálisis elemental:*

	%C	%H	%N
Calculado	59,33	6,64	7,69
Hallado	58,99	6,61	7,49

**15 Ejemplo 24: Citrato de 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propoxi}-benzamida**

Se disuelve un equivalente del compuesto del Ejemplo 1, vía de síntesis A, Fase 2, en presencia de 1,2 equivalentes de ácido cítrico monohidratado en agua para obtener el producto indicado en el título.

*Microanálisis elemental:*

	%C	%H	%N
Calculado	56,65	6,48	6,01
Hallado	56,49	6,60	5,99

## ESTUDIO FARMACOLÓGICO

**20 Ejemplo A: Dosis cerebrales de N<sup>+</sup>-metilhistamina en ratones NMRI**

Este estudio, realizado según el método de Taylor y Coll. (Biochem. Pharm., 1992, 44, 1261-1267), tiene por objeto evaluar la actividad *ex vivo* de los compuestos de la presente invención como antagonistas de los receptores histaminérgicos centrales de tipo H<sub>3</sub>. Esta actividad se revela mediante la medida, después de un tratamiento vía oral con los compuestos estudiados, de las tasas centrales de N<sup>+</sup>-metilhistamina, metabolito principal de la histamina. Un aumento en las concentraciones cerebrales de N<sup>+</sup>-metilhistamina indica un aumento de la renovación de la histamina por bloqueo de los receptores histaminérgicos centrales de tipo H<sub>3</sub>.

25

Se tratan ratones NMRI (18-20 g) vía oral con los compuestos de la presente invención o con su vehículo (20 ml/kg). Una hora después del tratamiento farmacológico, los animales son sacrificados y se les extirpa el cerebro, que se congela en nitrógeno líquido, se pesa y se homogeneiza en HClO<sub>4</sub> 0,1N a 4°C. Los homogenados se centrifugan (15.000g, 17 minutos, 4°C). Después se recuperan los sobrenadantes y se dividen en partes alícuotas. Las partes alícuotas se congelan en nitrógeno líquido y se guardan a -80°C hasta su análisis.

30

La determinación de las tasas cerebrales de N<sup>+</sup>-metilhistamina se lleva a cabo por electroforesis capilar. Las tasas tisulares de N<sup>+</sup>-metilhistamina se expresan en µg/g de cerebro recién extirpado. La comparación de las tasas cerebrales de N<sup>+</sup>-metilhistamina entre los animales tratados con el vehículo (controles) y los animales tratados con los compuestos

de la presente invención se realiza por análisis de varianza de un solo factor, seguido en caso necesario por un análisis complementario (prueba de Dunnett).

Los resultados demuestran que los compuestos de la presente invención, en una dosis de 3 mg/kg PO, son capaces de aumentar significativamente las concentraciones cerebrales endógenas de N<sup>T</sup>-metilhistamina. Los compuestos de los Ejemplos 1, 5, 8 y 17 aumentan en más de un 100% las concentraciones cerebrales de N<sup>T</sup>-metilhistamina.

#### **Ejemplo B: Registros del electroencefalograma en ratas Wistar despiertas**

Se implantan electrodos de forma crónica a unas ratas Wistar macho adultas en la superficie de la corteza frontal y parietal. Después se realizan registros del electroencefalograma (EEG) cortical de las ratas dispuestas en jaulas en una habitación con aislamiento acústico. Los compuestos y vehículos se administran vía intraperitoneal de forma aleatoria a las 10 horas los mismos días con un mínimo de 3 días entre las administraciones, lo que permite utilizar cada rata como su propio control. En períodos sucesivos de 30 minutos se determina la media de la potencia absoluta de las actividades lentas delta (1-4 Hz), que predominan durante el sueño lento y desaparecen durante la vigilia y el sueño paradójico. En 30 minutos, los valores altos y bajos de la potencia de las actividades lentas delta son signos de vigilia y sueño, respectivamente. Los resultados muestran que los compuestos de la presente invención aumentan la vigilia (disminución de las ondas delta) cortical en las ratas.

A modo de ejemplo, el compuesto del Ejemplo 1 administrado en una dosis de 3 mg/kg IP induce una disminución significativa de la potencia de las ondas lentas delta durante 120 minutos, signo de activación cortical y de vigilia.

#### **Ejemplo C: Interacción con barbital en ratas Wistar**

El objetivo de esta prueba es determinar las propiedades que favorecen la vigilia, antisedantes y/o antihipnóticas de los compuestos de la presente invención. Las ratas se disponen en jaulas individuales y reciben una inyección de barbital (170 mg/kg IP). A continuación se mide la duración del sueño durante 4 horas después de la inyección de barbital. Dicha duración se determina por la pérdida del reflejo de inversión. Los compuestos de la invención o sus vehículos se administran vía oral 30 minutos antes de la administración de barbital. Los resultados indican que los compuestos de la presente invención tienen potentes actividades que favorecen la vigilia, antisedantes y/o antihipnóticas.

Por ejemplo, en una dosis de 10 mg/kg PO, el compuesto del Ejemplo 1 disminuye la duración del sueño inducido por barbital en un -81%.

#### **Ejemplo D: Reconocimiento de objetos en ratas Sprague-Dawley**

La prueba de reconocimiento de objetos en ratas Sprague-Dawley (Behav. Brain Res., 1988, 31, 47-59) se basa en la actividad exploratoria espontánea del animal y presenta las características de la memoria episódica en el ser humano. Esta prueba de memoria, sensible al envejecimiento (Eur. J. Pharmacol., 1997, 325, 173-180) y a las disfunciones colinérgicas (Pharm. Biochem. Behav., 1996, 53(2), 277-283), se basa en la exploración diferencial de 2 objetos de forma bastante parecida, uno familiar y el otro nuevo. Antes de la prueba, los animales se habitúan al entorno (recinto sin el objeto). Durante una primera sesión, las ratas se disponen (3 minutos) en el recinto donde se encuentran 2 objetos idénticos y se mide la duración de exploración de cada objeto. Durante la segunda sesión (3 minutos), 24 horas después, uno de los dos objetos se sustituye por un objeto nuevo y se mide la duración de exploración de cada objeto. El criterio de evaluación consiste en la diferencia delta, expresada en segundos, de los tiempos de exploración del objeto nuevo y el objeto familiar durante la segunda sesión. Los animales de control, previamente tratados con el vehículo vía oral 60 minutos antes de cada sesión, exploran de forma idéntica el objeto familiar y el objeto nuevo, lo que indica un olvido del objeto ya presentado. Los animales tratados con un compuesto facilitador mnemocognitivo exploran de forma preferente el objeto nuevo, lo que indica un recuerdo del objeto ya presentado.

Por ejemplo, los resultados obtenidos con el Ejemplo 1 de la presente invención muestran una diferencia Delta del orden de 8 segundos con una dosis de 3 mg/kg PO, lo que indica que una dosis baja de los compuestos de la invención mejora la memorización de forma considerable.

#### **Ejemplo E: Reconocimiento social en ratas Wistar**

Descrita inicialmente en 1982 (J. Comp. Physiol., 1982, 96, 1000-1006), la prueba de reconocimiento social ha sido propuesta después por diferentes autores (Psychopharmacology, 1987, 91, 363-368); Psychopharmacology, 1989, 97, 262-268) para el estudio de los efectos mnemocognitivos de compuestos nuevos. Basada en la expresión natural de la memoria olfativa de la rata y su olvido natural, esta prueba permite apreciar la memorización mediante el reconocimiento de un joven congénere por una rata adulta. Una rata joven (21 días) tomada al azar se dispone en la jaula de alojamiento de una rata adulta durante 5 minutos. Mediante un dispositivo de vídeo, el investigador observa el comportamiento de reconocimiento social de la rata adulta y mide su duración global. Después, la rata joven se saca de la jaula de la rata adulta y se dispone en una jaula individual hasta la segunda presentación. La rata adulta recibe entonces el producto a ensayar vía intraperitoneal y, 2 horas más tarde, se pone de nuevo en presencia (5 minutos) de la rata joven. De nuevo se observa el comportamiento de reconocimiento social y se mide su duración. El criterio de

evaluación consiste en la diferencia (T2-T1), expresada en segundos, del tiempo de «reconocimiento» de los dos encuentros.

5 Los resultados obtenidos con el Ejemplo 1 muestran una diferencia (T2-T1) de 24 segundos y de 36 segundos con dosis de 1 y 3 mg/kg IP, respectivamente. Esto demuestra que una dosis baja de los compuestos de la invención aumenta la memorización de forma muy considerable.

**Ejemplo F: Prueba de suspensión caudal en ratones NMRI**

10 La prueba de suspensión caudal en ratones (Porsolt y col., Arch. Int. Pharmacodyn., 1987, 288, 11) permite detectar propiedades psicofarmacológicas de los compuestos. Se cuelgan ratones NMRI de un gancho por la cola con ayuda de un trozo de cinta adhesiva durante 6 minutos. El tiempo de inmovilidad se mide automáticamente con ayuda de captadores de movimientos. Los animales son tratados vía intraperitoneal con los compuestos de la invención o con sus vehículos 24 horas y 30 minutos antes de suspenderlos.

Los resultados muestran que el Ejemplo 1, administrado en una dosis de 10 mg/kg IP, induce un aumento del tiempo de inmovilidad de un 119%. Este resultado indica que los compuestos de la presente invención poseen propiedades ansiolíticas.

15 **Ejemplo G: Microdiálisis intracerebral en el cuerpo estriado de ratas despiertas**

La microdiálisis intracerebral en ratas despiertas permite evaluar la influencia de un compuesto en la liberación de neurotransmisores, como dopamina, en el espacio extracelular de las estructuras cerebrales pequeñas, en particular en el cuerpo estriado.

20 Esta técnica se realiza en dos etapas: una etapa de cirugía (implante estereotáxico de una cánula guía en el animal anestesiado) y una etapa de microdiálisis en el animal despierto (recogida de muestras de líquido cerebral extracelular).

25 Se anestesian ratas macho de la cepa Wistar (280-320 g) y se disponen en un aparato de esterotaxia. En el cuerpo estriado de los animales se implanta una cánula guía de acuerdo con las siguientes coordenadas estereotáxicas: anteroposterioridad -1 mm, lateralidad +2,8 mm, profundidad -3 mm con respecto al bregma, de acuerdo con el atlas de Paxinos y Watson (1996). Una semana después de la cirugía, se introduce una sonda de microdiálisis (CMA11, 4 mm de longitud, Phymep) en la cánula guía. Los animales se disponen en jaulas de experimentación y la entrada de la sonda se conecta a una bomba que lleva a cabo una perfusión continua del líquido cefalorraquídeo artificial (caudal 1 µl/min). Después de un período de estabilización de 2 horas comienza la recolección de los microdializados. Se recogen muestras en condiciones basales (4 muestras) y después de la administración intraperitoneal del compuesto (6 muestras después del tratamiento).

30 Después se evalúan las tasas extracelulares de dopamina de cada microdializado mediante una técnica de cromatografía líquida acoplada a una detección electroquímica. Los valores se expresan en valores medios ± EEM (error estándar de la media) con respecto a los valores basales (referencia 100%).

35 Los resultados muestran que el Ejemplo 1 de la presente invención es capaz de aumentar considerablemente las concentraciones cerebrales endógenas de dopamina en un +123% (con respecto a los valores basales) a una dosis de 10 mg/kg i.p.

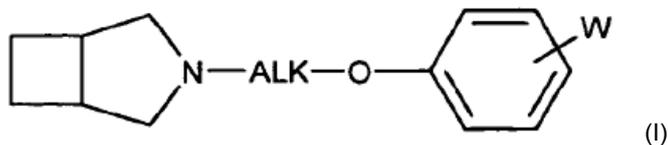
**Ejemplo H: Composiciones farmacéuticas**

Fórmula de preparación de 1.000 comprimidos con dosis de 100 mg:

Compuesto del Ejemplo 1	100 g
Hidroxipropilcelulosa	20 g
Polivinilpirrolidona	20 g
Almidón de trigo	150 g
Lactosa	900 g
Estearato de magnesio	30 g

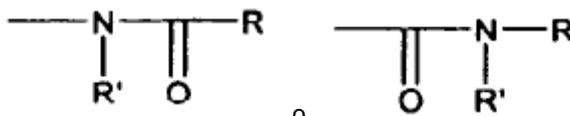
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



donde

- 5 ♦ ALK representa una cadena alquileo,



- ♦ W representa un grupo siendo R y R', independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado, eventualmente sustituido con uno o varios grupos seleccionados de entre halógeno, hidroxi y alcoxi, entendiéndose que:

- 10 – el término “alquileo” designa un grupo bivalente, lineal o ramificado, de 2 a 6 átomos de carbono,  
 – el término alcoxi designa un grupo alquilo-oxi cuya cadena alquilo, lineal o ramificada, contiene de 1 a 6 átomos de carbono,

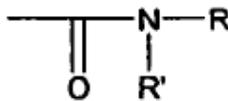
sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

- 15 2. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque el grupo W está situado en posición *para*.

3. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque ALK representa un grupo bivalente lineal de 2 a 4 átomos de carbono, sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

- 20 4. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque ALK representa un grupo propileno, sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

5. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque W representa un grupo



- 25 sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

6. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque W representa un grupo



- 30 sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

7. Compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque R y R' representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo, estando estos grupos eventualmente sustituidos con metoxi, sus enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

- 35 8. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizados porque W representa un grupo -CO-NH<sub>2</sub>, -CO-NH-CH<sub>3</sub>, -CO-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CO-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH-CO-CH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)-CO-CH<sub>3</sub> o -NH-CO-CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>, sus

enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

9. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, que son:

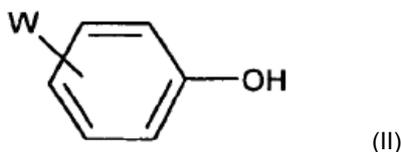
- 5
- 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propoxi}benzamida,
  - N-(4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propoxi}fenil)acetamida,
  - 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propoxi}-N,N-dimetilbenzamida,
  - N-(4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propoxi}fenil)-N-metil-acetamida,
- y sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables.

10. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, que son:

10

- clorhidrato de 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propoxi}benzamida,
- oxalato de 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propoxi}benzamida,
- citrato de 4-{3-[(1R,5S)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]propoxi}benzamida.

15 11. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque como producto de partida se utiliza un compuesto de fórmula (II):



donde W tiene el significado definido en la reivindicación 1,

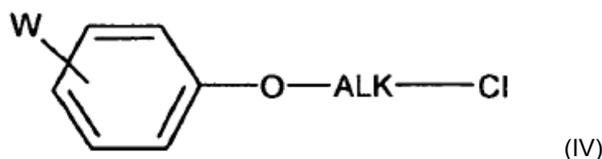
compuesto de fórmula (II) que se condensa en medio básico con un compuesto de fórmula (III):

20



donde ALK tiene el significado definido en la fórmula (I),

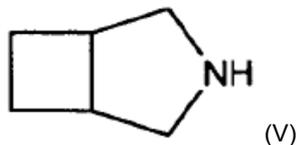
para obtener un compuesto de fórmula (IV):



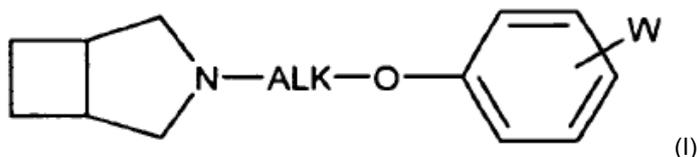
donde W y ALK tienen los significados anteriormente definidos,

25

que se condensa con el compuesto de fórmula (V):



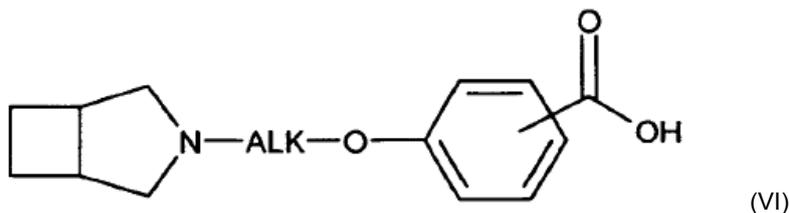
para obtener un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente:



30

el cual se puede purificar según técnicas clásicas de separación, que si así se desea se transforma en sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables y que eventualmente se separa en los isómeros ópticos de acuerdo con técnicas clásicas de separación.

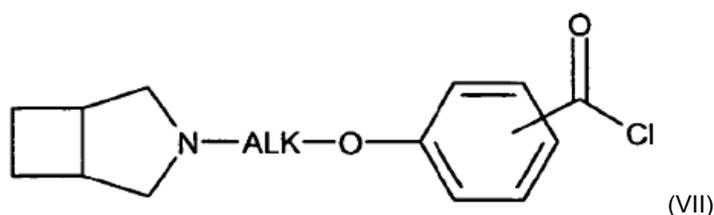
12. Compuestos de la siguiente fórmula (VI):



donde el grupo ALK tiene el significado definido en la reivindicación 1,

- 5 útiles como productos intermedios de síntesis de los compuestos de fórmula (I/a), un caso particular de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 donde W representa un grupo -CONRR', teniendo W, R y R' el significado definido en la reivindicación 1.

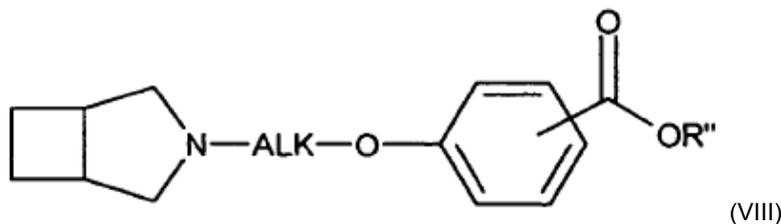
13. Compuestos de la siguiente fórmula (VII):



- 10 donde el grupo ALK tiene el significado definido en la reivindicación 1,

útiles como productos intermedios de síntesis de los compuestos de fórmula (I/a), un caso particular de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 donde W representa un grupo -CONRR', teniendo W, R y R' el significado definido en la reivindicación 1.

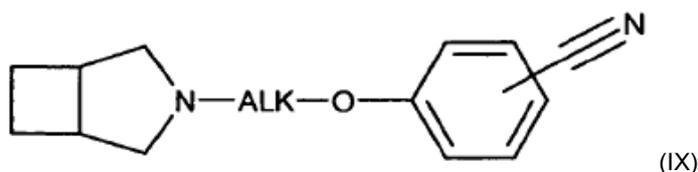
14. Compuestos de la siguiente fórmula (VIII):



- 15 donde el grupo ALK tiene el significado definido en la reivindicación 1 y R'' es un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado o un grupo bencilo,

- 20 útiles como productos intermedios de síntesis de los compuestos de fórmula (I/a), un caso particular de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 donde W representa un grupo -CONRR', teniendo W, R y R' el significado definido en la reivindicación 1.

15. Compuestos de la siguiente fórmula (IX):



donde el grupo ALK tiene el significado definido en la reivindicación 1,

- 25 útiles como productos intermedios de síntesis de los compuestos de fórmula (I/a), un caso particular de los compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1 donde W representa un grupo -CONRR', teniendo W, R y R' el significado definido en la reivindicación 1.

16. Composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una de sus sales de adición de un ácido o una base farmacéuticamente aceptables, en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

17. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 16 para su utilización en el tratamiento de trastornos cognitivos y del psicocomportamiento relacionados con el envejecimiento cerebral, las enfermedades neurodegenerativas o los traumatismos craneales.
- 5 18. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 17 para su utilización en el tratamiento de trastornos cognitivos y del psicocomportamiento relacionados con la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Pick, las demencias con cuerpos de Lewy, las demencias frontales y subcorticales, las demencias frontotemporales, las demencias vasculares, la enfermedad de Huntington y la esclerosis en placas.
- 10 19. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 17 para su utilización en el tratamiento de trastornos del psicocomportamiento tales como trastornos del sueño, apatía y/o estados ansiosos-depresivos.
20. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 19 para su utilización en el tratamiento de trastornos del sueño asociados a la enfermedad de Alzheimer y a la enfermedad de Parkinson.
- 15 21. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 16 para su utilización en el tratamiento de trastornos motores asociados a la enfermedad de Parkinson.
- 20 22. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 16 para su utilización en el tratamiento de trastornos del humor, estados ansiosos-depresivos, síndrome de Tourette, esquizofrenia y trastornos cognitivos asociados a la misma, dolor, así como en el tratamiento de trastornos del sueño, del ritmo vigilia-sueño y del síndrome de hiperactividad con déficit de atención.
23. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 22 para su utilización en el tratamiento de trastornos del sueño tales como narcolepsia, hipersomnias sobrevenidas durante el síndrome de apnea obstructiva del sueño o síndrome de hiperactividad con déficit de atención, así como las somnolencias diurnas.
24. Asociación de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 con L-dopa.
25. Asociación según la reivindicación 24 para su utilización en el tratamiento de trastornos cognitivos y motores de la enfermedad de Parkinson.