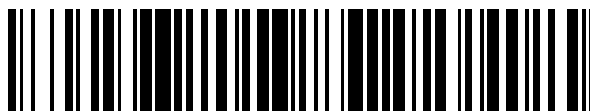


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 095**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61K 31/53** (2006.01)

**C07D 498/04** (2006.01)

**C07D 265/24** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2008** **E 08795126 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.10.2015** **EP 2187888**

54 Título: **Amidas bicíclicas para mejorar las respuestas sinápticas glutamatérgicas**

30 Prioridad:

**10.08.2007 US 964362 P**

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

**17.02.2016**

73 Titular/es:

**CORTEX PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)**  
**15241 BARRANCA PARKWAY**  
**IRVINE, CA 92718, US**

72 Inventor/es:

**MUELLER, RUDOLF y**  
**STREET, LESLIE**

74 Agente/Representante:

**VEIGA SERRANO, Mikel**

### Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 560 095 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

Amidas bicíclicas para mejorar las respuestas sinápticas glutamatérgicas

## 5 Sector de la técnica

La presente invención se refiere a compuestos, composiciones farmacéuticas que pueden utilizarse en la prevención y el tratamiento de la insuficiencia cerebral, incluyendo la mejora del funcionamiento de los receptores en las sinapsis de las redes cerebrales responsables de diversos comportamientos. Estas redes cerebrales están implicadas en funciones básicas tales como la respiración, a funciones más complejas como la memoria y la capacidad cognitiva. Los desequilibrios en las actividades neuronales entre las diferentes regiones cerebrales pueden conducir a varios trastornos, incluyendo los trastornos psiquiátricos y neurológicos, incluyendo la alteración de la memoria, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, el déficit de atención y los trastornos afectivos o del estado de ánimo, la depresión respiratoria, y a trastornos en los que está implicada una deficiencia de factores neurotróficos. En un aspecto particular, la invención se refiere a compuestos útiles para el tratamiento de dichas afecciones y a usos de estos compuestos en la fabricación de un medicamento para dicho tratamiento.

## Solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud de patente provisional con número de serie US60/964.362, presentada el 10 de agosto de 2007 de idéntico título.

## Estado de la técnica

La liberación de glutamato en las sinapsis en muchos sitios del prosencéfalo de mamíferos estimula dos clases de receptores de glutamato ionotrópicos postsinápticos. Estas clases se denominan por lo general receptores de AMPA y de ácido N-metil-D-aspartico (NMDA). Los receptores de AMPA median una corriente postsináptica excitatoria rápida independiente del voltaje (la CPSE rápida), mientras que los receptores de NMDA generan una corriente excitatoria lenta dependiente del voltaje. Los estudios llevados a cabo en cortes de hipocampo o de corteza, indican que la CPSE rápida mediada por los receptores de AMPA es generalmente, con mucho, el componente dominante en la mayoría de las sinapsis glutamatérgicas y la activación de los receptores de AMPA es generalmente un requisito esencial para la activación de los receptores de NMDA.

Los receptores de AMPA se expresan por todo el sistema nervioso central. Estos receptores se encuentran en altas concentraciones en las capas superficiales del neocórtex, en cada una de las principales zonas sinápticas del hipocampo y en el complejo estriatal, según se informó por Monaghan *et al.*, en *Brain Research* 324: 160-164 (1984). Los estudios en animales y humanos indican que estas estructuras organizan procesos perceptivo-motores complejos y proporcionan los sustratos para comportamientos de orden superior. Por tanto, los receptores de AMPA median la transmisión en las redes cerebrales responsables de una serie de actividades cognitivas. Además, los receptores de AMPA se expresan en las regiones cerebrales que regulan la actividad inspiratoria espontánea responsable del control de la respiración (Paarmann *et al.*, *Journal of Neurochemistry*, 74: 1335-1345 (2000).

Por las razones expuestas anteriormente, los fármacos que modulan y de este modo mejoran el funcionamiento de los receptores de AMPA podrían tener importantes beneficios para el rendimiento intelectual, así como para la inversión de la depresión respiratoria inducida por agentes farmacológicos tales como los opioides y los opiáceos u otros medios. Dichos fármacos también deberían facilitar la codificación de la memoria. Los estudios experimentales, tales como los presentados por Arai y Lynch, *Brain Research* 598: 173-184 (1992), indican que el aumento del tamaño de la respuesta o respuestas sinápticas mediadas por los receptores de AMPA mejora la inducción de la potenciación a largo plazo (PLP). La PLP es un incremento estable en la fuerza de los contactos sinápticos que sigue a la actividad fisiológica repetitiva de un tipo que se sabe que se produce en el cerebro durante el aprendizaje.

Los compuestos que mejoran el funcionamiento del subtipo AMPA de los receptores de glutamato facilitan la inducción de la PLP y la adquisición de tareas aprendidas como se mide mediante varios paradigmas. Véase, por ejemplo, Granger *et al.*, *Synapse* 15: 326-329 (1993); Staubli *et al.*, *PNAS* 91: 777-781 (1994); Arai *et al.*, *Brain Res.* 638: 343-346 (1994); Staubli *et al.*, *PNAS* 91: 11158-11162 (1994); Shors *et al.*, *Neurosci. Let.* 186: 153-156 (1995); Larson *et al.*, *J. Neurosci.* 15: 8023-8030 (1995); Granger *et al.*, *Synapse* 22: 332-337 (1996); Arai *et al.*, *JPET* 278: 627-638 (1996); Lynch *et al.*, *Internat. Clin. Psychopharm.* 11: 13-19 (1996); Lynch *et al.*, *Exp. Neurology* 145: 89-92 (1997); Ingvar *et al.*, *Exp. Neurology* 146: 553-559 (1997); Hampson, *et al.*, *J. Neurosci.* 18: 2748-2763 (1998); Porrino *et al.*, *PLoS Biol* 3 (9): 1-14 (2006) y Lynch y Rogers, Patente de los EE.UU. 5.747.492. Existe un conjunto de datos considerable que muestra que la PLP es el sustrato de la memoria. Por ejemplo, los compuestos que bloquean la PLP interfieren con la formación de la memoria en los animales y ciertos fármacos que alteran el aprendizaje en humanos antagonizan la estabilización de la PLP, como se informó por del Cerro y Lynch, *Neuroscience* 49: 1-6 (1992). El aprendizaje de una tarea sencilla induce la PLP en el hipocampo que obstruye la PLP generada por la estimulación de alta frecuencia (Whitlock *et al.*, *Science* 313: 1093-1097 (2006)) y un mecanismo que mantiene la PLP sustenta la memoria espacial (Pastalkova, *et al.*, *Science* 313: 1141-1144 (2006)). Es de gran importancia para el ámbito del aprendizaje el descubrimiento de que los tratamientos *in vivo* con un

modulador positivo de los receptores de glutamato de tipo AMPA restauran la estabilización de la PLP basal dendrítica en animales de mediana edad (Rex, *et al.*, *J. Neurophysiol.* 96: 677-685 (2006)).

Los fármacos que mejoran el funcionamiento de los receptores de AMPA pueden revertir efectivamente la depresión respiratoria inducida por opioides y barbitúricos sin revertir la respuesta analgésica (Ren *et al.*, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 174: 1384-1391 (2006). Por tanto, estos fármacos pueden ser útiles para prevenir o revertir la depresión respiratoria inducida por opioides y para aliviar otras formas de depresión respiratoria, incluyendo el uso de sedantes y la apnea del sueño. La transmisión sináptica excitatoria proporciona una vía principal por la que los factores neurotróficos aumentan dentro de regiones específicas del cerebro. Así, se ha descubierto que la función de potenciación de los receptores de AMPA por los moduladores aumenta los niveles de neurotrofinas, particularmente el factor neurotrófico derivado del cerebro o FNDC. Véase, por ejemplo, Lauterborn, *et al.*, *J. Neurosci.* 20: 8-21 (2000); Gall, *et al.*, Patente de los EE.UU. 6.030.968.; Lauterborn, *et al.*, *JPET* 307: 297-305 (2003) y Mackowiak, *et al.*, *Neuropharmacology* 43: 1-10 (2002). Otros estudios han relacionado los niveles de FNDC con varios trastornos neurológicos, tales como la enfermedad de Parkinson, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), el autismo, el síndrome de X frágil y el síndrome de Rett (RTT). Véase, por ejemplo, O'Neill, *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* 486: 163-174 (2004); Kent, *et al.*, *Mol. Psychiatry* 10: 939-943 (2005); Riiikonen, *et al.*, *J. Child Neurol.* 18: 693-697 (2003) y Chang, *et al.*, *Neuron* 49: 341-348 (2006). Por tanto, los potenciadores de los receptores de AMPA pueden ser útiles para el tratamiento de estas, así como de otras, enfermedades neurológicas que son resultado de un desequilibrio glutamatérgico o de un déficit de factores neurotróficos.

Se ha descrito un prototipo para un compuesto que facilita selectivamente el receptor de AMPA por Ito *et al.*, *J. Physiol.* 424: 533-543 (1990). Estos autores descubrieron que el fármaco nootrópico aniracetam (N-anisoi-2-pirrolidinona) aumenta las corrientes mediadas por los receptores de AMPA del cerebro expresados en oocitos de *Xenopus* sin afectar a las respuestas del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), el ácido kaínico (KA) o los receptores de NMDA. También se ha demostrado que la infusión de aniracetam en cortes de hipocampo aumenta sustancialmente el tamaño de los potenciales sinápticos rápidos sin alterar las propiedades de la membrana en reposo. Desde entonces se ha confirmado que el aniracetam mejora las respuestas sinápticas en varios sitios del hipocampo y que no tiene ningún efecto sobre los potenciales mediados por los receptores de NMDA (Staubli *et al.*, *Psychobiology* 18: 377-381 (1990) y Xiao *et al.*, *Hippocampus* 1: 373-380 (1991)).

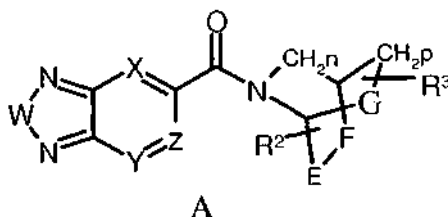
Se ha descubierto que el aniracetam tiene un comienzo de acción y un período de reposo farmacológico extremadamente rápidos y puede aplicarse repetidamente sin efectos duraderos aparentes, que son características deseables para los fármacos conductualmente relevantes. El aniracetam presenta, sin embargo, varias desventajas. No es probable que la administración periférica de aniracetam influya en los receptores cerebrales. El fármaco funciona solo a altas concentraciones (aprox. 1000  $\mu$ M.) y aproximadamente el 80% del fármaco se convierte en anisoi-GABA tras la administración periférica en humanos (Guenzi y Zanetti, *J. Chromatogr.* 530: 397-406 (1990)). Se ha descubierto que el metabolito, anisoi-GABA, tienen menos actividad que el aniracetam. Además de estos inconvenientes, el aniracetam tiene supuestos efectos sobre una plétora de otros neurotransmisores y dianas enzimáticas del cerebro, haciendo que sea incierto el mecanismo de cualquier efecto farmacológico terapéutico reivindicado. Véase, por ejemplo, Himori, *et al.*, *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 47: 219-225 (1994); Pizzi *et al.*, *J. Neurochem.* 61: 683-689 (1993); Nakamura y Shirane, *Eur. J. Pharmacol.* 380: 81-89 (1999); Spignoli y Pepeu, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 27: 491-495 (1987); Hall y Von Voigtlander, *Neuropharmacology* 26: 1573-1579 (1987) y Yoshimoto *et al.*, *J. Pharmacobiodyn.* 10: 730-735 (1987).

Se ha descrito una clase de compuestos receptores mejoradores de los receptores de AMPA que no muestra la baja potencia y la inestabilidad inherente características del aniracetam (Lynch y Rogers, Patente de los EE.UU. 5.747.492). Estos compuestos, denominados "Ampakinas"®, pueden ser benzamidas sustituidas, que incluyen, por ejemplo, la 6-(piperidin-1-ilcarbonil)quinoxalina (CX516; Ampale®). Normalmente, son químicamente más estables que el aniracetam y muestran una biodisponibilidad mejorada. El CX516 es activo en los ensayos con animales utilizados para detectar fármacos eficaces para el tratamiento de los trastornos de la memoria, de la esquizofrenia y de la depresión. En tres ensayos clínicos distintos, el CX516 mostró pruebas de eficacia en la mejora de diversas formas de memoria humana (Lynch *et al.*, *Internat. Clin. Psychopharm.* 11: 13-19 (1996); Lynch *et al.*, *Exp. Neurology* 145: 89-92 (1997); Ingvar *et al.*, *Exp. Neurology* 146: 553-559 (1997)).

Se ha descubierto que otra clase de Ampakinas, las benzoxazinas, tienen una actividad muy alta en modelos *in vitro* e *in vivo* para evaluar la probabilidad de producir una mejora de la capacidad cognitiva (Rogers y Lynch; Patente de los EE.UU. N.º 5.736.543. Las benzoxazinas sustituidas son análogos rígidos de benzamida con propiedades de modulación de receptores diferentes de la benzamida flexible, CX516.

Se ha descubierto que ciertos compuestos de 2,1,3-benzoxadiazol sustituido son significativamente y sorprendentemente más potentes en modelos animales de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), esquizofrenia y capacidad cognitiva que los compuestos anteriormente desvelados en US 2002/0055508 y US 2002/0099050. Esta nueva y novedosa clase de amidas bicíclicas (A), que se describen con mayor detalle en el presente documento, muestra una actividad significativa para la mejora de las respuestas sinápticas glutamatérgicas mediadas por el AMPA.

Los siguientes cinco documentos se refieren a compuestos que tienen la fórmula general A:



5 El documento US2002055508 A1 desvela compuestos de fórmula A donde p es 0 y G está ausente como mejoradores de los receptores de AMPA para el tratamiento de la esquizofrenia o del comportamiento esquizofreniforme.

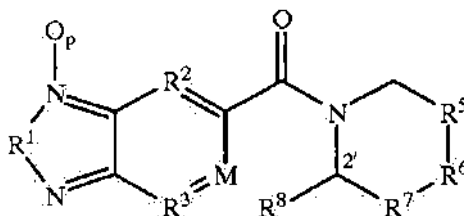
10 El documento WO9921422 desvela compuestos de fórmula A donde p es 0 como moduladores al alza de los receptores de AMPA para el tratamiento de la esquizofrenia y de trastornos psicóticos relacionados tales como la depresión y el trastorno cognitivo.

El documento US2002099050 desvela compuestos de fórmula A donde p es 0 que muestran propiedades de mejora de los receptores de AMPA, que se utilizan para tratar sujetos que padecen un funcionamiento nervioso o intelectual alterado debido al número de receptores de AMPA, para mejorar el rendimiento en tareas cognitivas y para mejorar la codificación de la memoria.

20 REGISTRO EN BASE DE DATOS [En línea] 25 junio de 2006 (25-06-2006), el documento XP002591764 recuperado del n.º de referencia de STN RN889315-82-6 desvela compuestos de fórmula A en los que W es CH=CH.

REGISTRO EN BASE DE DATOS [En línea] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, EE.UU.; 18 de diciembre de 2007 (18-12-2007), el documento XP002592000 recuperado del n.º de referencia de STN RN958588-26-6 desvela compuestos de fórmula A en los que W es S.

Por otra parte, el documento WO9835950 desvela compuestos de la siguiente fórmula:



30 en la que:

R<sup>1</sup> es oxígeno o azufre;

35 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en -N=, -CR= y -CX=; M es -N- o =CR<sup>4</sup>, en la que R<sup>4</sup> y R<sup>8</sup> son independientemente R o forman juntos un resto conector simple que une M al vértice 2' del anillo, seleccionándose el resto conector entre el grupo que consiste en un enlace simple, -CRR'-, -CR=CR'-, -C(O)-, -O-, S(O)y, -NR- y -N=; y R<sup>5</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en - (CRR')n-, -C(O)-, -CR=CR'-, -CR=CX-, -CRX-, -CXX'-, -S- v -O- v

R<sup>6</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en -(CRR')m-, -C(O)-, -CR=CR', -CRX-, -CXX'-, -S- y -O-; en la que

40 X y X' se seleccionan independientemente entre -Br, -Cl, -F, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR, -SR, -NRR', -C(O)R, -CO<sub>2</sub>R o -CONRR', donde dos grupos R o R' en grupos X individuales o separados pueden formar juntos un anillo;

45 R y R' se seleccionan independientemente entre (i) hidrógeno, (ii) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado, que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos funcionales seleccionadas entre halógeno, nitro, alcoxi, hidroxi, alquiltio, amino, ceto, aldehído, ácido carboxílico, éster carboxílico o amida carboxilica y donde dos de dichos grupos alquilo de un único carbono o de carbonos adyacentes pueden formar juntos un anillo, y (iii) arilo, que puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos funcionales seleccionadas entre halógeno, nitro, alcoxi, hidroxi, ariloxi, alquiltio, amino, ceto, aldehído, ácido carboxílico, éster carboxílico o amida carboxilica:

m y p son, independientemente, 0 o 1; y

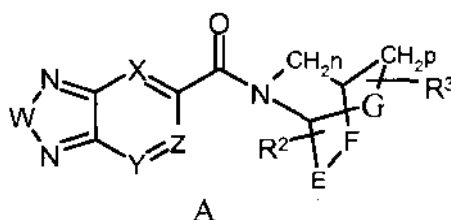
50 n e y son, independientemente, 0, 1 o 2.

Los subconjuntos preferidos de los compuestos del documento WO9835950 incluyen aquellos en los que  $p$  es 0,

aquellos en los que  $R^2$  y  $R^3$  son  $-CR=$  y M es  $=CR^4$ , en particular cuando  $R^4$  es hidrógeno y aquellos en los que  $R^1$  es oxígeno.

Además, el documento WO 2004/089416 desvela el uso de compuestos análogos del compuesto de fórmula A para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, la capacidad cognitiva alterada y la depresión.

Adicionalmente, el documento US2003153752 desvela pirrolopirimidinas y el uso de las mismas para tratar el cáncer y los trastornos hiperproliferativos, la artritis reumatoide, los trastornos del sistema inmunitario, los rechazos de trasplantes y los trastornos inflamatorios.



### Objeto de la invención

Por tanto, la presente invención, incluye, en un aspecto, un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura A y con las reivindicaciones dependientes relacionadas. Se ha descubierto que la administración de compuestos de esta clase mejora las respuestas sinápticas glutamatérgicas mediadas por el AMPA y mejora significativamente el comportamiento de los roedores en el ensayo de locomoción estimulada por d-anfetamina. Este ensayo conductual ha demostrado ser útil en la evaluación de la eficacia de fármacos neurolépticos para el tratamiento de la esquizofrenia y el TDAH. Los compuestos son significativamente y sorprendentemente más potentes que los compuestos descritos previamente en el aumento de las respuestas sinápticas glutamatérgicas *in vivo*. Esta actividad se traduce en compuestos farmacéuticos y su uso correspondiente en la fabricación de un medicamento para su uso en métodos de tratamiento, que utiliza concentraciones significativamente más bajas de los presentes compuestos en comparación con las composiciones de la técnica anterior. Además, los compuestos de la presente invención demuestran propiedades farmacocinéticas mejoradas en comparación con los compuestos descritos anteriormente y tienen una buena biodisponibilidad oral.

La capacidad de los compuestos de la invención de aumentar las respuestas mediadas por los receptores de AMPA hace que los compuestos sean útiles para una diversidad de finalidades. Estas incluyen la facilitación del aprendizaje de comportamientos dependientes de los receptores de glutamato, el tratamiento de afecciones en las que los receptores de AMPA, o las sinapsis que utilizan estos receptores, se reducen en número o en eficacia y la mejora de la actividad sináptica excitatoria con el fin de restaurar un desequilibrio entre las subregiones cerebrales o de aumentar los niveles de factores neurotróficos.

En otro aspecto, la invención incluye un uso de dichos compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un sujeto mamífero que padece una afección hipoglutamatérgica o una deficiencia en el número o la fuerza de las sinapsis excitatorias o en el número de receptores de AMPA, de manera que la memoria u otras funciones cognitivas están alteradas. Dichas afecciones también pueden causar un desequilibrio cortical/estriatal, que conduce a la esquizofrenia o al comportamiento esquizofreniforme.

En otro aspecto, la invención incluye un uso de los compuestos en la fabricación de un medicamento para reducir o inhibir la depresión respiratoria en un sujeto que tiene depresión respiratoria. En una realización de la invención, el sujeto es un ser humano. En otra realización, el sujeto es un mamífero. Se desvela un método para reducir o inhibir la depresión respiratoria que comprende administrar al sujeto una cantidad de un compuesto de la invención en combinación con un analgésico opioide; los ejemplos de dichos opiáceos incluyen, pero no se limitan a, alfentanilo y fentanilo.

En otro aspecto, la invención incluye un uso del compuesto reivindicado en la fabricación de un medicamento para reducir o inhibir los trastornos del sueño relacionados con la respiración o la apnea del sueño en un sujeto que tiene apnea del sueño. Se trata un sujeto con una cantidad eficaz de un compuesto como se muestra por la estructura I y se describe en la Sección II de la Descripción Detallada, a continuación, en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Otros objetos y características de la invención se harán más evidentes cuando se lea la siguiente descripción detallada de la invención junto con los dibujos que se acompañan.

### Descripción detallada de la invención

#### I. Definiciones

Los términos a continuación tienen los siguientes significados a menos que se indique lo contrario. Otros términos

que se usan para describir la presente invención tienen las mismas definiciones que los términos que se usan generalmente por los expertos en la materia.

El término "alquilo" se usa en el presente documento para referirse a un radical monovalente totalmente saturado que contiene carbono e hidrógeno y que puede ser una cadena lineal, ramificada o cíclica. Son ejemplos de grupos alquilo metilo, etilo, n-butilo, n-heptilo, isopropilo, 2-metilpropilo.

El término "cicloalquilo" se usa en el presente documento para referirse a un radical monovalente totalmente saturado que contiene hasta 8 carbonos e hidrógeno en un anillo. Son ejemplos de grupos cicloalquilo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

El término "bicicloalquilo" se usa en el presente documento para referirse a un radical monovalente totalmente saturado que contiene hasta 10 carbonos e hidrógeno en un anillo bicíclico. Son ejemplos de grupos bicicloalquilo biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[2.2.1]heptilo y biciclo[2.2.3]nonilo y biciclo[3.2.1]octilo.

El término "azabicycloalquilo" se usa en el presente documento para referirse a un radical monovalente totalmente saturado que contiene hasta 10 carbonos e hidrógeno y 1 átomo de nitrógeno en un anillo bicíclico. Los ejemplos de grupos azabicycloalquilo incluyen 1-azabicyclo[2.2.2]octilo, 2-azabicyclo[2.2.2]octilo, 1-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptilo y 1-azabicyclo[3.2.1]octilo.

El término "alqueno" se usa en el presente documento para referirse a un radical monovalente que contiene carbono e hidrógeno que contiene uno o dos sitios de insaturación y que puede ser una cadena lineal, ramificada o cíclica. Son ejemplos de grupos alqueno etenilo, n-butenilo, n-heptenilo, isopropenilo, ciclopentenilo, ciclopenteniletilo y ciclohexenilo. "Alquino" se refiere a un radical monovalente que contiene carbono e hidrógeno como se ha descrito anteriormente que contiene al menos un triple enlace.

La expresión "alquilo sustituido" se refiere al alquilo como se acaba de describir que incluye uno o más grupos funcionales tales como alquilo inferior que contiene 1-6 átomos de carbono, arilo, arilo sustituido, acilo, halógeno (es decir, haloalquilos, por ejemplo, CF<sub>3</sub>), amido, tioamido ciano, nitro, alquino, azido, hidroxilo, alcoxi, alcoxialquilo, amino, alquil y dialquilamino, acilamino, aciloxi, ariloxi, ariloxialquilo, carboxialquilo, carboxamido, tio, tioéteres, hidrocarburos cíclicos tanto saturados como insaturados, heterociclos y similares.

El término "arilo" se refiere a un radical aromático monovalente sustituido o sin sustituir que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo). Otros ejemplos incluyen grupos de anillo aromático heterocíclico que tienen uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo, tales como oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridazinilo, pirimidilo, benzofurilo, benzotienilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, imidazolilo, furilo, pirrolilo, piridilo, tienilo e indolilo.

El término "sustituido" como se usa en la expresión "arilo sustituido, aromático sustituido, heteroarilo sustituido o heteroaromático sustituido" en el presente documento significa que pueden estar presentes uno o más sustituyentes, estando dichos sustituyentes seleccionados entre átomos y grupos, que cuando están presentes no impiden que el compuesto funcione como un potenciador de la función de los receptores de AMPA. Los ejemplos de sustituyentes que pueden estar presentes en un grupo aromático o heteroaromático sustituido incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), acilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, heteroarilo, arilo sustituido y heteroarilo, halógeno, ciano, nitro, amido (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), tioamido (opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), azido, alquino, haloalquilos (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (por ejemplo, CF<sub>3</sub>), hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), alcoxialquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), amino, alquil- y dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), acilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), aciloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), ariloxi, ariloxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), carboxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), carboxamido, tio, tioéteres(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), hidrocarburos cíclicos (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) tanto saturados como insaturados, heterociclos (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) y similares. Debe indicarse que cada uno de los sustituyentes desvelados en el presente documento pueden estar así mismo sustituidos.

"Heterociclo" o "heterocíclico" se refieren a un anillo carbocíclico en el que uno o más átomos de carbono se han reemplazado por uno o más heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, piperidina, pirrolidina, morfina, tiomorfina, piperazina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, 2-pirrolidinona, δ-valerolactama, δ-valerolactona y 2-cetopiperazina.

La expresión "heterociclo sustituido" se refiere a un heterociclo como se acaba de describir que contiene o está sustituido con uno o más grupos funcionales (como se describen por lo demás en el presente documento) tales como alquilo inferior, acilo, arilo, ciano, halógeno, amido, tioamido, azido, hidroxilo, alcoxi, alcoxialquilo, amino, alquil y dialquilamino, acilamino, aciloxi, ariloxi, ariloxialquilo, carboxialquilo, carboxamido, tio, tioéteres, hidrocarburos cíclicos tanto saturados como insaturados, heterociclos y similares, como se describen por lo demás en el presente documento.

El término "compuesto" se usa en el presente documento para referirse a cualquier compuesto químico específico desvelado en el presente documento. En su uso en el contexto, el término se refiere generalmente a un único

compuesto estable, pero en ciertos casos también puede referirse a los estereoisómeros y/o los isómeros ópticos (incluyendo los compuestos enantiopuros, los compuestos enantioméricamente enriquecidos y las mezclas racémicas) de los compuestos desvelados.

- 5 La expresión "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto de fórmula I seleccionado que se usa en el contexto de su uso pretendido para efectuar un resultado pretendido, por ejemplo, para mejorar la respuesta sináptica glutamatérgica mediante el aumento de la actividad de los receptores de AMPA. La cantidad precisa utilizada variará dependiendo del compuesto particular seleccionado y de su uso pretendido, de la edad y el peso del sujeto, de la vía de administración, etc., pero puede determinarse fácilmente mediante experimentación sistemática.
- 10 En el caso del tratamiento de una afección o patología, una cantidad eficaz es la cantidad que se utiliza para tratar eficazmente la afección o patología particular.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo o excipiente que no es inaceptablemente tóxico para el sujeto al que se le administra. Los excipientes farmacéuticamente aceptables se describen en detalle por E. W. Martin, en *"Remington's Pharmaceutical Sciences"*. Una "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto de amina, tal como las incluidas en la presente invención, es una sal de amonio que tiene como contraión un anión inorgánico tal como cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, sulfito, nitrato, nitrito, fosfato y similares, o un anión orgánico tal como acetato, malonato, piruvato, propionato, fumarato, cinamato, tosilato y similares.

20 El término "paciente" o "sujeto" se usa en toda la memoria para describir un animal, generalmente un animal mamífero, incluyendo un ser humano, al que se proporciona el tratamiento o uso con los compuestos o composiciones de acuerdo con la presente invención. Para el tratamiento o uso con/o de las afecciones o patologías que son específicas de un animal específico (especialmente, por ejemplo, un sujeto o paciente humano), el término paciente o sujeto se refiere a ese animal en particular.

La expresión "problemas sensitivomotores" se usa para describir un problema que surge en un paciente o sujeto por la incapacidad para integrar la información externa derivada de los cinco sentidos conocidos de manera que se dirijan las respuestas físicas apropiadas que implican movimiento y acción.

30 La expresión "tarea cognitiva" o "función cognitiva" se usa para describir un esfuerzo o un proceso de un paciente o sujeto que implica pensamiento o conocimiento. Las diversas funciones de las cortezas de asociación de los lóbulos parietal, temporal y frontal, que representan aproximadamente el 75% de todo el tejido cerebral humano, son responsables de gran parte del procesamiento de la información que ocurre entre la entrada sensorial y la salida motora. Las diversas funciones de las cortezas de asociación se denominan a menudo capacidad cognitiva, lo que significa, literalmente, el proceso por el cual llegamos a conocer el mundo. Hacer caso selectivamente de un estímulo particular, reconocer e identificar estas características de estímulos relevantes y planificar y experimentar la respuesta son algunos de las capacidades o los procesos mediados por el cerebro humano que están relacionados con la capacidad cognitiva.

40 La expresión "red cerebral" se usa para describir diferentes regiones anatómicas del cerebro que se comunican entre sí a través de la actividad sináptica de las células neuronales.

45 La expresión "receptor de AMPA" se refiere a un agregado de proteínas que se encuentra en algunas membranas, que permite a los iones positivos cruzar la membrana en respuesta a la unión de glutamato o de AMPA (ácido DL- $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico), pero no de NMDA.

La expresión "sinapsis excitatoria" se usa para describir una unión célula-célula en la que la liberación de un mensajero químico por una célula causa la despolarización de la membrana externa de la otra célula. Una sinapsis excitatoria describe una neurona postsináptica que tiene un potencial de inversión que es más positivo que el potencial umbral y, en consecuencia, en una sinapsis de este tipo, un neurotransmisor aumenta la probabilidad de que se obtenga como resultado un potencial postsináptico excitatorio (una neurona se excitará produciendo un potencial de acción). Los potenciales de inversión y los potenciales de umbral determinan la excitación y la inhibición postsinápticas. Si el potencial de inversión para un potencial postsináptico ("PPS") es más positivo que el umbral de potencial de acción, el efecto de un transmisor es excitatorio y produce un potencial postsináptico excitatorio ("PPSE") y el disparo de un potencial de acción por la neurona. Si el potencial de inversión para un potencial postsináptico es más negativo que el umbral de potencial de acción, el transmisor es inhibitorio y puede generar potenciales postsinápticos inhibidores (PPSI), reduciendo así la probabilidad de que una sinapsis dispare un potencial de acción. La regla general para la acción postsináptica es: si el potencial de inversión es más positivo que el umbral, da como resultado excitación; la inhibición se produce si el potencial de inversión es más negativo que el umbral. Véase, por ejemplo, el Capítulo 7 de *NEUROSCIENCE*, editado por Dale Purves, Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA 1997.

65 La expresión "tarea motora" se usa para describir un esfuerzo realizado por un paciente o sujeto que implica movimiento o acción.

La expresión "tarea perceptiva" se usa para describir un acto, de un paciente o sujeto, de dedicación de atención a estímulos sensoriales.

La expresión "respuesta sináptica" se usa para describir las reacciones biofísicas de una célula como consecuencia de la liberación de mensajeros químicos por otra célula con la que está en estrecho contacto.

La expresión "afección hipoglutamatérgica" se usa para describir un estado o una afección en los que la transmisión mediada por el glutamato (o aminoácidos excitatorios relacionados) se reduce por debajo de los niveles normales. La transmisión consiste en la liberación de glutamato, la unión a receptores postsinápticos y la apertura de canales constitutivos de los receptores. El punto final de la afección hipoglutamatérgica es la corriente postsináptica excitatoria reducida. Puede surgir de cualquiera de las tres fases de la transmisión mencionadas anteriormente. Las afecciones o patologías que se consideran afecciones hipoglutamatérgicas y que pueden tratarse usando los compuestos, las composiciones y los usos de los mismos de acuerdo con la presente invención incluyen, por ejemplo, la pérdida de memoria, la demencia, la depresión, los trastornos de la atención, la disfunción sexual, los trastornos del movimiento, incluyendo la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia o el comportamiento esquizofreniforme, los trastornos del aprendizaje y la memoria, incluyendo los trastornos que son resultado del envejecimiento, el traumatismo, el ictus y los trastornos neurodegenerativos, tales como los asociados con estados inducidos por fármacos, los agentes neurotóxicos, la enfermedad de Alzheimer y el envejecimiento, la depresión respiratoria y la apnea del sueño. Estas afecciones se reconocen y se diagnostican fácilmente por los expertos habituales en la materia.

La expresión "desequilibrio cortico-estriatal" se usa para describir un estado en el que el equilibrio de las actividades neuronales en la corteza interconectada y el complejo estriatal subyacente se desvía del que se encuentra normalmente. La "actividad" puede evaluarse mediante el registro eléctrico o técnicas de biología molecular. El desequilibrio puede establecerse mediante la aplicación de estas mediciones a las dos estructuras o mediante criterios funcionales (conductuales o fisiológicos).

La expresión "trastorno afectivo" o "trastorno del estado de ánimo" describe la afección en la que la tristeza o la euforia son demasiado intensas y continúan más allá del efecto esperado de un acontecimiento vital estresante o surgen endógenamente. Como se usa en el presente documento, la expresión "trastorno afectivo" abarca todos los tipos de trastornos del estado de ánimo como se describen, por ejemplo, en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, cuarta edición (DSM IV), páginas 317-391.

El término "esquizofrenia" se usa para describir una afección que es un tipo común de psicosis, caracterizada por un trastorno de los procesos de pensamiento, tal como delirios y alucinaciones, y un retraimiento considerable del interés del individuo por otras personas y por el mundo exterior, y la inversión del mismo en sí mismo o en sí misma. Ahora, la esquizofrenia se considera un grupo de trastornos mentales más que una sola entidad, y se hace distinción entre esquizofrenias reactiva y de proceso. Como se usa en el presente documento, el término esquizofrenia o "esquizofreniforme" abarca todos los tipos de esquizofrenia, incluyendo la esquizofrenia ambulatoria, la esquizofrenia catatónica, la esquizofrenia hebefrénica, la esquizofrenia latente, la esquizofrenia de proceso, la esquizofrenia pseudoneurótica, la esquizofrenia reactiva, la esquizofrenia simple y los trastornos psicóticos relacionados que son similares a la esquizofrenia, pero que no se diagnostican necesariamente como esquizofrenia en sí. La esquizofrenia y otros trastornos psicóticos pueden diagnosticarse mediante directrices establecidas en, por ejemplo, el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, cuarta edición (DSM IV) Secciones 293.81, 293.82, 295.10, 295.20, 295.30, 295.40, 295.60, 295.70, 295.90, 297.1, 297.3, 298.8.

La expresión "función cerebral" se usa para describir las tareas combinadas de percibir, integrar, filtrar y responder a los estímulos externos y los procesos motivacionales internos.

El término "alterado" se usa para describir una función que trabaja a un nivel que es menor de lo normal. Las funciones alteradas pueden verse afectadas significativamente de manera que una función apenas se realiza, es prácticamente inexistente o trabaja de una manera que es significativamente menor de lo normal. Las funciones alteradas también pueden ser subóptimas. La alteración de la función variará en gravedad de un paciente a otro y según la afección que se trata.

La expresión "depresión respiratoria" como se usa en el presente documento, se refiere a una diversidad de afecciones caracterizadas por la disminución de la frecuencia respiratoria y de la actividad inspiratoria espontánea a las neuronas motoras craneales y espinales. Específicamente, la depresión respiratoria se refiere a afecciones en las que la red neuronal medular asociada a la actividad generadora del ritmo respiratorio no responde a la acumulación de los niveles de PCO<sub>2</sub> (o la disminución de los niveles de PO<sub>2</sub>) en sangre y, posteriormente, infra-estimula las motoneuronas que controlan la musculatura pulmonar.

La expresión "apnea del sueño", como se usa en el presente documento se refiere a los trastornos del sueño relacionados con la respiración de los que hay dos tipos: centrales y obstructivos. La apnea del sueño central se define como una afección neurológica que causa el cese de todo esfuerzo respiratorio durante el sueño, por lo general con disminuciones de la saturación de oxígeno en sangre, si el centro del tronco cerebral que controla la

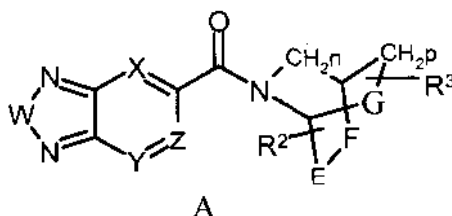


respiración se apaga no existe esfuerzo respiratorio ni respiración. La persona se despierta de su sueño mediante un reflejo de respiración automática, por lo que puede acabar consiguiendo dormir muy poco. La apnea obstructiva del sueño se caracteriza por pausas repetitivas en la respiración durante el sueño debido a la obstrucción y/o colapso de la vía aérea superior y está seguida de un despertar para respirar. El esfuerzo respiratorio continúa durante los episodios de apnea.

El término "profármaco" tal como se usa en el presente documento, se refiere a un derivado metabólicamente lábil que es farmacológicamente inactivo en la forma parental, pero que se metaboliza rápidamente en el plasma humano o animal en una forma farmacológicamente activa. Los ejemplos de profármacos como se usan en el presente documento incluyen, pero de ninguna manera se limitan a, derivados de éster de restos que contienen hidroxilo, dichos ésteres incluyen, pero no se limitan a, los formados a partir de aminoácidos naturales o no naturales sustituidos o sin sustituir.

## II. Compuestos de la presente invención

La presente invención se refiere a compuestos que tienen la propiedad de mejorar la función de los receptores de AMPA. Estos incluyen los compuestos que tienen la estructura A, a continuación:



en la que:

W es oxígeno,

X, Y y Z se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en -N o -CR,

en la que:

R es H, -Br, -Cl, -F, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, -NR<sup>1</sup><sub>2</sub>, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado, que puede estar sin sustituir o sustituido,

en la que:

R<sup>1</sup> es H, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado, que puede estar sin sustituir o sustituido,

n = 0-5 (de manera que están presentes de 0 a 5 grupos metileno)

m = 0-5 (de manera que están presentes de 0 a 5 grupos metileno)

p = 1-5 (de manera que están presentes de 1 a 5 grupos metileno)

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre H, un halógeno (preferentemente F), -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, -NR<sup>1</sup><sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OH, C=O, un -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado, que puede estar sin sustituir o sustituido, un -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado, que puede estar sin sustituir o sustituido, un -alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado, que puede estar sin sustituir o sustituido, un -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> que puede estar sin sustituir o sustituido, un arilo que puede estar sin sustituir o sustituido, un heterociclo que puede estar sin sustituir o sustituido, un carboxialquilo que puede estar sin sustituir o sustituido, un carboxiarilo que puede estar sin sustituir o sustituido, un carboxiheteroarilo que puede estar sin sustituir o sustituido, un sulfonilalquilo que puede estar sin sustituir o sustituido, un sulfonilarilo que puede estar sin sustituir o sustituido o un sulfonilheteroarilo que puede estar sin sustituir o sustituido,

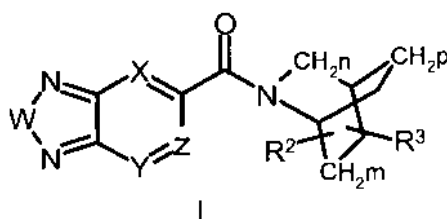
E y F se seleccionan cada uno independientemente entre CH<sub>2</sub>m, CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, A, CH<sub>2</sub>A, CR<sup>2</sup>=CR<sup>3</sup> o están ausentes, con la condición de que E y F no estén los dos ausentes;

G es CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, A, CH<sub>2</sub>A, CR<sup>2</sup>=CR<sup>3</sup>, CH<sub>2</sub>C=O, CH<sub>2</sub>CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, o está ausente,

A es O, S, SO, SO<sub>2</sub>, C=O o CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>;

o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención se refiere, en otro aspecto, a compuestos que tienen la propiedad de mejorar la función de los receptores de AMPA. Estos incluyen compuestos que tienen la estructura I, a continuación:



en la que:

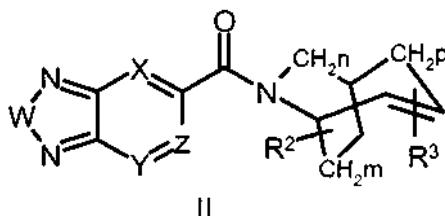
- 5 W es oxígeno,  
X, Y y Z se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en -N o -CR,  
en la que:

- 10 R es H, -Br, -Cl, -F, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, -NR<sup>1</sup><sub>2</sub>, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado, que puede estar sin sustituir o sustituido,

en la que:

- 15 R<sup>1</sup> es H, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado, que puede estar sin sustituir o sustituido,  
n = 0-5 (de manera que están presentes de 0 a 5 grupos metileno)  
m = 0-5 (de manera que están presentes de 0 a 5 grupos metileno)  
p = 1-5 (de manera que están presentes de 1 a 5 grupos metileno)  
R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre H, un halógeno (preferentemente F), -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, -NR<sup>1</sup><sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OH, C=O, un -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado, que puede estar sin sustituir o sustituido, un -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado, que puede estar sin sustituir o sustituido, un -alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado, que puede estar sin sustituir o sustituido, un -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> que puede estar sin sustituir o sustituido, un arilo que puede estar sin sustituir o sustituido, un heterociclo que puede estar sin sustituir o sustituido, un carboxialquilo que puede estar sin sustituir o sustituido, un carboxiarilo que puede estar sin sustituir o sustituido, un carboxiheteroarilo que puede estar sin sustituir o sustituido, un sulfonilalquilo que puede estar sin sustituir o sustituido, un sulfonarilo que puede estar sin sustituir o sustituido o un sulfonilheteroarilo que puede estar sin sustituir o sustituido, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptables de los mismos.

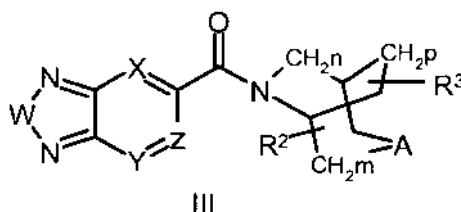
El anillo azabíciclico también puede ser un anillo azabíciclico insaturado como se representa por la estructura II:



en la que:

- 35 W, X, Y y Z son como se han definido para la estructura I, anteriormente  
n = 0-5 (de manera que están presentes de 0 a 5 grupos metileno)  
m = 0-5 (de manera que están presentes de 0 a 5 grupos metileno)  
p = 1-4 (de manera que están presentes de 1 a 4 grupos metileno)  
y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido para la estructura I, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo.

El anillo azabíciclico también puede representarse por la estructura III:



45 en la que:

W, X, Y y Z son como se han definido para la estructura I, anteriormente

A es O, S, SO, SO<sub>2</sub>, C=O o CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>;

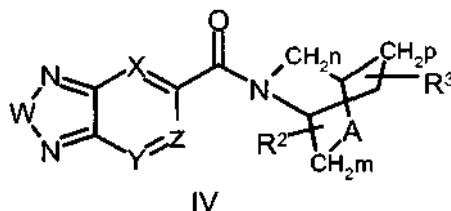
n = 0-5 (de manera que están presentes de 0 a 5 grupos metileno)

m = 1-5 (de manera que están presentes de 0 a 5 grupos metileno)

5 p = 1-5 (de manera que están presentes de 1 a 5 grupos metileno)

y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido para la estructura I, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo.

En un aspecto adicional de la presente invención, el anillo azabíclico incluye compuestos de estructura IV:



en la que:

15 W, X, Y y Z son como se han definido para la estructura I, anteriormente

A es O, S, SO, SO<sub>2</sub>, C=O o CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>;

n = 1-5 (de manera que están presentes de 1 a 5 grupos metileno)

m = 1-5 (de manera que están presentes de 1 a 5 grupos metileno)

20 p = 1-5 (de manera que están presentes de 1 a 5 grupos metileno)

y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido para la estructura I, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona compuestos de Fórmulas A y I-IV seleccionados entre:

- 25 8-Azabicyclo[3.2.1]oct-8-il([2,1,3]-benzoxadiazol-5-il)metanona  
 8-([2,1,3]-Benzoxadiazol-5-ilcarbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona  
 [2,1,3]-Benzoxadiazol-5-il(3,3-difluoro-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)metanona  
 [2,1,3]-Benzoxadiazol-5-il(3-fluoro-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-8-il)metanona  
 30 *endo*-[2,1,3]-Benzoxadiazol-5-il(3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)metanona  
*exo*-[2,1,3]-Benzoxadiazol-5-il(3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)metanona  
 2-Azabicyclo[2.2.1]hept-2-il([2,1,3]-benzoxadiazol-5-il)metanona  
 1-Azabicyclo[2.2.1]hept-1-il([2,1,3]-benzoxadiazol-5-il)metanona  
 2-Azabicyclo[2.2.2]oct-2-il([2,1,3]-benzoxadiazol-5-il)metanona  
 [2,1,3]-Benzoxadiazol-5-il(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)metanona  
 35 2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il([2,1,3]-benzoxadiazol-5-il)metanona  
 [2,1,3]-Benzoxadiazol-5-il(5,6-dicloro-2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metanona  
*R*-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il([2,1,3]-benzoxadiazol-5-il)metanona  
*S*-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il([2,1,3]-benzoxadiazol-5-il)metanona

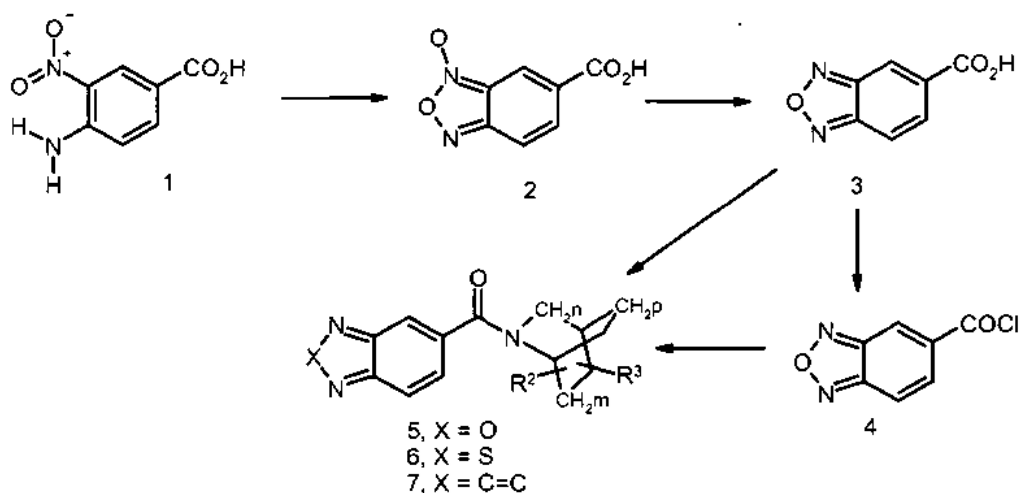
### 40 III. Síntesis

Las síntesis de los compuestos de la invención, se realizan preferentemente por el siguiente esquema. También pueden usarse síntesis alternativas por analogía que se basan en metodología que existe en la técnica. Cada compuesto puede hacerse usando la síntesis descrita siguiendo la química propuesta como se presenta en el presente documento o haciendo modificaciones menores en la química de síntesis que se basa en métodos bien conocidos disponibles en la técnica. El enfoque a la síntesis es bastante fácil y puede modificarse fácilmente dentro del alcance de los presentes contenidos.

Se sintetiza cloruro de ácido **4** partiendo de ácido 4-amino-3-nitrobenzoico **1** mediante la oxidación, en primer lugar, usando lejía para proporcionar el intermedio **2** y después reduciendo con fosfito de trietilo (P(OEt)<sub>3</sub>) para proporcionar ácido carboxílico benzofurazano **3**. El ácido carboxílico **3** se transformó en el cloruro de ácido **4** mediante calentamiento a reflujo con cloruro de tionilo y una cantidad catalítica de DMF en tolueno. El ácido carboxílico **3** puede transformarse en amidas bicíclicas **5** mediante la reacción con aminobiciclos usando condiciones de acoplamiento convencionales como CDI, EDCI, HBTU en un disolvente adecuado. Como alternativa, puede transformarse cloruro de ácido **4** en amidas bicíclicas **5** en condiciones de acoplamiento convencionales con aminas bicíclicas en presencia de una base, por ejemplo trietilamina o hidróxido de sodio acuoso, entre otros, en un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano. Las amidas de benzotiadiazol **6** se preparan a partir de cloruro de ácido de benzotiadiazol disponible en el mercado en condiciones de acoplamiento convencionales en presencia de una base, por ejemplo trietilamina o hidróxido de sodio acuoso en un disolvente adecuado, por ejemplo

diclorometano. Se prepara cloruro de ácido quinoxalina-6-carboxílico por condensación de ácido 3,4-diaminobenzoico disponible en el mercado con glioal seguida de calentamiento a reflujo con cloruro de tionilo y una cantidad catalítica de DMF en tolueno usando procedimientos convencionales. La reacción del cloruro de ácido quinoxalina-6-carboxílico con aminas bicyclicas proporcionó las amidas bicyclicas de quinoxalina deseadas (7). Los azabicyclos alternativos como se representan por las estructuras II-IV se hacen de una manera similar usando el azabicyclo apropiado para acoplarlo con el cloruro de ácido carboxílico 4.

### Esquema



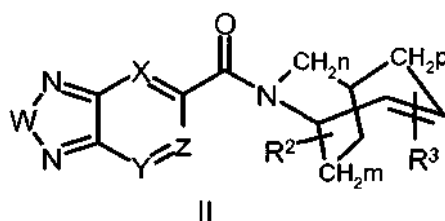
### 10 IV. Tratamiento

De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona un uso del compuesto reivindicado en la fabricación de un medicamento para tratar un sujeto mamífero que padece una afección hipoglutamatérgica, o deficiencias en el número o la fuerza de las sinapsis excitatorias o en el número de receptores de AMPA. En un sujeto de este tipo, puede alterarse la memoria u otras funciones cognitivas, o puede producirse un desequilibrio cortical/estriatal, conduciendo a la pérdida de memoria, la demencia, la depresión, los trastornos de la atención, la disfunción sexual, los trastornos del movimiento, la esquizofrenia o el comportamiento esquizofreniforme. Los trastornos de la memoria y los trastornos del aprendizaje, que son tratables de acuerdo con la presente invención incluyen los trastornos que son resultado del envejecimiento, el traumatismo, el ictus y los trastornos neurodegenerativos. Los ejemplos de trastornos neurodegenerativos incluyen, pero no se limitan a, los asociados con estados inducidos por drogas, los agentes neurotóxicos, la enfermedad de Alzheimer y el envejecimiento. Estas afecciones se reconocen y se diagnostican fácilmente por los expertos habituales en la materia y se tratan mediante la administración al paciente de una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la presente invención.

En otro aspecto, la invención proporciona un uso del compuesto reivindicado en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento para reducir o inhibir la depresión respiratoria en un sujeto que tiene dicha afección. En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un uso del compuesto reivindicado en la fabricación de un medicamento para reducir o inhibir la depresión respiratoria mediante la administración al sujeto de una cantidad de un compuesto de la invención en combinación con un opiáceo; los ejemplos de dichos opiáceos incluyen, pero no se limitan a, alfentanilo y fentanilo.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un uso del compuesto reivindicado en la fabricación de un medicamento para reducir o inhibir los trastornos del sueño relacionados con la respiración o la apnea del sueño en un sujeto que tiene apnea del sueño.

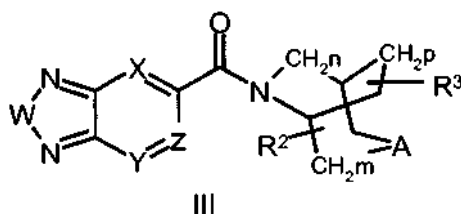
En un aspecto adicional de la invención, la invención se refiere al uso del siguiente compuesto en la fabricación de un medicamento:



en el que:

- 5 W, X, Y y Z son como se han definido para la estructura I  
 $n = 0-5$   
 $m = 0-5$   
 $p = 1-4$   
 y  $R^2$  y  $R^3$  son como se han definido para la estructura I, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente  
 10 aceptables del mismo.

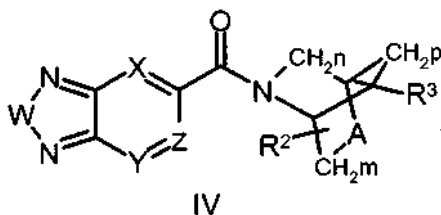
En un aspecto adicional más de la invención, la invención se refiere al uso del siguiente compuesto en la fabricación de un medicamento:



15 en el que:

- W, X, Y y Z son como se han definido para la estructura I  
 20 A es O, S, SO, SO<sub>2</sub>, C=O o CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>;  
 $n = 0-5$   
 $m = 1-5$   
 $p = 1-5$   
 y  $R^2$  y  $R^3$  son como se han definido para la estructura I, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente  
 25 aceptables del mismo.

En un aspecto adicional más de la invención del uso de compuestos en la fabricación de un medicamento, las realizaciones preferidas incluyen los compuestos representados por la estructura IV:



30 en la que:

- W, X, Y y Z son como se han definido para la estructura I  
 35 A es O, S, SO, SO<sub>2</sub>, C=O o CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>;  
 $n = 1-5$   
 $m = 1-5$   
 $p = 1-5$   
 y  $R^2$  y  $R^3$  son como se han definido para la estructura I, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente  
 40 aceptables de los mismos.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención muestran una biodisponibilidad mejorada en la mayoría de los casos debido, al menos en parte, a la farmacocinética mejorada que muestran los presentes compuestos. En consecuencia, los presentes compuestos pueden formularse favorablemente en composiciones farmacéuticas en una diversidad de formas de dosificación y, en particular, en formas de dosificación orales.

Como se ha señalado anteriormente, el tratamiento de un sujeto es útil para mejorar la actividad de los receptores de AMPA y por tanto puede usarse para facilitar el aprendizaje de comportamientos dependientes de los receptores de AMPA, y para tratar afecciones, tales como la alteración de la memoria, en la que los receptores de AMPA, o las sinapsis que usan estos receptores, están reducidos en número o eficiencia. El uso del compuesto reivindicado en la fabricación de un medicamento también es útil para mejorar la actividad sináptica excitatoria con el fin de restaurar un desequilibrio entre las subregiones cerebrales, que puede manifestarse en la esquizofrenia o en el comportamiento esquizofreniforme, u otro comportamiento como se ha descrito anteriormente. Se ha descubierto que los compuestos administrados son más eficaces que los compuestos anteriormente descritos en la mejora de la actividad de los receptores de AMPA, como se muestra en los ensayos *in vivo* que se describen a continuación.

## V. Actividad biológica

### A. Mejora de la función de los receptores de AMPA *in vivo*

Las respuestas sinápticas mediadas por los receptores de AMPA aumentan usando los compuestos que se describen en el presente documento.

Los efectos electrofisiológicos de los compuestos de la invención se ensayaron *in vivo* en animales anestesiados de acuerdo con los siguientes procedimientos. Los animales se mantienen con anestesia por fenobarbital administrado usando una bomba de jeringa Hamilton. Los electrodos de estimulación o de registro se insertan en la vía perforante y el giro dentado del hipocampo, respectivamente. Una vez que se implantan los electrodos, se induce un valor basal estable de respuestas evocadas usando pulsos monofásicos individuales (duración de los pulsos de 100  $\mu$ s) llevados a 3/min al electrodo de estimulación. Los PPSE de campo se supervisan hasta que se consigue un valor basal (aproximadamente 20-30 min), después de lo cual se inyecta por vía intraperitoneal una solución de compuesto de ensayo y se registran los potenciales de campo evocados. Los potenciales evocados se registraron durante aproximadamente 2 h después de la administración del fármaco o hasta que la amplitud del PPSE de campo de campo vuelve al valor basal. En el último caso, es frecuente que también se realice una administración iv con una dosis apropiada del mismo compuesto de ensayo. Los compuestos de la invención se ensayaron en el ensayo de electrofisiología *in vivo* descrito anteriormente y los datos para los compuestos de ensayo representativos se muestra en la columna 1 de la Tabla 1. Los compuestos de la invención son significativamente más activos en el aumento de la amplitud del PPSE de campo en el giro dentado de rata después de la dosificación i.p. que el CX516 (1-(quinoxalin-6-ilcarbonil)piperidina; patente de los EE.UU. 5.773.434, US2002/0055508), que proporcionó un aumento del 9% en la amplitud del PPSE de campo en 50 mg/kg i.p.

Tabla 1

Número de Ejemplo del Compuesto	Electrofisiología <i>In vivo</i> <sup>1</sup>	Inhibición de la Locomoción estimulada por d-Anfetamina <sup>2</sup>
1	22 %	69 %
2	16 %	40 %
3	8 %	NE
4	25 %	NE
7	20 % <sup>3</sup>	NE
1. % de aumento de la amplitud del EPSP de campo en el giro dentado de rata a 10 mg/kg i.p. 2. % de inhibición de la locomoción estimulada por d-anfetamina en ratones a 18 mg/kg i.p. 3. Dosificado por vía i.v. NE = no ensayado		

### B. Ensayo de comportamiento: inhibición de la locomoción estimulada por d-anfetamina

La capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la actividad locomotora estimulada por d-anfetamina se ensayó de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se llevaron ratones CD1 machos, de 25-30 g de peso corporal, a la sala experimental y se les dejaron al menos 30 minutos de aclimatación. Se colocó cada ratón en el recinto de ensayo con una matriz de haces de infrarrojos que supervisa automáticamente la actividad del animal. Los ratones se habituaron en el recinto de ensayo durante 20 min y después volvieron a su jaula de origen. Los ratones se trataron por vía intraperitoneal con el compuesto de ensayo en un vehículo apropiado 5 minutos antes de la inyección de d-anfetamina (2 mg/kg). Diez minutos después de la inyección de d-anfetamina, los ratones se ensayaron para determinar la actividad locomotora durante un total de 15 minutos. Los datos se recogieron en ordenador y se expresaron como "unidades de movimiento arbitrarias". Todos los datos se analizaron mediante la comparación de los grupos tratados con el compuesto de ensayo con el grupo de vehículo control. Los datos para los compuestos de ensayo se muestran en la Tabla 1, columna 2. Los datos que se muestran son el % de inhibición de la hiperactividad inducida por la administración aguda de 2 mg/kg d-anfetamina en ratones. Los compuestos ensayados produjeron una inhibición estadísticamente significativa de la locomoción estimulada por d-anfetamina.

## VI. Administración, dosificaciones y formulación

Como se ha señalado anteriormente, los compuestos y el uso de los mismos de la invención aumentan las respuestas sinápticas glutamatérgicas mediadas por los receptores de AMPA y son útiles para el tratamiento de afecciones hipoglutamatérgicas. También son útiles para el tratamiento de afecciones tales como la alteración de la memoria u otras funciones cognitivas, provocadas por una deficiencia en el número o en la fuerza de las sinapsis excitatorias o en el número de receptores de AMPA. También pueden usarse en el tratamiento de la esquizofrenia o del comportamiento esquizofreniforme que son resultado de un desequilibrio cortical/estriatal y en la facilitación del aprendizaje de comportamientos dependientes de los receptores de AMPA.

En los sujetos tratados con los presentes compuestos, composiciones farmacéuticas y usos de los mismos, puede alterarse la memoria u otras funciones cognitivas, o puede producirse un desequilibrio cortical/estriatal, conduciendo a la pérdida de memoria, la demencia, la depresión, los trastornos de la atención, la disfunción sexual, los trastornos del movimiento, la esquizofrenia o el comportamiento esquizofreniforme. Los trastornos de la memoria y los trastornos del aprendizaje, que son tratables de acuerdo con la presente invención incluyen los trastornos que son resultado del envejecimiento, el traumatismo, el ictus y los trastornos neurodegenerativos. Los ejemplos de trastornos neurodegenerativos incluyen, pero no se limitan a, los asociados con estados inducidos por drogas, los agentes neurotóxicos, la enfermedad de Alzheimer y el envejecimiento. Estas afecciones se reconocen y se diagnostican fácilmente por los expertos habituales en la materia y se tratan mediante la administración al paciente de una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la presente invención.

En general, las dosificaciones y las vías de administración del compuesto se determinarán de acuerdo con el tamaño y el estado del sujeto, de acuerdo con las prácticas farmacéuticas convencionales. Los niveles de dosis empleados pueden variar ampliamente y pueden determinarse fácilmente por los expertos en la materia. Normalmente, las cantidades se emplean en cantidades de miligramos hasta gramos. La composición puede administrarse a un sujeto por diversas vías, por ejemplo por vía oral, transdérmica, perineural o parenteral, es decir, por vía intravenosa, subcutánea, intraperitoneal o inyección intramuscular, entre otros, incluyendo la administración bucal, rectal y transdérmica. Los sujetos considerados susceptibles de tratamiento incluyen los seres humanos, los animales de compañía, los animales de laboratorio y similares.

Las formulaciones que contienen los compuestos de acuerdo con la presente invención puede tomar la forma de formas de dosificación sólidas, semisólidas, de polvo liofilizado o líquidas, tales como, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, emulsiones, supositorios, cremas, pomadas, lociones, aerosoles, parches o similares, preferentemente en formas de dosificación unitarias adecuadas para la administración simple de las dosis precisas.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden una cantidad eficaz de uno o más compuestos de acuerdo con la presente invención y normalmente incluyen un vehículo o un excipiente farmacéuticos convencionales y pueden incluir adicionalmente otros agentes medicinales, vehículos, adyuvantes, aditivos y similares. Preferentemente, la composición tendrá aproximadamente del 0,5 al 75% en peso o más de un compuesto o compuestos de la invención, consistiendo el resto esencialmente en excipientes farmacéuticos adecuados. Para la administración oral, dichos excipientes incluyen las calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, talco, celulosa, glucosa, gelatina, sacarosa, carbonato de magnesio y similares. Si se desea, la composición también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares atóxicas tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes o tampones.

Pueden prepararse composiciones líquidas disolviendo o dispersando los compuestos (de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 20% en peso o más) y adyuvantes farmacéuticos opcionales, en un vehículo, tal como, por ejemplo, solución salina acuosa, dextrosa acuosa, glicerol o etanol, para formar una solución o suspensión. Para su uso en una preparación líquida oral, la composición puede prepararse como una solución, suspensión, emulsión o jarabe, suministrándose ya sea en forma líquida o en una forma seca adecuada para la hidratación en agua o solución salina normal.

Cuando la composición se emplea en forma de preparaciones sólidas para la administración oral, las preparaciones pueden ser comprimidos, gránulos, polvos, cápsulas o similares. En una formulación de comprimidos, la composición se formula normalmente con aditivos, por ejemplo, un excipiente tal como una preparación de sacarido o celulosa, un aglutinante tal como la pasta de almidón o la metilcelulosa, una carga, un disgregante y otros aditivos utilizados normalmente en la fabricación de preparaciones médicas.

Una composición inyectable para la administración parenteral contendrá normalmente el compuesto en una solución i.v. adecuada, tal como la solución salina fisiológica estéril. La composición también puede formularse como una suspensión en un lípido o fosfolípido, en una suspensión liposomal o en una emulsión acuosa.

Los métodos para preparar dichas formas de dosificación son conocidos o serán evidentes para los expertos en la materia; por ejemplo, véase *Remington's Pharmaceutical Sciences* (17a Ed., Mack Pub. Co., 1985). La composición que se administra contendrá una cantidad del compuesto seleccionado en una cantidad farmacéuticamente eficaz

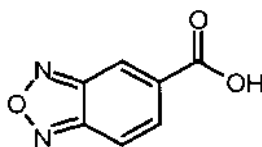
para efectuar el aumento de las corrientes de los receptores de AMPA en un sujeto.

Los siguientes ejemplos ilustran pero no pretenden de ninguna manera limitar la invención. A menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas se proporcionan en grados Celsius. A menos que se indique otra cosa, todos los espectros de RMN son espectros RMN  $^1\text{H}$  y se obtuvieron en deuteriocloroformo o DMSO deuterado como disolvente usando tetrametilsilano como patrón interno. Todos los nombres de los compuestos de Ejemplo se ajustan a la nomenclatura de la IUPAC como se proporciona por el software informático ChemSketch de ACD Labs.

## I. MÉTODOS QUÍMICOS

### INTERMEDIO 1

#### Ácido 2,1,3-benzoxadiazol-5-carboxílico

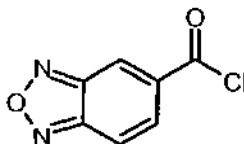


En un reactor de 3 l equipado con agitación mecánica, condensador de reflujo, termómetro y entrada de nitrógeno, se disolvió KOH (72,46 g) en etanol (250 ml) y agua (250 ml). Se añadió ácido 4-amino-3-nitrobenzoico (100 g) y la suspensión de color naranja se calentó a 65-70 °C en 30 minutos. La suspensión resultante se agitó a la misma temperatura durante 45 minutos y se enfrió a 0 °C  $\pm$  5 °C en 30 minutos. Una solución disponible en el mercado (13 % p/p) de hipoclorito de sodio (448,93 g) se añadió gota a gota en 1,5 horas a 0 °C  $\pm$  5 °C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas y se controló mediante TLC ( $\text{CHCl}_3$  100/acetona 2/ácido acético 1). Se añadió agua (350 ml) en 15 minutos a 0 °C  $\pm$  5 °C para proporcionar una suspensión fina de color amarillo. La mezcla de reacción se acidificó con una solución de HCl 6 N (239 ml) hasta que se alcanzó 0,5 < pH < 1. Se añadió NaCl (58,44 g) y la suspensión resultante se agitó a 0 °C  $\pm$  5 °C durante 1,5 horas en atmósfera de nitrógeno. El sólido se recogió por filtración, se lavó con 400 ml de agua 3 veces y se secó (40 °C, 3 kPa, 12 horas) para producir 83,6 g (rendimiento del 88,8 %) de *N*-óxido del ácido 2,1,3-benzoxadiazol-5-carboxílico.

En un reactor de 2 l equipado con agitación mecánica, termómetro, embudo de adición, condensador de reflujo y entrada de nitrógeno, se disolvió *N*-óxido del ácido 2,1,3-benzoxadiazol-5-carboxílico (80 g) en etanol absoluto (800 ml). A esta solución se le añadió fosfito de trietilo (114,05 g) en 10 minutos a 70 °C  $\pm$  2 °C. La mezcla resultante se calentó a reflujo (76-78 °C) y se mantuvo durante 2 horas. La supervisión por TLC ( $\text{CHCl}_3$  100/acetona 2/ácido acético 1) mostró una reacción completa. El disolvente se retiró al vacío (3 kPa, 40 °C) lo que proporcionó un aceite de color negro (180 g). Se añadió agua (400 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (400 y 160 ml). La fase orgánica se extrajo con 850 ml de agua que contenía NaOH (9,5 < pH < 10). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (240 ml, 3 veces). La fase acuosa se acidificó (78 ml de HCl 6 N) a 1 < pH < 2 a 5 °C  $\pm$  2 °C, lo que dio como resultado la cristalización del producto de color amarillo, que se retiró por filtración y se secó (40 °C, 3 kPa, 12 horas) para producir 65,56 g (rendimiento del 90 %) de ácido 2,1,3-benzoxadiazol-5-carboxílico: pf = 160-161 °C, RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO)  $\delta$  13,8 (s, 1H); 8,57 (s, 1H); 8,56 (d, 1H, J = 0,6 Hz); 7,87 ppm (d, 1H, J = 0,6 Hz).

### INTERMEDIO 2

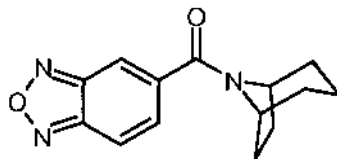
#### Cloruro de 2,1,3-benzoxadiazol-5-carbonilo



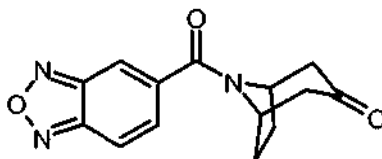
En un reactor de 500 ml equipado con agitación mecánica, termómetro, embudo de adición, condensador de reflujo y entrada de nitrógeno, se suspendió ácido 2,1,3-benzoxadiazol-5-carboxílico (28 g) en tolueno (245 ml). A esta suspensión se le añadieron cloruro de tionilo (39,4 g) y DMF (0,35 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo y se mantuvo durante 3 horas. Se instaló una columna de paso corto y se retiró tolueno por destilación (presión atmosférica, 124 ml) para retirar el exceso de reactivo. Después de un período de enfriamiento, el tolueno restante se retiró por destilación, lo que dio como resultado un aceite espeso. Este aceite se destiló (90 °C, 266 Pa) para retirar las impurezas y el producto cristalizó en reposo (rendimiento de 79,8 %), pf: 55-58 °C.

### Ejemplo 1

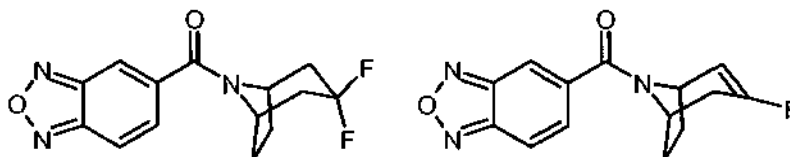


**8-Azabicyclo[3.2.1]oct-8-il([2,1,3]-benzoxadiazol-5-il)metanona**

- 5 A una solución de tropano (2,5 g, 20°mmol) en tolueno (80 ml) se le añadieron lentamente cloroformiato de [2,2,2]-tricloraetilo (20 ml, 94,4°mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,5 g, 14°mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante la noche. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo (150 ml), agua (100 ml) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (→ pH 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar 9,3 g de aceite incoloro.
- 10 El producto anterior (3,3 g) se disolvió en THF (50 ml) y metanol (50 ml), y se añadió Zn/Cu recién preparado (15 g) seguido de ácido fórmico (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos antes de filtrar los sólidos y evaporar el disolvente hasta que quedaron ~ 10 ml. Se añadió solución concentrada de hidróxido de sodio hasta que se alcanzó un pH 10 y la mezcla se extrajo con cloroformo (100 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Se añadió trietilamina (2 ml) seguida de una solución de [2,1,3]-benzoxadiazol-5-carbonilo (0,5 g,
- 15 2,73°mmol) en cloroformo (20 ml), lentamente. Después de agitar la mezcla durante 20 minutos, se añadieron agua (100 ml) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (→ pH 2) y la fase acuosa se extrajo con cloroformo (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para proporcionar un aceite. El material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (3:2), para proporcionar, después de la cristalización en diclorometano/MTBE, 133 mg de un sólido de color blanco: pf = 128-130 °C, CL-EM, MH<sup>+</sup> = 258; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,92 (s, 1H); 7,90 (d, 1H, J = 6,3 Hz); 7,52 (d, 1H, J = 6,3 Hz); 4,84 (s, 1H); 4,06 (s, 1H); 2,06-1,50 ppm (m, 10H).
- 20

**Ejemplo 2****8-([2,1,3]-Benzoxadiazol-5-ilcarbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona**

- A una solución de tropinona (10 g, 71,8°mmol) en tolueno (120 ml) se le añadieron lentamente cloroformiato de [2,2,2]-tricloraetilo (40 ml, 189°mmol) y carbonato de sodio (4,0 g, 37,7°mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante 42 horas, se evaporó el disolvente, se añadieron agua (100 ml) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (→ pH 2) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 3 veces). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (4:1) para proporcionar un aceite (12,9 g) que solidificó en reposo. A una solución de este producto (2,5 g) en THF (40 ml) y metanol (40 ml) se le añadió Zn/Cu recién preparado (12 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió trietilamina (3 ml), los sólidos se retiraron por filtración y se lavaron con metanol (10 ml) y se evaporó el disolvente.
- 30 El residuo se disolvió en cloroformo (80 ml) y se añadió trietilamina (3 ml) seguida de la adición lenta de una solución de cloruro [2,1,3]-benzoxadiazol-5-carbonilo (1,5 g, 8,2°mmol) en cloroformo (20 ml). Después de agitar la mezcla durante 1 h, se añadieron agua (100 ml) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (→ pH 2) y la fase acuosa se extrajo con cloroformo (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:1) para proporcionar un sólido que se cristalizó en diclorometano/MTBE (1,04 g): pf = 164-166 °C, CL-EM, MH<sup>+</sup> = 272 ; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 (s, 1H); 7,97 (d, 1H, J = 9 Hz); 7,57 (d, 1H, J = 9 Hz); 5,09 (s a, 1H); 4,44 (s a, 1H); 3,05-1,80 ppm (m, 8H).
- 40

**Ejemplo 3 y ejemplo 4****[2,1,3]-Benzoxadiazol-5-il(3,3-difluoro-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)metanona y [2,1,3]-benzoxadiazol-5-il(3-fluoro-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-8-il)metanona**

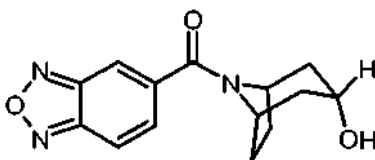
50

A una solución de 8-([2,1,3]-benzoxadiazol-5-ilcarbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (0,67 g, 2,45°mmol) en diclorometano (25 ml) se le añadió lentamente trifluoruro de dietilaminoazufre, "DAST" (5 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y después se vertió lentamente en una mezcla de solución de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml) y cloroformo (100 ml). La fase acuosa se extrajo con cloroformo (100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (65:35), para proporcionar [2,1,3]-benzoxadiazol-5-il(3,3-difluoro-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)metanona (0,37 g) después de cristalizar en diclorometano/MTBE como el menos polar de 2 productos: pf = 165-166°C °C, CL-EM, MH<sup>+</sup> = 294; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,96-7,93 (m, 2H); 7,54-7,50 (m, 1H); 5,00 (s a, 1H); 4,26 (s a, 1H); 2,60-2,05 ppm (m, 8H).

Un segundo producto más polar se identificó como [2,1,3]-benzoxadiazol-5-il(3-fluoro-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-8-il)metanone y se cristalizó en diclorometano/MTBE (0,06 g): pf = 133-137 °C, CL-EM, MH<sup>+</sup> = 274; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00-7,8 (m, 2H); 7,53 (d, 1H, J = 8,7 Hz); 5,70-5,45 (m, 1H); 5,05 (s a, 1H); 4,31 (s a, 1H); 3,23-1,45 ppm (m, 6H).

### Ejemplo 5

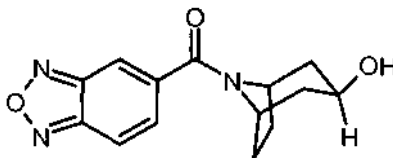
#### endo-[2,1,3]-Benzoxadiazol-5-il(3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)metanona



A una solución de tropina (4,0 g, 28,3°mmol) en tolueno (50 ml) se le añadieron lentamente cloroforniato de [2,2,2]-tricloroetilo (16 ml, 75,5°mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,0 g, 37,7°mmol). La mezcla se calentó a 110 °C durante 42 horas, el tolueno se retiró al vacío, se añadieron agua (150 ml) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (→ pH 2) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron al vacío y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (70:30) → (40:60) para proporcionar un sólido de color blanco (6,0 g). A una solución del producto anterior (2,5 g, 8,26°mmol) en THF (50 ml) y metanol (50 ml), se le añadió Zn/Cu recién preparado (15 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Los sólidos se retiraron por filtración, el disolvente se evaporó y al residuo, disuelto en DMF (60 ml), se le añadieron DMAP (0,98 g, 8°mmol), HOBT (0,54 g, 4°mmoles), trietilamina (2 ml), ácido [2,1,3]-benzoxadiazol-5-carboxílico (1,31 g, 8°mmol) y EDCI (3 g, 15,6°mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El DMF se evaporó y se añadieron agua (100 ml) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (→ pH 2). La mezcla se extrajo con cloroformo (100 ml, 2 veces), los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con THF/cloroformo (15:85 → 25:75), para proporcionar un sólido de color blanco (1,25 g) después de la cristalización en THF/cloroformo/MTBE: pf = 169-171 °C, CL-EM, MH<sup>+</sup> = 274; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,94-7,88 (m, 2H); 7,54-7,47 (m, 1H); 4,83 (s a, 1H); 4,25 (s a, 1H); 4,09 (s a, 1H); 2,40-1,80 ppm (m, 8H).

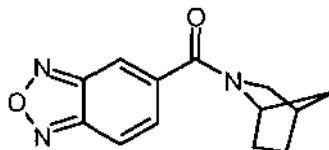
### Ejemplo 6

#### exo-[2,1,3]-Benzoxadiazol-5-il(3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)metanona



A una solución de endo-8-([2,1,3]-benzoxadiazol-5-ilcarbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ol (0,27 g, 0,98°mmol) en THF anhidro (10 ml) se le añadieron ácido 4-nitrobenzoico (0,33 g, 2°mmol), trifenilfosfina (0,52 g, 2°mmol) y una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (0,4 g) en THF (1 ml). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se añadió solución de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 2 veces). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:1), para proporcionar un sólido de color blanco (0,45 g). El producto anterior se suspendió en metanol anhidro (70 ml), se añadió una solución de sodio (0,2 g) en metanol anhidro (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,75 h antes de añadir HCl conc. (0,5 ml) (→ pH 3) y evaporar el disolvente al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con THF/cloroformo (30:70), para proporcionar exo-[2,1,3]-benzoxadiazol-5-il(3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)metanona en forma de un sólido de color blanco después de la cristalización en cloroformo/MTBE (0,11 g): pf = 176-177°C, CL-EM, MH<sup>+</sup> = 274; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,94-7,90 (m, 2H); 7,21 (dd, 1H, J = 9,3 y 1,2 Hz); 4,88 (s a, 1H); 4,30-4,10 (m, 2H); 4,09 (s a, 1H); 2,20-1,50 ppm (m, 8H).

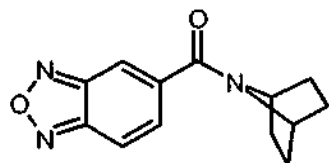
## Ejemplo 7

2-Azabicyclo[2.2.1]hept-2-il([2,1,3]-benzoxadiazol-5-il)metanona

5

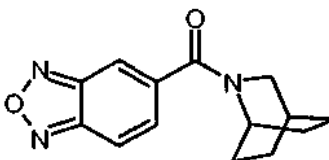
Se añadió Pd/C al 10 % (0,25 g) a una solución de 2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona en THF (30 ml) y diclorometano (30 ml) y la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente durante 18 h. Los sólidos se retiraron por filtración, el disolvente se evaporó al vacío, el residuo se disolvió en THF (60 ml) y se añadió hidruro de litio y aluminio (2 g) lentamente. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h y se enfrió a +5 °C antes de añadir hexano (60 ml) y solución de hidróxido de sodio concentrado (4 ml). Se añadió Celite (2 g) y la mezcla se agitó durante 1 h antes de retirar por filtración los sólidos y lavar con THF (10 ml). A la mezcla se le añadió trietilamina (3 ml) y una solución de cloruro de [2,1,3]-benzoxadiazol-5-carbonilo (2 g, 11,0 mmol) en diclorometano (10 ml) y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadió agua (100 ml), se acidificó a pH 2 con ácido sulfúrico y se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de bicarbonato de sodio saturado (100 ml), se secaron (NaSO<sub>4</sub>) y se evaporaron sobre gel de sílice (5 g) y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (1:1) → (3:1) → (1:0) para proporcionar el producto deseado en forma de cristales de color blanco (0,28 g) después de la cristalización en MTBE/hexano: pf = 92-93 °C, CL-EM, MH<sup>+</sup> = 244; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotámeros) δ 7,93-7,87 (m, 2H), 7,59-7,54 (m, 1H), 4,79 y 4,17 (s, 1H total), 3,61 y 3,48 (m, 1H total), 3,28 y 3,08 (dd, J = 9,3 y 1,5 Hz, 1H total), 2,74 y 2,64 (s, 1H total), 1,90-1,47 ppm (m, 6H).

## Ejemplo 8

1-Azabicyclo[2.2.1]hept-1-il([2,1,3]-benzoxadiazol-5-il)metanona

El compuesto del título se preparó a partir de 1-azabicyclo[2.2.1]heptano (*Org. Lett.*, 2001, 3 (9), 1371-1374) y cloruro de [2,1,3]-benzoxadiazol-5-carbonilo como se ha descrito para el Ejemplo 7. El compuesto se aisló en forma de un sólido cristalino de color blanco: pf = 143-144 °C, CL-EM, MH<sup>+</sup> = 244; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00 (dd, J = 1,2 y 1,2 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 9,3 y 1,2 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 1,2 y 9,3 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,16 (s, 1H), 2,08-1,80 (m, 4H), 1,64-1,50 ppm (m, 4H).

## Ejemplo 9

2-Azabicyclo[2.2.2]oct-2-il([2,1,3]-benzoxadiazol-5-il)metanona

40

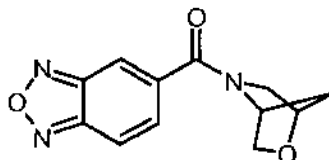
Se calentó ácido *cis*-4-aminociclohexanocarboxílico (2,0 g, 13,96 mmol) en un matraz con un lanzallamas durante 15 minutos. Después de un período de enfriamiento a temperatura ambiente, se añadió THF (70 ml) seguido de hidruro de litio y aluminio (4 g), lentamente y en porciones, y la mezcla se calentó a 65 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió y se añadieron hexano (70 ml) y solución de hidróxido de sodio (5 ml) mientras se agitaba rápidamente. Se añadió Celite (5 g) y la mezcla se agitó durante la noche. Los sólidos se retiraron por filtración y se lavaron con THF (10 ml). Se añadió trietilamina (4 ml) seguida de una solución de cloruro de [2,1,3]-benzoxadiazol-5-carbonilo (2,0 g, 10,95 mmol) en diclorometano (15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,3 h. Se añadió agua (100 ml), se acidificó a pH 2 con ácido sulfúrico y se extrajo con acetato de etilo (100 ml, 2 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml), se secaron (NaSO<sub>4</sub>) y se evaporaron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/diclorometano/hexano (40:10:50) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (2,14 g): pf = 138-139 °C, CL-EM, MH<sup>+</sup> = 258; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotámeros) δ 7,91 (dd, J = 1,2 y 9,3 Hz,

50

1H), 7,90 y 7,83 (dd, J = 1,2 y 1,2 Hz, 1H total), 7,51 y 7,46 (dd, J = 1,2 y 9,3 Hz, 1H total), 4,58 y 3,42 (s a, 1H total), 3,68-2,64 (m, 2H), 2,12-1,61 ppm (m, 9H).

#### Ejemplo 10

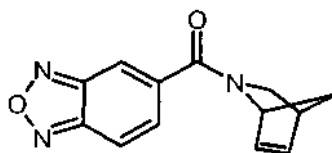
##### [2,1,3]-Benzoxadiazol-5-il(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)metanona



- 10 El compuesto del título se preparó a partir de 2-aza-5-oxabicyclo[2.2.1]heptano y cloruro de [2,1,3]-benzoxadiazol-5-carbonilo como se ha descrito para el Ejemplo 7: pf = 102-104°C °C, CL-EM, MH<sup>+</sup> = 246; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,98-7,90 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 1,2 y 9,3 Hz, 1H), 5,08 y 4,78 (s, 1H total), 4,66 y 4,47 (s, 1H total), 4,05 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,73-3,63 (m, 1H), 3,52 (s, 1H), 2,06-1,95 ppm (m, 2H).

#### Ejemplo 11

##### 2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il([2,1,3]-benzoxadiazol-5-il)metanona



- 20 Preparado a partir de 2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona reduciendo con LiAlH<sub>4</sub> y después acoplando el 2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-eno resultante con cloruro de [2,1,3]-benzoxadiazol-5-carbonilo como se ha descrito para el Ejemplo 7. El producto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco después de la cristalización en MTBE/hexano: pf = 106-108 °C, CL-EM, MH<sup>+</sup> = 242,25; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotámeros) δ 7,98-7,86 (m, 2H), 7,58-7,53 (m, 1H), 6,60-6,50 (m, 1H), 6,36-6,32 (m, 1H), 5,25 y 4,57 (s, 1H total), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,39 y 3,32 (s, 1H total), 3,03 y 2,70 (los dos d, J = 10,2 y 8,7 Hz respectivamente, 1H total), 1,75 ppm (s, 2H).

#### Ejemplo 12 y ejemplo 13

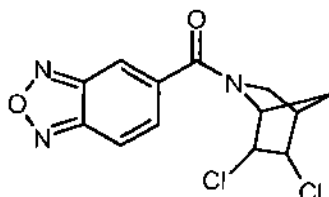
- 30 R-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il([2,1,3]-benzoxadiazol-5-il)metanona y S-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il([2,1,3]-benzoxadiazol-5-il)metanona



- 35 Los compuestos del título se prepararon a partir de (R)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona y (S)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-ona usando los procedimientos que se han descrito para el Ejemplo 11. R-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il([2,1,3]-benzoxadiazol-5-il)metanona: pf = 104-106 °C, S-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il([2,1,3]-benzoxadiazol-5-il)metanona: pf = 104-106 °C.

#### Ejemplo 14

##### [2,1,3]-Benzoxadiazol-5-il(5,6-dicloro-2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metanona



Se añadió HCl concentrado (3 ml) a una mezcla agitada rápidamente de lejía (20 ml) en diclorometano a

temperatura ambiente. La mezcla se añadió a una solución agitada de 2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il([2,1,3]-benzoxadiazol-5-il)metanona (0,5 g, 2,07<sup>o</sup>mmol) en diclorometano (50 ml). La mezcla se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (2:3) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco después de la cristalización en diclorometano/MTBE: pf = 156-157 °C, CL-EM, MH<sup>+</sup> = 312,16; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotámeros) δ 8,02-7,95 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 1,1 y 9,2 Hz, 1H), 4,89 y 4,29 (s, 1H total), 4,24-4,15 (m, 2H), 3,72-2,40 4,57 ppm (m, 5H).

## II. MÉTODOS BIOLÓGICOS

### Ejemplo 15

#### Electrofisiología *in vivo*

Los efectos electrofisiológicos de los compuestos de la invención se ensayaron *in vivo* en animales anestesiados de acuerdo con los siguientes procedimientos.

Los animales se mantienen con anestesia por fenobarbital administrado usando una bomba de jeringa Hamilton. Los electrodos de estimulación o de registro se insertan en la vía perforante y el giro dentado del hipocampo, respectivamente. Una vez que se implantan los electrodos, se induce un valor basal estable de respuestas evocadas usando pulsos monofásicos individuales (duración de los pulsos de 100 μs) llevados a 3/min al electrodo de estimulación. Los PPSE de campo se supervisan hasta que se consigue un valor basal (aproximadamente 20-30 min), después de lo cual se inyecta por vía intraperitoneal una solución de compuesto de ensayo y se registran los potenciales de campo evocados. Los potenciales evocados se registraron durante aproximadamente 2 h después de la administración del fármaco o hasta que la amplitud del PPSE de campo de campo vuelve al valor basal. En el último caso, es frecuente que también se realice una administración iv con una dosis apropiada del mismo compuesto de ensayo.

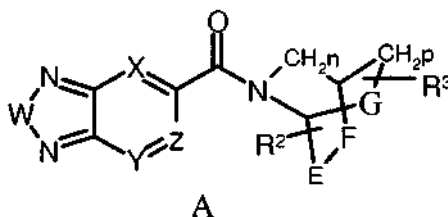
### Ejemplo 2

#### Inhibición de la locomoción estimulada por d-anfetamina

Se llevaron ratones CD1 machos, de 25-30 g de peso corporal, a la sala experimental y se les dejaron al menos 30 minutos de aclimatación. Se colocó cada ratón en el recinto de ensayo con una matriz de haces de infrarrojos que supervisa automáticamente la actividad del animal. Los ratones se habituaron en el recinto de ensayo durante 20 min y después volvieron a su jaula de origen. Los ratones se trataron por vía intraperitoneal con el compuesto de ensayo en un vehículo apropiado 5 minutos antes de la inyección de d-anfetamina. Diez minutos después de la inyección de d-anfetamina, los ratones se ensayaron para determinar la actividad locomotora durante un total de 15 minutos. Los datos se recogieron en ordenador y se expresaron como "unidades de movimiento arbitrarias". Todos los datos se analizaron mediante la comparación de los grupos tratados con el compuesto de ensayo con el grupo de vehículo control. El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA seguida del ensayo t de Dunnet, donde las P menores de 0,05 se consideraron que eran significativamente diferentes.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto mejorador de los receptores de AMPA de acuerdo con la fórmula A:



en la que:

W es oxígeno

X, Y y Z se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en -N o -CR,

en la que:

R es H, -Br, -Cl, -F, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, -NR<sup>1</sup><sub>2</sub>, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no-ramificado, que puede estar sin sustituir o sustituido,

en la que:

R<sup>1</sup> es H, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado, que puede estar sin sustituir o sustituido,

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5

p es 1, 2, 3, 4, 5

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre H, un halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, -NR<sup>1</sup><sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OH, C=O, un -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado, que puede estar sin sustituir o sustituido, un -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado, que puede estar sin sustituir o sustituido, un -alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no ramificado, que puede estar sin sustituir o sustituido, un -cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> que puede estar sin sustituir o sustituido, un arilo que puede estar sin sustituir o sustituido, un heterociclo que puede estar sin sustituir o sustituido, un carboxialquilo que puede estar sin sustituir o sustituido, un carboxiarilo que puede estar sin sustituir o sustituido, un carboxiheteroarilo que puede estar sin sustituir o sustituido, un sulfonilalquilo que puede estar sin sustituir o sustituido, un sulfonarilo que puede estar sin sustituir o sustituido o un sulfoniheteroarilo que puede estar sin sustituir o sustituido,

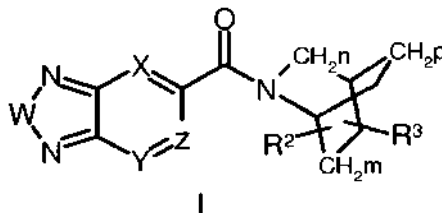
E y F se seleccionan cada uno independientemente entre CH<sub>2</sub>m, CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, A, CH<sub>2</sub>A, CR<sup>2</sup>=CR<sup>3</sup> o están ausentes, con la condición de que E y F no estén los dos ausentes;

G es CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, A, CH<sub>2</sub>A, CR<sup>2</sup>=CR<sup>3</sup>, CH<sub>2</sub>C=O, CH<sub>2</sub>CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, o está ausente,

A es O, S, SO, SO<sub>2</sub>, C=O o CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>;

o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, compuesto de acuerdo con la fórmula:



en la que:

W es oxígeno

X, Y y Z se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en -N o -CR,

en la que:

R es H, -Br, -Cl, -F, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, -NR<sup>1</sup><sub>2</sub>, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ramificado o no-ramificado, que puede estar sin sustituir o sustituido,

en la que:

$R^1$  es H, -alquilo  $C_1$ - $C_6$  ramificado o no ramificado, que puede estar sin sustituir o sustituido,

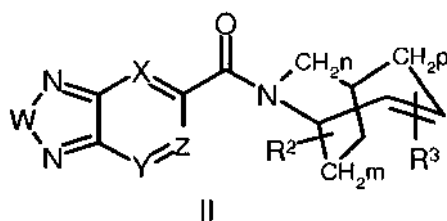
$n$  es 0-5

$m$  es 0-5

$p$  es 1-5

$R^2$  y  $R^3$  se seleccionan cada uno independientemente entre H, un halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, -NR<sup>1</sup><sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OH, C=O, un -alquilo  $C_1$ - $C_6$  ramificado o no ramificado, que puede estar sin sustituir o sustituido, un -alqueno  $C_2$ - $C_6$  ramificado o no ramificado, que puede estar sin sustituir o sustituido, un -alquino  $C_2$ - $C_6$  ramificado o no ramificado, que puede estar sin sustituir o sustituido, un -cicloalquilo  $C_3$ - $C_7$  que puede estar sin sustituir o sustituido, un arilo que puede estar sin sustituir o sustituido, un heterociclo que puede estar sin sustituir o sustituido, un carboxialquilo que puede estar sin sustituir o sustituido, un carboxiarilo que puede estar sin sustituir o sustituido, un carboxiheteroarilo que puede estar sin sustituir o sustituido, un sulfonilalquilo que puede estar sin sustituir o sustituido, un sulfonarilo que puede estar sin sustituir o sustituido o un sulfoniheteroarilo que puede estar sin sustituir o sustituido, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de acuerdo con la fórmula:



en la que:

W, X, Y y Z son como se han definido para la estructura I de la reivindicación 1

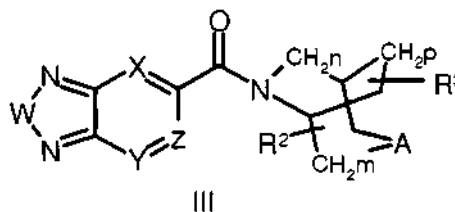
$n$  es 0-5

$m$  es 0-5

$p$  es 1-4

y  $R^2$  y  $R^3$  son como se han definido para la estructura I de la reivindicación 1, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula:



en la que:

W, X, Y y Z son como se han definido para la estructura I

A es O, S, SO, SO<sub>2</sub>, C=O o CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>;

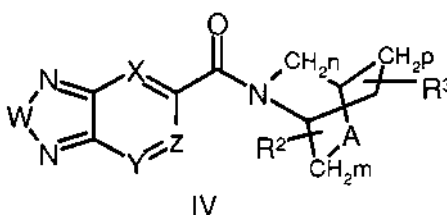
$n$  es 0-5

$m$  es 1-5

$p$  es 1-5

y  $R^2$  y  $R^3$  son como se han definido para la estructura I, o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula:



en la que:

W, X, Y y Z son como se han definido para la estructura I

A es O, S, SO, SO<sub>2</sub>, C=O o CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>;

n = 1-5

m = 1-5

p = 1-5

y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido para la estructura I o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptables del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I de la reivindicación 2 que es:

8-Azabicyclo[3.2.1]oct-8-il([2,1,3]-benzoxadiazol-5-il)metanona

8-([2,1,3]-Benzoxadiazol-5-ilcarbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona

[2,1,3]-Benzoxadiazol-5-il(3,3-difluoro-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)metanona

*endo*-[2,1,3]-Benzoxadiazol-5-il(3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)metanona

*exo*-[2,1,3]-Benzoxadiazol-5-il(3-hidroxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)metanona

2-Azabicyclo[2.2.1]hept-2-il([2,1,3]-benzoxadiazol-5-il)metanona

1-Azabicyclo[2.2.1]hept-1-il([2,1,3]-benzoxadiazol-5-il)metanona

2-Azabicyclo[2.2.2]oct-2-il([2,1,3]-benzoxadiazol-5-il)metanona

[2,1,3]-Benzoxadiazol-5-il(5,6-dicloro-2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metanona.

7. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula II de la reivindicación 3 que es:

[2,1,3]-Benzoxadiazol-5-il(3-fluoro-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-8-il)metanona

2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il([2,1,3]-benzoxadiazol-5-il)metanona

*R*-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il([2,1,3]-benzoxadiazol-5-il)metanona

*S*-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-il([2,1,3]-benzoxadiazol-5-il)metanona.

8. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula IV de la reivindicación 5 que es:

[2,1,3]-Benzoxadiazol-5-il(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-il)metanona.

9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en combinación con un vehículo, aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptables.

10. La composición de acuerdo con la reivindicación 9 en la que dicho compuesto comprende de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 75 % en peso de dicha composición y dicho vehículo, aditivo o excipiente comprende de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 95,5 % de dicha composición.

11. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-8 para su uso como un medicamento.

12. Uso de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-8 en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un sujeto mamífero, en el que el sujeto padece una afección hipoglutamatérgica o una deficiencia en el número o la fuerza de las sinapsis excitatorias o en el número de receptores de AMPA, de manera que la memoria u otras funciones cognitivas están alteradas.

13. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un sujeto mamífero, en el que el sujeto padece una afección hipoglutamatérgica o deficiencias en el número o la fuerza de las sinapsis excitatorias o en el número de los receptores de AMPA de manera que se produce un desequilibrio cortical/estriatal que conduce a la esquizofrenia o al comportamiento esquizofreniforme.

14. Uso de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-8 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la esquizofrenia.

15. Uso de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-8 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

16. Uso de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-8 en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento del TDAH.

17. Uso de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-8 en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento del síndrome de Rett.

18. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en la fabricación de un



medicamento para su uso en el tratamiento de trastornos cognitivos.

5 19. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de trastornos del sueño relacionados con la respiración o de la apnea del sueño.

20. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento del Síndrome de X Frágil.

10 21. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

15 22. Uso de acuerdo con la reivindicación 21 en el que dicho compuesto se combina con al menos un inhibidor de la acetilcolinesterasa.

23. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la depresión.

20 24. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la depresión respiratoria.