

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 728**

51 Int. Cl.:

C07D 471/08 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/4748 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.01.2012 PCT/KR2012/000652**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.08.2012 WO2012102583**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2012 E 12739548 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016 EP 2668185**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende derivados de piridona**

30 Prioridad:

28.01.2011 KR 20110008962

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

25.05.2017

73 Titular/es:

**SK BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD. (100.0%)
99 Seorin-dong Jongno-gu
Seoul 110-728, KR**

72 Inventor/es:

**MAENG, CHEOL YOUNG;
JANG, YOUNG KOO;
CHA, SU BONG;
SHIN, HYE WON;
JOUNG, CHAN MI y
YI, EUN JUNG**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 613 728 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

Composición farmacéutica que comprende derivados de piridona

5 Campo técnico

[0001] La presente invención se refiere a un compuesto de derivado de piridona sustituido con azabicycloalcano como agonista o agonista parcial de receptor de acetilcolina nicotínico $\alpha 7$ (nAChR), y una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, solvato o hidrato del mismo.

10

Estado de la técnica

[0002] Los receptores de acetilcolina nicotínicos (nAChR), que son de una familia de canales de iones regulados por ligandos, son predominantes en el sistema nervioso central (CNS) y sistema nervioso periférico (PNS), y están implicados en una variedad de funciones fisiológicas.

15

Estos receptores sirven como factores importantes para controlar las funciones fisiológicas del CNS por medio del control de la liberación de una variedad de neurotransmisores, tales como acetilcolina, norepinefrina, dopamina, serotonina, y ácido gamma-aminobutírico (GABA).

20

Por lo tanto, con el control de tales neurotransmisores y el sistema de transferencia de señales celulares, AChR se puede utilizar en el tratamiento de enfermedades asociadas a la función cognitiva, aprendizaje y memoria, neurodegeneración, dolor e inflamación, neuropsicosis y trastorno del humor, y comportamientos compulsivos y adictivos, control y tratamiento de la inflamación o enfermedades inflamatorias, y en el alivio de dolores.

[0003] Diversos subtipos de nAChR están presentes en el CNS y PNS.

25

Típicamente, nAChR son canales iónicos capaces de transmitir selectivamente cationes diversos con cinco monómeros que rodean un poro conductor de iones central del canal iónico.

En seres humanos, al menos 12 monómeros, $\alpha 2$ - $\alpha 10$, y $\beta 2$ - $\beta 4$ son expresados, donde estos monómeros forman diversos complejos homoméricos o heteroméricos a través de combinación entre sí.

30

nAChR $\alpha 4\beta 2$ heteromérico con afinidad de enlace alta a nicotina y nAChR $\alpha 7$ homomérico con baja afinidad a la nicotina se conocen por ser expresiones principales en el CNS [Gotti C, Zoli M, Clementi F (2006) Trends in Pharmacol. Sci. 27,482-491].

[0004] Receptores $\alpha 7$ nicotínicos, que se expresan en el córtex cerebral e hipocampo que son responsables de las funciones cognitivas y sensoriales del cerebro se encuentran ambos en los terminales presinápticos y postsinápticos, y por tanto, han sido sugeridos como un factor significativo en el paso sináptico [Burghaus L, Schutz U, Krempel U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Wevers A, Lindstrom J, Schroder H (2000), Mol. Brain Res. 76;385-388; Banerjee C, Nyengaard RJ, Wevers A, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Lindstrom J, Pilz K, Nowacki S, Bloch W, Schroder H (2000), Neurobiol. Disease, 7;666-672].

35

Receptores $\alpha 7$ nicotínicos son muy permeables intrínsecamente a iones calcio, y por tanto, han sido propuestos como un factor significativo en los diversos sistemas de neurotransmisión dependientes de calcio [Oshikawa J, Toya Y, Fujita T, Egawa M, Kawabe J, Umemura S, Ishikawa Y (2003) Am. J. Physiol. Cell Physiol. 285;567-574; Marrero MB, Bencherif M (2009) Brain Res. 1256;1-7 Ospina JA, Broide RS, Acevedo D, Robertson RT, Leslie FM (1998) J. Neurochem. 70,1061-1068].

40

[0005] Dado que los receptores de acetilcolina nicotínica están implicados en el control de varias funciones cerebrales, incluida la función cognitiva y en la atención, las sustancias que son capaces de activar directa o indirectamente tales receptores de acetilcolina nicotínica están previstas en última instancia como beneficiosas en el alivio de los deterioros cognitivos, tales como demencia tipo Alzheimer, esquizofrenia asociada a trastornos cognitivos, y déficit de atención tal como trastorno de déficit de atención e hiperactividad (ADHD) [Levin ED, McClernon FJ, Rezvani AH (2006) Psychopharmacology 184;523-539].

45

50

[0006] La solicitud de la patente estadounidense US2005/0020568 divulga derivados de 5-(piridin-3-il)-1-azabicyclo[3.2.1]octano, y su solicitud en los tratamientos.

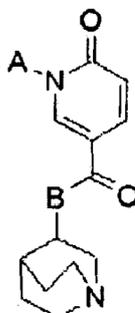
55 Descripción de la invención**Problema técnico**

[0007] La presente invención proporciona un compuesto de derivado de piridona sustituido con azabicycloalcano como un agonista o agonista parcial del receptor de acetilcolina nicotínico $\alpha 7$ (nAChR), y una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, solvato, o hidrato del mismo.

60

Solución al problema

[0008] Según aspectos de la presente invención, se proporciona un compuesto de derivado de piridina representado por fórmula I más abajo, y una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, solvato, o hidrato del mismo, donde, en la fórmula I, A es un grupo heteroarilo C1-C10 sustituible con al menos uno seleccionado del grupo consistente en un grupo halo, un grupo alquilo C1-C6, un grupo cicloalquilo C3-C7, un grupo aralquilo C6-C12, un grupo alcoxi C1-C6, y un grupo arilo C6-C12 ; y B es O o NH.



Fórmula I

[0009] En algunas formas de realización, B puede ser NH.

[0010] El término "grupo heteroarilo" usado aquí se refiere a un sistema con al menos un anillo aromático que incluye al menos un heteroátomo seleccionado de entre N, O y S, y del cual el resto de los anillos es carbono, y es también tomado para incluir un anillo condensado (heteroarilo bicíclico).

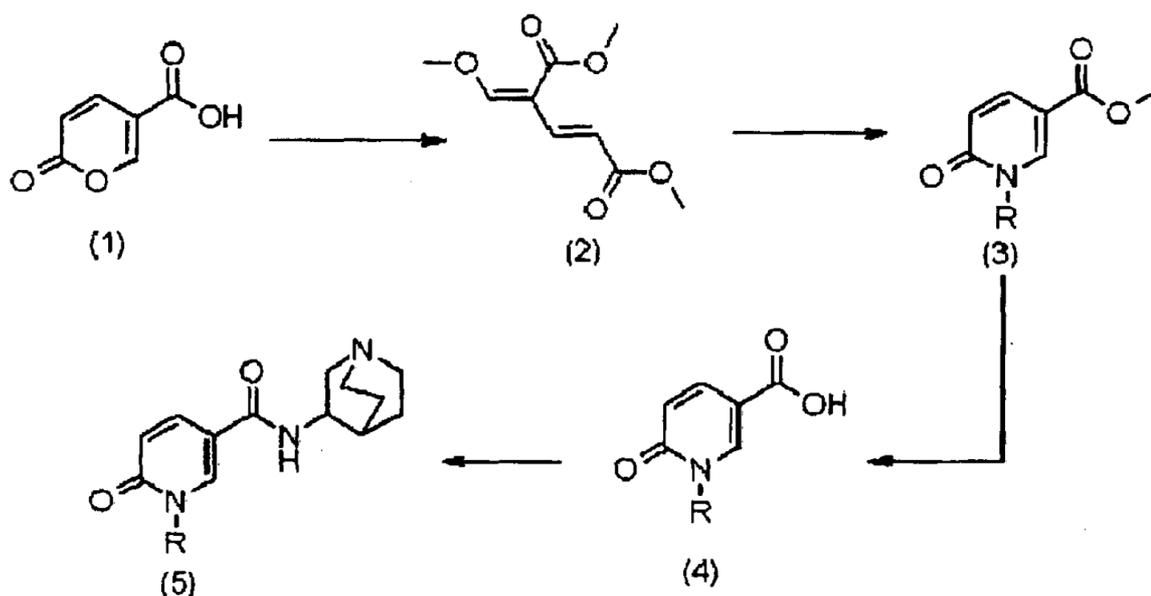
En algunas formas de realización, el grupo heteroarilo C1-C10 se puede seleccionar del grupo consistente en tiazolilo, benzotiazolilo, piridilo, isoxazolilo, isoquinolilo, quinolilo, benzotiadiazol, tiadiazolilo, pirazolilo, y pirazinilo.

[0011] En algunas formas de realización el grupo aralquilo y el grupo arilo pueden ser sustituidos por otros grupos halo o alquilo.

[0012] En algunas formas de realización, el compuesto de derivado de piridona de fórmula I puede ser preparado a partir de cualquier compuesto conocido o cualquier compuesto fácilmente obtenible del mismo por un experto en la técnica. Por lo tanto, las descripciones siguientes asociadas a métodos de preparación del compuesto de derivado de piridona se proporcionan solo para fines ilustrativos, y no están previstos para limitar el alcance de la presente invención.

Por ejemplo, el orden de las operaciones unitarias se puede cambiar si se necesita.

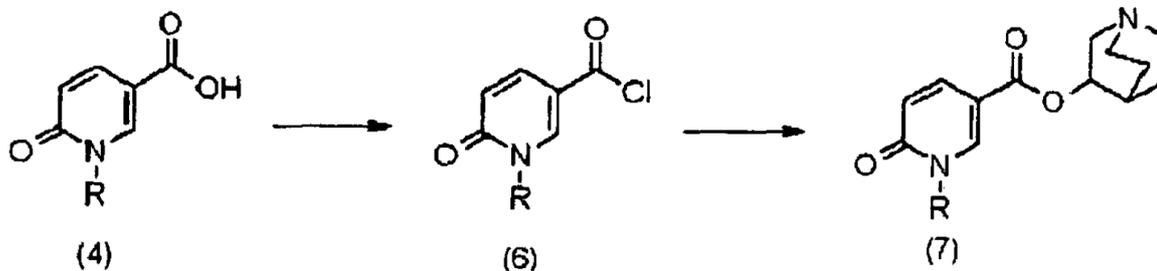
Esquema 1



[0013] En el esquema ilustrado arriba, R puede ser un grupo heteroarilo. En un método de síntesis general ilustrado en el esquema anterior, después de la síntesis de un intermedio 2 de un ácido cumarílico 1 como materia prima, el intermedio 2 puede reaccionar con un compuesto de amino heteroarilo (R-NH₂) y dimetilformamida (DMF) a alrededor de 150°C para obtener un compuesto de 6-piridona 3, que puede ser

luego hidrolizado en ácido 6-piridona-3-carboxílico 4, y luego un compuesto final 5 puede ser obtenido por introducción de quinuclidina.

Esquema 2



[0014] En el esquema ilustrado arriba, R puede ser un grupo heteroarilo.

5 Después de la síntesis de 6-oxo-3-carbonilcloruro (6) de ácido 6-piridona-3-carboxílico (4), un compuesto final (7) puede ser obtenido por introducción de quinuclidinol.

[0015] Ejemplos del derivado de piridina son los compuestos representados por la fórmula I, sales farmacéuticamente aceptables, tales como sales adicionales ácidas o básicas, y cualquier isómero estereoquímico de las mismas, donde estas sales no están limitadas específicamente, y pueden ser cualquier sal que es capaz de retener actividad de un compuesto parental de la misma en un sujeto objetivo y no causar ningún efecto indeseable.

10 Ejemplos de estas sales son ambas sales inorgánicas y orgánicas, tal como ácido acético, ácido nítrico, ácido aspártico, ácido sulfónico, ácido sulfúrico, ácido maleico, ácido glutámico, ácido fórmico, ácido succínico, ácido fosfórico, ácido ftálico, ácido tánico, ácido tartárico, ácido bromhídrico, ácido propiónico, ácido benzenosulfónico, ácido benzoico, ácido esteárico, ácido cresílico, ácido láctico, ácido bicarbónico, ácido bisulfúrico, ácido bitartárico, ácido oxálico, ácido butílico, edatato de calcio, ácido camfórico, ácido carbónico, ácido clorobenzoico, ácido cítrico, ácido edético, ácido toluenosulfónico, ácido edicilínico, ácido ecilínico, ácido fumárico, ácido glucéptico, ácido pamóico, ácido glucónico, ácido glicolarsanílico, nitrato de metilo, ácido poligalactrónico, ácido hexilisorcínico, ácido malónico, ácido hidrobámico, ácido hidrocloreínico, ácido yodhídrico, ácido hidroxinaftólico, ácido isetiónico, ácido lactobiónico, ácido mandélico, ácido estolínico, ácido múcico, ácido mucónico, ácido P-nitrometanosulfónico, ácido hexámico, ácido fantoténico, ácido monohidrógeno fosfórico, ácido dihidrógeno fosfórico, ácido salicílico, ácido de sulfamina, ácido sulfanílico, ácido metanosulfónico, y ácido teóclico.

15 Ejemplos de una sal básica son una sal de amonio, una sal de un metal álcali o alcalinotérreo tal como litio, sodio, potasio, magnesio, o calcio, una sal que contiene una base orgánica tal como benzatina, n-metil-D-glucamina, o hidrabamina, y una sal que contiene un aminoácido tal como arginina o lisina.

20 Estas sales se pueden convertir en una forma libre por tratamiento con un ácido o base apropiado.

El término "sal adicional" se puede interpretar como incluyendo solvatos obtenibles de cualquiera de los compuestos de fórmula I y sales de los mismos.

25 Ejemplos de estos solvatos son hidratos y alcoholatos.

[0016] En algunas formas de realización, isómeros estereoquímicos del compuesto de derivado de piridona pueden ser cualquier compuesto derivado de los compuestos representados por la fórmula I.

A menos que se mencione o indique lo contrario, la designación química de un compuesto abarca una mezcla de cualquier forma isomérica estereoquímicamente posible que el compuesto puede poseer, donde la mezcla puede contener cualquier diastereómero y/o enantiómero de la estructura molecular básica del compuesto.

30 En particular, el estereocentro puede estar en configuración R o S, un sustituyente de radical saturado cíclico bivalente (parcialmente) puede estar en la configuración trans o cis.

Un compuesto con un enlace doble puede tener estereoquímica Z o E en el enlace doble.

35 Cualquier isómero estereoquímico del compuesto de fórmula I o fórmula II también cae dentro del campo de la presente descripción.

[0017] En algunas formas de realización, el compuesto de derivado de piridina se puede seleccionar del grupo consistente en N-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-6-oxo-1-(2-tiazolil)-3-piridinacarboxamida, N-[(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il]-6-oxo-1-(2-tiazolil)-3-piridinacarboxamida, N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il]-6-oxo-1-(2-tiazolil)-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-6-oxo-1-(3-piridinil)-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-6-oxo-1-(3-piridinil)-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-1-(5-cloro-2-piridinil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-6-oxo-1-(5-fenil-2-piridina-1-il)-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-1-(3-isoxazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-6-oxo-1-(3-fenil-5-isoxazolil)-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-1-(5-metil-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-[(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il]-1-(5-metil-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il]-1-(5-metil-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-1-(5-etil-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-[(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il]-1-(5-

40 45 50

etil-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il]-1-(5-etil-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-6-oxo-1-(5-propil-2-tiazolil)-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-6-oxo-1-(5-propan-2-il-2-tiazolil)-3-piridinacarboxamida, N-[(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il]-6-oxo-1-(5-propan-2-il-2-tiazolil)-3-piridinacarboxamida, N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il]-6-oxo-1-(5-propan-2-il-2-tiazolil)-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-1-(5-tert-butil-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-[(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il]-1-(5-tert-butil-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il]-1-(5-tert-butil-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-1-(5-ciclopentil-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-1-(5-ciclohexil-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-1-(5-fenil-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-1-(5-cloro-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-[(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il]-1-(5-cloro-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il]-1-(5-cloro-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-6-oxo-1-[5-(fenilmetil)-2-tiazolil]-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-1-(4-metil-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-1-[4-(4-clorofenil)-2-tiazolil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-1-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-1-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-1-(4-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-1-(2,1,3-benzotiadiazol-4-il)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-1-(1,3-benzotiazol-6-il)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-1-(5-metil-2-fenil-3-pirazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-1-(1-isoquinolinilo)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-1-(5-isoquinolinilo)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-oxo-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-6-oxo-1-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-piridinacarboxamida, N-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-6-oxo-1-(2-pirazinil)-3-piridinacarboxamida, (1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-1-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-6-oxo-3-piridinacarboxilato, y (1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-6-oxo-1-(5-propan-2-il-1,3-tiazol-2-al)-3-piridinacarboxilato.

[0018] En algunas formas de realización, el compuesto de derivado de piridina puede ser un agonista o agonista parcial de un receptor de acetilcolina nicotínico $\alpha 7$.

[0019] Se entiende el término "agonista" usado aquí por su significado más amplio, es decir, como cualquier molécula que activa parcialmente o totalmente al menos una actividad biológica de un material objetivo (por ejemplo, el receptor de acetilcolina nicotínico $\alpha 7$).

Por ejemplo, el término compuesto "agonista" se refiere a un compuesto que aumenta o induce la actividad biológica de una proteína (por ejemplo, el receptor de acetilcolina nicotínico $\alpha 7$ c-Met) al que se enlaza el compuesto agonista.

Por ejemplo, el compuesto de derivado de piridina puede específicamente enlazarse con el dominio extracelular del receptor de acetilcolina nicotínico $\alpha 7$ para inducir la transmisión de señales intracelulares, que muestran eficacia en la prevención o tratamiento de deterioros cognitivos y en la recuperación neurológica.

[0020] Receptores $\alpha 7$ nicotínicos se conocen por ser significativos en la mejora de funciones cognitivas en, por ejemplo, aprendizaje, memoria y atención.

Por ejemplo, receptores $\alpha 7$ nicotínicos se asocian con el deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, deterioros cognitivos asociados a la edad y otros, trastorno cognitivo neuropsiquiátrico, trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit de atención e hiperactividad (ADHD), demencia provocada por inyección o trastorno metabólico, demencia de cuerpos de Lewy, convulsiones tales como epilepsia, infartos cerebrales múltiples, trastorno del humor, comportamientos compulsivos y adictivos, enfermedad inflamatoria, y enfermedades y condiciones asociadas al control del dolor provocadas por estos trastornos.

La actividad del receptor nicotínico $\alpha 7$ se puede cambiar o regular por la administración de ligandos de receptores $\alpha 7$ de los cuales ejemplos no limitativos son antagonistas, agonistas, agonistas parciales, y agonistas inversos.

Ligandos de receptores $\alpha 7$ son utilizables en el tratamiento y prevención de estos varios tipos de deterioros cognitivos y otras condiciones y enfermedades, y agonistas y agonistas parciales de los mismos se conocen por mejorar funciones cognitivas y atención en roedores, primates no humanos, y seres humanos [Gotti C and Clementi F (2004) Prog.Neurobiol.74;363-396; Jones HE, Garrett BE, Griffiths, RR (1999) J. Pharmacol. Exp. Ther. 288;188-197; Castner SA, Smagin GN, Piser TM, Wang Y, Smith JS, Christian EP, Mrzljak L, Williams GV (2011) Biol. Psychiatry 69;12-18; Wallace TL, Callahan PM, Tehim A, Bertrand D, Tombaugh G, Wang S, Xie W, Rowe WB, Ong V, Graham E, Terry AV Jr, Rodefer JS, Herbert B, Murray M, Porter R, Santarelli L, Lowe DA. (2011) J. Pharmacol. Exp. Ther. 336;242-253; Bitner RS, Bunnelle WH, Decker MW, Drescher KU, Kohlhaas KL, Markosyan S, Marsh KC, Nikkel AL, Browman K, Radek R, Anderson DJ, Buccafusco J, Gopalakrishnan M. (2010) J. Pharmacol. Exp. Ther. 334; 875-886; Woodruff-Pak, DS, Santos IS (2000) Behav. Brain Res. 113;11-19; Spinelli S, Ballard T, Feldon J, Higgins GA, Pryce CR (2006) Neuropharmacology 51;238-250].

[0021] Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para prevenir o tratar el deterioro cognitivo que incluye el compuesto de derivado de piridona descrito anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, solvato o hidrato del mismo en una cantidad terapéuticamente eficaz; y un portador farmacéuticamente aceptable.

- 5 [0022] En algunas formas de realización, el deterioro cognitivo se puede seleccionar del grupo consistente en demencia presenil, enfermedad de Alzheimer de aparición temprana, demencia senil, demencia tipo Alzheimer, demencia de corpúsculos de Lewy, demencia por microinfarto, demencia relacionada con el SIDA, demencia asociada al VIH, demencia asociada a cuerpos de Lewy, demencia asociada al síndrome de Down, enfermedad de Pick, deterioro cognitivo leve, deterioro de la memoria asociado a la edad, deterioro de la memoria a corto plazo reciente, trastorno cognitivo asociado a la edad, trastorno cognitivo asociado al fármaco, trastorno cognitivo asociado al síndrome de la inmunodeficiencia, deterioro cognitivo asociado a enfermedad vascular, esquizofrenia, trastorno de déficit de atención, (ADHD, y trastorno de déficit de aprendizaje.
- 10 La composición farmacéutica es neuroprotectora en términos de prevención o tratamiento de, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), o enfermedad de Huntington.
- 15 [0023] El término "trastorno cognitivo" usado aquí se refiere a la supresión en una gama amplia de funciones cognitivas o dominios cognitivos en animales, por ejemplo, en la memoria de trabajo, atención y vigilancia, aprendizaje y memoria verbal, aprendizaje y memoria visual, razonamiento y solución de problemas, y en particular, por ejemplo, en la función ejecutiva, velocidad de procesamiento de tareas y/o cognición social. Trastornos cognitivos se conocen por mostrar déficit de atención, pensamiento desorganizado, pensamiento retardado lento, dificultad de comprensión, atención baja, pérdida de capacidad de solución de problemas, memoria imprecisa, dificultades en la expresión de pensamientos y/o en la integración de pensamientos, sentido y comportamiento, o en la eliminación de los pensamientos irracionales. Los términos "trastorno cognitivo" y "déficit cognitivo" son intercambiables.
- 20 [0024] El término "tratamiento" se entiende que incluye prevención, supresión, y alivio (regresión) de enfermedades, trastornos, o condiciones asociadas al deterioro cognitivo en animales que nunca han sido diagnosticados con tales enfermedades, trastornos, o condiciones provocadas por deterioro cognitivo, pero que son aptos para tales enfermedades, trastornos, o condiciones. Por consiguiente, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere una dosis efectiva de un marcador clínico necesario para aliviar, reducir o prevenir síntomas de enfermedades que se deben tratar, o una dosis efectiva de un compuesto activo efectivo para la reducción o retraso de la aparición de tales síntomas, que pueden ser determinados empíricamente a través de un experimento en un modelo in vivo y/o in vitro de una enfermedad que se debe tratar.
- 25 [0025] En algunas formas de realización, la composición farmacéutica se puede formular en cualquier forma para ser administrada por cualquier vía adecuada, por ejemplo, por vía oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica, transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (incluyendo, subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa, e intradérmica), la vía oral siendo preferida. Para la administración oral, la composición farmacéutica puede incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable comúnmente usado en la técnica. En algunas formas de realización, para formulaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, y soluciones, ejemplos de vehículos son agua, glicol, aceite, y alcohol. Para formulaciones sólidas tales como píldoras, cápsulas, pastillas, ejemplos de vehículos son almidón, azúcar, caolín, lubricantes, ligantes, y desintegrantes. Sin embargo, se apreciará que la vía preferida dependerá de la condición general, edad del sujeto que se debe tratar, la naturaleza de la condición que se debe tratar, y la sustancia activa elegida.
- 30 35 40 45 En algunas formas de realización, la composición farmacéutica se puede preparar en forma de dosificación unitaria en cuanto a administración conveniente y consistencia de la dosis.
- [0026] En algunas formas de realización, la composición farmacéutica se puede administrar por cualquier vía adecuada, por ejemplo, por vía parenteral en forma de inyecciones, o por vía oral en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pellets, pastillas, grageas, píldoras, pastillas para chupar, soluciones acuosas o no acuosas, suspensiones, emulsiones de aceite en agua o de agua en aceite, elixires, o jarabes. Para administración parenteral, la composición farmacéutica se puede preparar como dispersiones, suspensión, emulsiones, soluciones de inyección estéril, o dispersiones que contienen polvo estéril. La composición farmacéutica está disponible también como una inyección de depósito.
- 50 55 Otras formas de administración adecuadas de la composición farmacéutica son supositorios, esprays, pomadas, cremas, geles, inhalaciones, y parches para la piel. La composición farmacéutica se puede preparar en cualquiera de las formas citadas anteriormente utilizando cualquier método conocido en la técnica. Cualquier diluyente de vehículo farmacéuticamente aceptable, excipiente, u otros aditivos que son comúnmente usados en la técnica pueden ser utilizados.
- 60 [0027] En algunas formas de realización, para uso clínico, la composición farmacéutica se puede administrar en una forma de dosis unitaria de aproximadamente 0,001-100 mg/kg o en una forma multidosis. Una dosis diaria total de los compuestos activos descritos en la presente descripción puede ser de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg por peso corporal, y en algunas formas de realización, puede ser de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg por peso corporal, pero no
- 65

está limitada a ella, depende de las condiciones genéricas de un paciente y la actividad de los compuestos activos administrados.

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica se puede administrar de una a tres veces al día.

5 En algunas circunstancias, los compuestos de derivado de piridona de fórmula I y fórmula II pueden estar en la formulación de las composiciones farmacéuticas efectivas de tipo profármaco.

[0028] En algunas formas de realización, la composición farmacéutica puede incluir además otros componentes auxiliares que no inhiben o ayudan a la función de los componentes activos, y se puede formular en cualquier variedad de formas conocidas en la técnica.

10 [0029] Según otro aspecto de la presente descripción, se proporciona una composición para un método de tratamiento de una deficiencia cognitiva, el método incluyendo poner en contacto a un sujeto que se debe tratar con la composición farmacéutica anteriormente descrita.

El contacto se puede realizar in vivo o in vitro.

15 El contacto in vivo puede incluir administrar la composición farmacéutica al sujeto.

El sujeto puede ser células, tejidos, orgánicos, o individuos.

En algunas formas de realización, la composición farmacéutica se puede administrar a una célula, tejido, u órgano por contacto directo de la composición farmacéutica después de la disolución en una solución tamponada adecuada, o pueden ser parenteralmente administrados a un individuo.

20 Como se ha descrito anteriormente, la composición farmacéutica y método de administración usados en el tratamiento no serán descritos aquí en detalle.

El sujeto al que se administra la composición farmacéutica puede ser cualquier animal, por ejemplo, seres humanos, o no humanos tales como perros, gatos, y ratones.

25 Efectos ventajosos de la invención

[0030] En algunas formas de realización, la composición farmacéutica puede eficazmente prevenir o tratar trastornos cognitivos asociados a deterioros cognitivos.

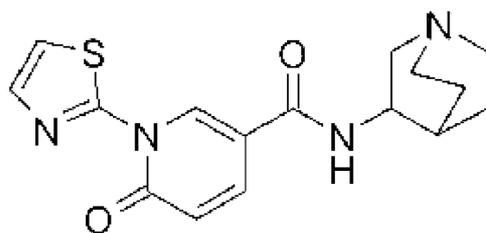
30 Modo para la invención

[0031] Una o más formas de realización de la presente descripción serán ahora descritas en detalle con referencia a los ejemplos siguientes.

35 Sin embargo, estos ejemplos son para uso ilustrativo solo y no se destinan a limitar el alcance de una o más formas de realización de la presente descripción.

Ejemplo 1: síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-6-oxo-1-(2-tiazolil)-3-piridinacarboxamida

[0032]



40 Ejemplo 1-1: Síntesis de dimetil 4-(metoximetileno)-2-pentanodioato

[0033] 52 mL (0,73 mmol) de acetilcloruro fue lentamente añadido gota a gota en una solución mezclada de 500 mL de metanol y 50 g (0,36 mol) de ácido cumálico a alrededor de 0°C durante aproximadamente 10 minutos mientras se agitaba.

La solución de reacción resultante se agitó bajo reflujo durante aproximadamente 10 horas.

Después de que la terminación de la reacción fue determinada por cromatografía en fase líquida, el producto de la reacción fue destilado usando metanol bajo presión reducida para obtener un compuesto.

50 El compuesto fue extraído tres veces con agua y acetato de etilo, y una fase orgánica fue purificada a una presión reducida usando cromatografía en columna (hexano:etilacetato=1:5), obteniendo así un compuesto objetivo (rendimiento real: 38 g, porcentaje de rendimiento: 53 %).

(Mayor/menor proporción = 5,8:1)

¹H-RMN (CDCl₃, 200MHz, mayor) δ7,64(s,1H), 7,58(d,1H), 6,62(d,1H), 4,02(s,3H), 3,73(m,6H)

¹H-RMN(CDCl₃, 200MHz, menor) δ8,87 (s,1H), 8,31(d,1H), 6,34(d,1H), 3,89(s,3H), 3,73 (m,6H)

55 Ejemplo 1-2: síntesis de metil 6-oxo-1-(2-tiazolil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxilato

[0034] Después 2 g (9,9 mmol) de dimetil 4-(metoximetileno)2-pentenodioato obtenido en el ejemplo 1-1 fueron disueltos en 10 mL de DMF, 1 g (9,9 mmol) de 2-aminotiazol se añadió a la solución.

Después, la solución de reacción resultante se agitó bajo reflujo a alrededor de 150°C durante 6 horas.

5 Después de que la terminación de la reacción fue determinada por cromatografía en fase líquida, el solvente se eliminó in vacuo y fue luego lavado usando solución salina, seguido de secado usando sulfato de magnesio, y filtración.

Después de la destilación bajo presión reducida, el producto resultante fue purificado utilizando la cromatografía de columna (hexano:etilacetato=1:3) para obtener un compuesto objetivo (rendimiento real: 1 g, porcentaje de

10 rendimiento: 43 %).

¹H-NMR(CDCI₃,500MHz)69,65(s,1H),7,99(d,1H),7,75(s,1H),7,34(s,1H),6,79(d,1H), 3,95(s,3H)

Ejemplo 1-3: síntesis de ácido metil 6-oxo-1-(2-tiazolil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico

15 [0035] Después de que 680 mg (2,88 mmol) de metil 6-oxo-1-(2-tiazolil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxilato fue disuelto en 12 mL de metanol y 4 mL de agua, 207 mg (8,64 mmol) de hidróxido de litio se añadió a la solución.

Después, la solución de reacción resultante se agitó a alrededor de 75°C durante 5 horas.

20 Después de que la terminación de la reacción fue determinada por cromatografía en fase líquida, el solvente se eliminó in vacuo, y HCl acuoso fue luego añadido a la solución de reacción para la titulación hasta que se alcanzó pH 2.

El compuesto sólido resultante fue filtrado para obtener un compuesto objetivo (rendimiento real: 466 mg, porcentaje de rendimiento: 73 %).

¹H-NMR(DMSO-d₆,500MHz)δ13,29(s,br,1H),9,40(s,1H),7,92(d,1H),7,81(s,1H),7,69 (s,1H),6,76(d,2H)

25 Ejemplo 1-4: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-6-oxo-1-(2-tiazolil)-3-piridinacarboxamida

[0036] N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-6-oxo-1-(2-tiazolil)-3-piridinacarboxamida fue sintetizada utilizando uno de los siguientes métodos.

30 [0037] **Método 1:** después de disolver 720 mg (3,15 mmol) de ácido 6-oxo-1-(2-tiazolil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico en 20 mL de tetrahidrofurano y 2 mL de DMF, 450 mg (3,78 mmol) de dihidrocloruro de quinuclidina y 1,28 g (9,43 mmol) de dietilisopropilamida fueron añadidos a la solución.

Después la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos, 1,4 g (3,78 mmol) de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N,N'-tetrametiluroniumhexafluorofosfato (HATU) se añadió a la solución de

35 reacción, esta solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 horas.

Después de que la terminación de la reacción fue determinada por cromatografía en fase líquida, el solvente se eliminó in vacuo, seguido de extracción tres veces con cloroformo y una solución de NaOH acuoso (pH 12) y purificación usando cromatografía en fase líquida (cloroformo:metanol:agua amoniacal=10:1:0,1) para obtener un compuesto objetivo (rendimiento real: 676 mg, porcentaje de rendimiento: 67 %).

40 [0038] **Método 2:** después de la disolución de 200 mg (0,90 mmol) de ácido 6-oxo-1-(2-tiazolil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico en 10 mL de diclorometano, 363 mg (2,86 mmol) de cloruro de oxalilo se añadió a la solución, y una cantidad catalítica de DMF fue luego añadida a la misma.

Después de la agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas, el solvente se eliminó in vacuo.

45 Después de la adición de 220 mg (1,36 mmol) de dihidrocloruro de quinuclidina a 10 mL de acetonitrilo, 445 mg (3,45 mmol) de dietilisopropilamida se añadió a la solución.

Esta solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 horas.

Después de la adición de la mezcla reactiva destilada bajo presión reducida a acetonitrilo, la solución de reacción de dihidrocloruro de quinuclidina fue añadida lentamente a la misma, seguido de agitación a temperatura ambiente

50 durante aproximadamente 24 horas y el solvente se eliminó in vacuo.

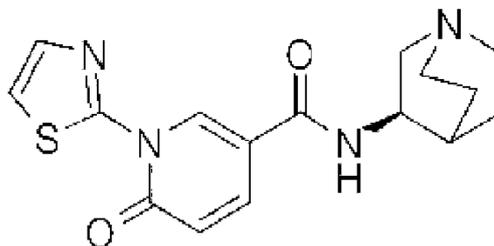
El compuesto resultante fue extraído tres veces con cloroformo y una solución acuosa de NaOH (pH=12), y fue luego purificado usando cromatografía en fase líquida (cloroformo:metanol:agua amoniacal=10:1:0,1) para obtener un compuesto objetivo (rendimiento real: 95 mg, porcentaje de rendimiento: 32 %),

¹H-NMR(CDCI₃,500MHz)69,26(s,1H),7,86(d,1H),7,55(d,1H),7,24(d,1H),7,19(br,1H),6,65(d,1H),4,13(m,1H),

55 3,39(m,1H),3,01(m,1H),2,80(m,4H),2,05(m,1H),1,86(m,1H), 1,71(m,2H),1,50(m,1H)

Ejemplo 2: Síntesis de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-6-oxo-1-(2-tiazolil)-3-piridinacarboxamida

[0039]



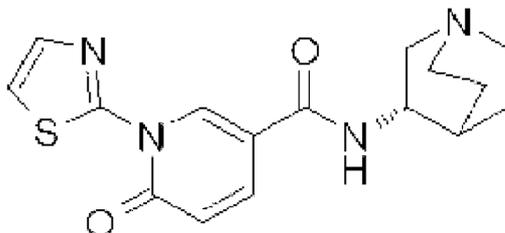
[0040] Ácido 6-oxo-1-(2-tiazolil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico fue sintetizado de la misma manera que en el ejemplo 1-2 y ejemplo 1-3.

5 Un compuesto objetivo se obtuvo del ácido 6-oxo-1-(2-tiazolil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico sintetizado y dihidrocloruro de 3R-quinuclidina de la misma manera que en el ejemplo 1-4 y método 1.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)69,26(s,1H),7,86(d,1H),7,55(d,1H),7,24(d,1H),7,19(br,1H),6,65(d,1H),4,13(m,1H),3,39(m,1H),3,01(m,1H),2,80(m,4H),2,05(m,1H),1,86(m,1H),1,71(m,2H),1,50(m,1H)

10 **Ejemplo 3: Síntesis de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il]-6-oxo-1-(2-tiazolil)-3-piridinacarboxamida**

[0041]



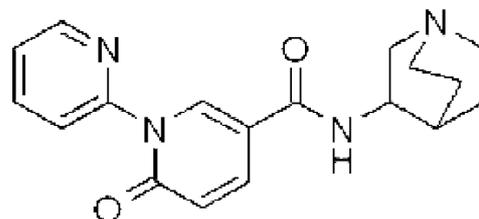
15 [0042] Ácido 6-oxo-1-(2-tiazolil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico fue sintetizado de la misma manera que en el ejemplo 1-2 y ejemplo 1-3.

Un compuesto objetivo se obtuvo del ácido 6-oxo-1-(2-tiazolil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico sintetizado y dihidrocloruro de 3S-quinuclidina de la misma manera que en el ejemplo 1-4 y método 1,

20 ¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)69,26(s,1H),7,86(d,1H),7,55(d,1H),7,24(d,1H),7,19(br,1H),6,65(d,1H),4,13(m,1H),3,39(m,1H),3,01(m,1H),2,80(m,4H),2,05(m,1H),1,86(m,1H),1,71(m,2H),1,50(m,1H)

Ejemplo 4: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-6-oxo-1-(2-piridinil)-3-piridinacarboxamida

[0043]

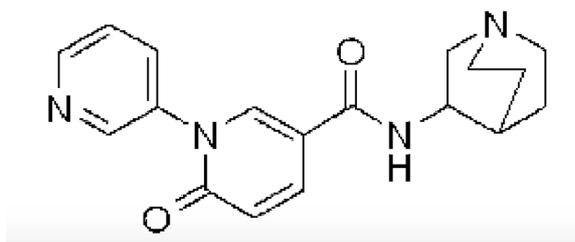


25 [0044] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1 y método 1, excepto que la 2-aminopiridina fue usada como una materia prima.

30 ¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)68,61(s,1H),8,51(s,1H),7,89(m,2H),7,78(d,1H),7,40(m,1H),6,67(d,1H),6,18(br,d,1H),4,12(m,1H),3,44(m,1H),2,86(m,4H),2,60(m,1H),2,04(m,1H),1,72(m,3H),1,54(m,1H)

Ejemplo 5: síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-6-oxo-1-(3-piridinil)-3-piridinacarboxamida

[0045]

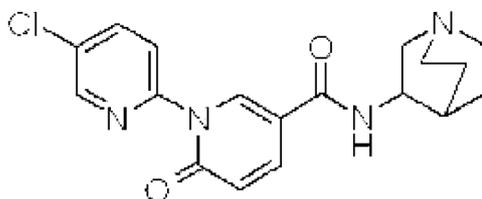


[0046] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1 y método 1, excepto que 3-aminopiridina fue usada como una materia prima.

5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$ 68,75(s, 1H), 8,69(m, 1H), 8,11(m, 1H), 7,85(m, 1H), 7,52(m, 1H), 7,49(m, 1H), 6,72(m, 1H), 6,03(br, 1H), 4,14(m, 1H), 3,49(m, 1H), 2,89(m, 4H), 2,61 (m, 1 H), 2,05(m, 1H), 1,75(m, 3H), 1,58(m, 1H)

Ejemplo 6: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl)-1-(5-cloro-2-piridinil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

10 [0047]

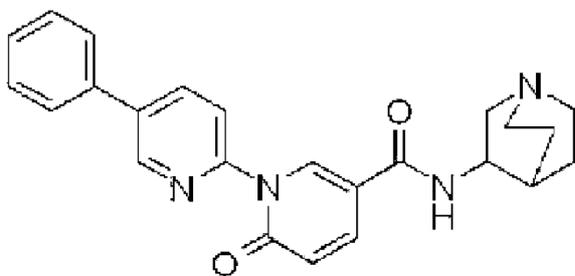


[0048] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1 y método 1, excepto que 2-amino-5-cloropiridina fue usada como una materia prima.

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$ 68,47(s, 1H), 8,08(m, 1H), 7,81(d, 1H), 7,74(d, 1H), 7,52(d, 1H), 6,70(d, 1H), 6,05(br, 1H), 4,13(m, 1H), 3,48(m, 1H), 2,84(m, 4H), 2,57(m, 1H), 2,03(m, 1H), 1,73(m, 3H), 1,57(m, 1H)

Ejemplo 7: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl)-6-oxo-1-(5-fenil-2-piridina-1-il)-3-piridinacarboxamida

20 [0049]

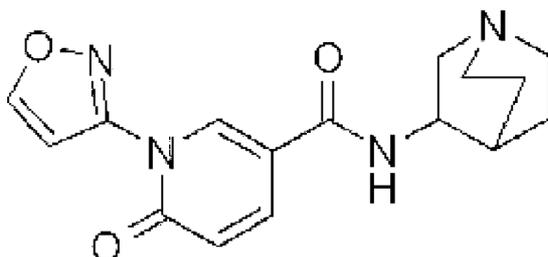


[0050] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1 y método 1, excepto que 2-amino-5-fenilpiridina fue usada como una materia prima.

25 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$ 68,80(s, 1H), 8,59(m, 1H), 8,01(m, 2H), 7,84(m, 1H), 7,57(m, 2H), 7,47(m, 3H), 6,68(d, 1H), 6,43(br, 1H), 4,19(m, 1H), 3,42(m, 1H), 3,08(m, 1H), 2,84(m, 4H), 2,10(m, 1H), 1,77(m, 3H), 1,58(m, 1H)

Ejemplo 8: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl)-1-(3-isoxazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

30 [0051]

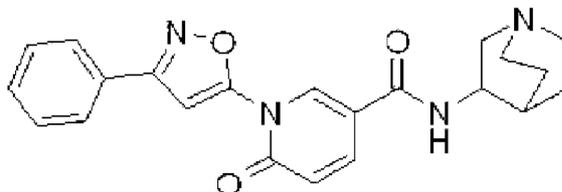


[0052] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1 y método 1, excepto que 3-aminoisoxazol fue usado como una materia prima.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)68,58(s,1H),8,48(s,1H),7,90(m,1H),7,17(s,1H),6,95(br,1H),6,63(d,1H),4,25(m,1H),3,48(m,1H),3,25(m,1H),2,91(m,4H),2,14(m,1H),1,78(m,3H),1,58(m,1H)

5 **Ejemplo 9: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-6-oxo-1-[3-fenil-5-isoxazolil]-3-piridinacarboxamida**

[0053]

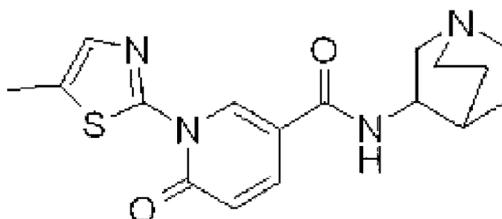


10 [0054] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1 y método 1, excepto que 5-amino-3-fenilisoxazol fue usado como una materia prima.

¹H-NMR(DMSO-d₆,500MHz)68,66(s,1H),8,33(m,1H),8,02(d,1H),7,95(m,2H),7,57(m,3H),7,50(s,1H),6,70(d,1H),3,96(m,1H),3,19(m,1),2,89(m,1H),2,70(m,4H),1,81(m; 2H),1,61(m,2H),1,34(m,1H)

15 **Ejemplo 10: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-1-(5-metil-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida**

[0055]

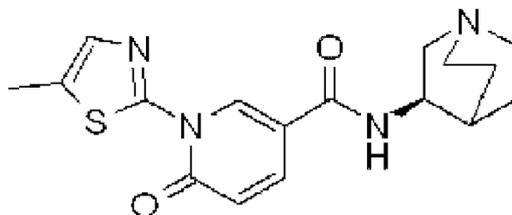


20 [0056] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1 y método 1, excepto que 2-amino-5-metiltiazol fue usado como una materia prima.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)69,23(s,1H),7,85(d,1H),7,33(s,1H),6,73(d,1H),6,56(br,1H),4,14(m,1H),3,42(m,1H),2,82(m,4H),2,65(m,1H),2,48(s,3H),2,04(m,1H),1,74(m,3H),1,56(m,1H)

25 **Ejemplo 11: Síntesis de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il]-1-(5-metil-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida**

30 [0057]



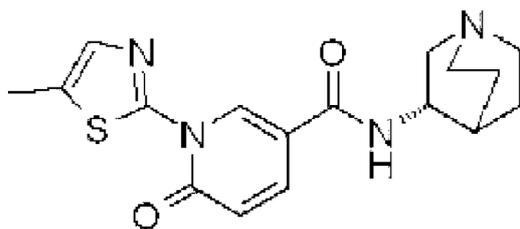
35 [0058] Ácido 6-oxo-1-(5-metil-2-tiazolil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico fue sintetizado de la misma manera que en el ejemplo 1-2 y ejemplo 1-3, excepto que 2-amino-5-metiltiazol fue usado como una materia prima.

Un compuesto objetivo se obtuvo del ácido 6-oxo-1-(5-metil-2-tiazolil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico sintetizado y dihidrocloruro de 3R-quinuclidina de la misma manera que en el Ejemplo 1-4 y Método 1.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)69,23(s,1H),7,85(d,1H),7,33(s,1H),6,73(d,1H),6,56(br,1H),4,14(m,1H),3,42(m,1H),2,82(m,4H),2,65(m,1H),2,48(s,3H),2,04(m,1H),1,74(m,3H),1,56(m,1H)

40 **Ejemplo 12: Síntesis de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il]-1-(5-metil-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida**

[0059]



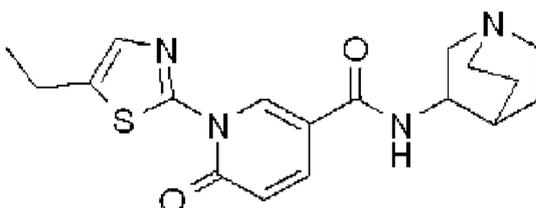
[0060] Ácido 6-oxo-1-(5-metil-2-tiazolil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico fue sintetizado de la misma manera que en el ejemplo 1-2 y ejemplo 1-3, excepto que 2-amino-5-metil-tiazol fue usado como una materia prima.

5 Un compuesto objetivo se obtuvo del ácido 6-oxo-1-(5-metil-2-tiazolil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico sintetizado y dihidrocloruro de 3S-quinuclidina de la misma manera que en el ejemplo 1-4 y método 1.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)69,23(s,1H),7,85(d,1H),7,33(s,1H),6,73(d,1H),6,56(br,1H),4,14(m,1H),3,42(m,1H), 2,82(m,4H),2,65 (m,1H),2,48(s,3H),2,04(m,1H),1,74(m,3H), 1,56(m,1H)

10 **Ejemplo 13: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-1-(5-etil-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida**

[0061]

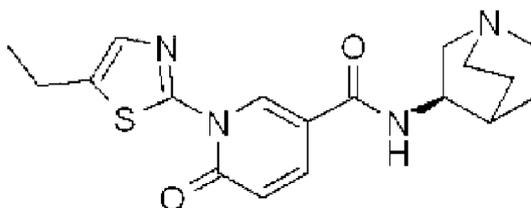


15 [0062] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1 y método 1, excepto que 2-amino-5-etiltiazol fue usado como una materia prima.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)69,30(s,1H),7,96(d,1H),7,30(s,1H),7,18(br,d,1H),6,72(d,1H),4,24(m,1H),3,45 (m,1H),3,21(m,1H),3,02(m,1H),2,88(m,5H),2,16(m,1H),1,93(m,1 H),1,80(m,2H),1,58(m,1H),1,34(t,3H)

20 **Ejemplo 14: Síntesis de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il]-1-(5-etil-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida**

[0063]



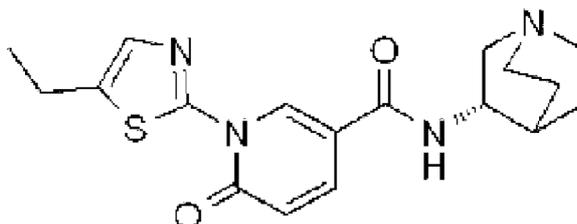
25 [0064] Ácido 6-oxo-1-(5-etil-2-tiazolil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico fue sintetizado de la misma manera que en el ejemplo 1-2 y ejemplo 1-3, excepto que 2-amino-5-etiltiazol fue usado como una materia prima.

Un compuesto objetivo se obtuvo del ácido 6-oxo-1-(5-etil-2-tiazolil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico sintetizado y dihidrocloruro de 3R-quinuclidina de la misma manera que en el ejemplo 1-4 y método 1.

30 ¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)69,30(s,1H),7,96(d,1H),7,30(s,1H),7,18(br,d,1H), 6,72 (d; 1H), 4,24 (m; 1H), 3,45 (m; 1H), 3,21 (m; 1H), 3,02 (m; 1H), 2,88 (m; 5H), 2,16 (m; 1H), 1,93 (m; 1H), 1,80 (m; 2H), 1,58 (m; 1H), 1,34 (t; 3H)

Ejemplo 15: Síntesis de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il]-1-(5-etil-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

[0065]



35

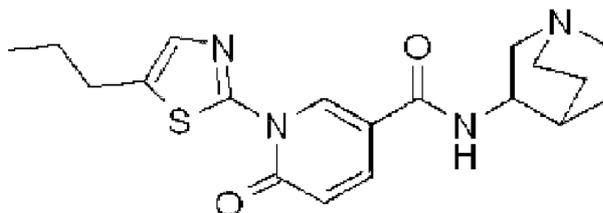
[0066] Ácido 6-oxo-1-(5-etil-2-tiazolil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico fue sintetizado de la misma manera que en el ejemplo 1-2 y ejemplo 1-3, excepto que 2-amino-5-etiltiazol fue usado como una materia prima.

Un compuesto objetivo se obtuvo del ácido 6-Oxo-1-(5-etil-2-tiazolil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico sintetizado y dihidrocloruro de 3S-quinuclidina de la misma manera que en el ejemplo 1-4 y método 1.

5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$ 69,30(s, 1H), 7,96(d, 1H), 7,30(s, 1H), 7,18(br, d, 1H), 6,72 (d; 1H), 4,24 (m; 1H), 3,45 (m; 1H), 3,21 (m; 1H), 3,02 (m; 1H), 2,88 (m; 5H), 2,16 (m; 1H), 1,93 (m; 1H), 1,80 (m; 2H), 1,58 (m; 1H), 1,34 (t; 3H)

Ejemplo 16: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-6-oxo-1-(5-propil-2-tiazolil)-3-piridinacarboxamida

10 [0067]



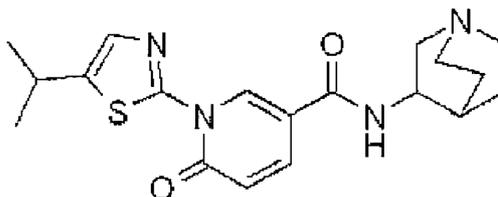
[0068] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1 y método 1, excepto que 2-amino-5-propiltiazol fue usado como una materia prima.

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$ 69,27(s, 1H), 7,90(d, 1H), 7,3(s, 1H), 6,84(br, 1H), 6,72(d, 1H), 4,18(m, 1H), 3,43(m, 1H), 3,09(m, 1H), 2,88(m, 4H), 2,80(t, 2H), 2,11(m, 1H), 1,86(m, 1H), 1,73(m, 4H), 1,56(m, 1H), 1,00(t, 3H)

Ejemplo 17: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-6-oxo-1-(5-propan-2-il-2-tiazolil)-3-piridinacarboxamida

20

[0069]



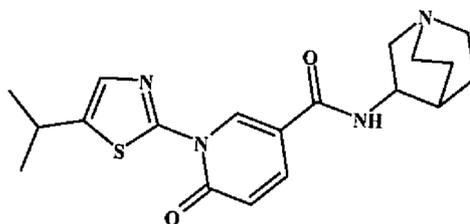
[0070] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1 y método 1, excepto que 2-amino-5-isopropiltiazol fue usado como una materia prima.

25 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$ 69,28(s, 1H), 7,96(d, 1H), 7,29(br, d, 1H), 6,71(d, 1H), 4,23(m, 1H), 3,42(m, 1H), 3,22(m, 2H), 2,93(m, 4H), 2,16(m, 1H), 1,94(m, 1H), 1,80(m, 2H), 1,53(m, 1 H), 1,35(d, 6H)

Ejemplo 18: Síntesis de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-6-oxo-1-(5-propan-2-il-2-tiazolil)-3-piridinacarboxamida

30

[0071]



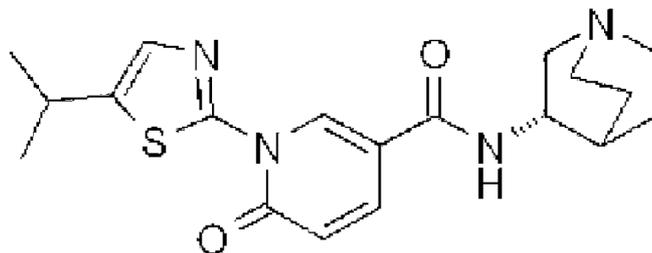
[0072] Ácido 6-oxo-1-(5-propan-2-il-2-tiazolil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico fue sintetizado de la misma manera que en el ejemplo 1-2 y ejemplo 1-3, excepto que 2-amino-5-isopropiltiazol fue usado como una materia prima.

Un compuesto objetivo se obtuvo del ácido 6-oxo-1-(5-propan-2-il-2-tiazolil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico sintetizado y dihidrocloruro de 3R-quinuclidina de la misma manera que en el ejemplo 1-4 y método 1.

40 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$ 69,28(s, 1H), 7,96(d, 1H), 7,29(br, d, 1H), 6,71(d, 1H), 4,23(m, 1H), 3,42(m, 1H), 3,22(m, 2H), 2,93(m, 4H), 2,16(m, 1H), 1,94(m, 1H), 1,80(m, 2H), 1,53(m, 1 H), 1,35(d, 6H)

Ejemplo 19: Síntesis de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-6-oxo-1-(5-propan-2-il-2-tiazolil)-3-piridinacarboxamida

[0073]

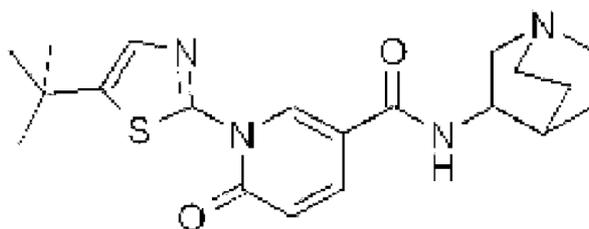


5 [0074] Ácido 6-oxo-1-(5-propan-2-il-2-tiazolil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico fue sintetizado de la misma manera que en el ejemplo 1-2 y ejemplo 1-3, excepto que 2-amino-5-isopropiltiazol fue usado como una materia prima. Un compuesto objetivo se obtuvo del ácido 6-oxo-1-(5-propan-2-il-2-tiazolil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico sintetizado y dihidrocloruro de 3S-quinuclidina de la misma manera que en el ejemplo 1-4 y método 1.

10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$ 69,28(s, 1H), 7,96(d, 1H), 7,29(br, d, 1H), 6,71(d, 1H), 4,23(m, 1H), 3,42(m, 1H), 3,22(m, 2H), 2,93(m, 4H), 2,16(m, 1H), 1,94(m, 1H), 1,80(m, 2H), 1,53(m, 1 H), 1,35(d, 6H)

Ejemplo 20: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-1-(5-tert-butil-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

15 [0075]



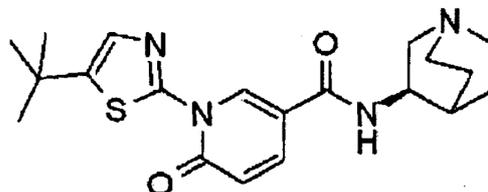
[0076] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1 y método 1, excepto que 2-amino-5-tert-butiltiazol fue usado como una materia prima.

20 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$ 69,25(s, 1H), 7,86(d, 1H), 7,27(s, 1H), 6,87(br, 1H), 6,70(d, 1H), 4,19(m, 1H), 3,45(m, 1H), 3,08(m, 1H), 2,89(m, 4H), 2,11(m, 1H), 1,90(m, 1H), 1,76(m, 2H), 1,57(m, 1H), 1,42(s, 9H)

Ejemplo 21: Síntesis de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il]-1-[5-tert-butil-2-tiazolil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida

25

[0077]

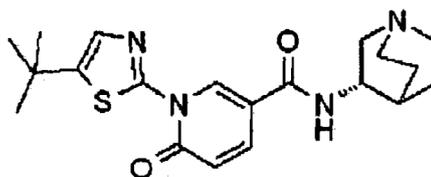


30 [0078] Ácido 6-oxo-1-(5-tert-butil-2-tiazolil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico fue sintetizado de la misma manera que en el ejemplo 1-2 y ejemplo 1-3, excepto que 2-amino-5-tert-butiltiazol fue usado como una materia prima. Un compuesto objetivo se obtuvo del ácido 6-Oxo-1-(5-tert-butil-2-tiazolil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico sintetizado y dihidrocloruro de 3R-quinuclidina de la misma manera que en el ejemplo 1-4 y método 1.

35 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$ 89,25(s, 1H), 7,86(d, 1H), 7,27(s, 1H), 6,87(br, 1H), 6,70(d, 1H), 4,19(m, 1H), 3,45(m, 1H), 3,08(m, 1H), 2,89(m, 4H), 2,11(m, 1H), 1,90(m, 1H), 1,76(m, 2H), 1,57(m, 1H), 1,42(s, 9H)

Ejemplo 22: Síntesis de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il]-1-[5-tert-butil-2-tiazolil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida

40 [0079]



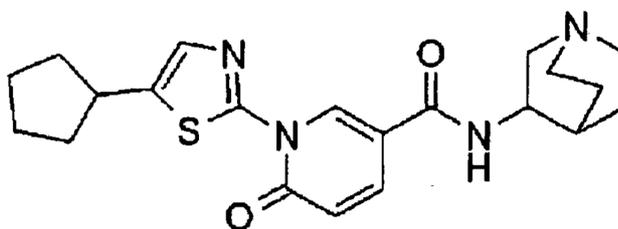
[0080] Ácido 6-oxo-1-(5-tert-butil-2-tiazolil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico fue sintetizado de la misma manera que en el ejemplo 1-2 y ejemplo 1-3, excepto que 2-amino-5-tert-butiltiazol fue usado como una materia prima.

5 Un compuesto objetivo se obtuvo del ácido 6-oxo-1-(5-tert-butil-2-tiazolil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico sintetizado y dihidrocloruro de 3S-quinuclidina de la misma manera que en el ejemplo 1-4 y método 1.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$ 69,25(s,1H), 7,86(d,1H), 7,27(s,1H), 6,87(br,1H), 6,70(d,1H), 4,19(m,1H), 3,45(m,1H), 3,08(m,1H), 2,89(m,4H), 2,11 (m; 1H), 1,90(m, 1H), 1,76(m,2H) , 1,57(m,1H), 1,42(s,9H)

10 **Ejemplo 23: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-1-(5-ciclopentil-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida**

[0081]



15

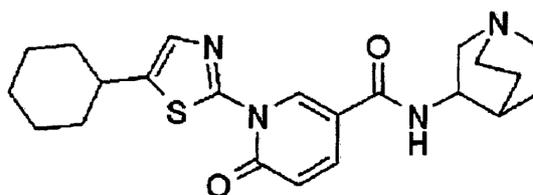
[0082] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1 y método 1, excepto que 2-amino-5-ciclopentiltiazol fue usado como una materia prima.

20 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$ 69,17(s,1H), 7,80(d,1H), 7,21(s,1H), 6,95(br,1H), 6,64(d,1H), 4,10(m, 1H), 3,37(m, 1H), 3,19(m,1H), 2,99(m,1H), 2,81(m,4H), 2,12(m,2H), 2,04(m,1H) , 1,78(m,3H), 1,66(m,6H), 1,50(m,1H)

Ejemplo 24: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-1-(5-ciclohexil-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

[0083]

25



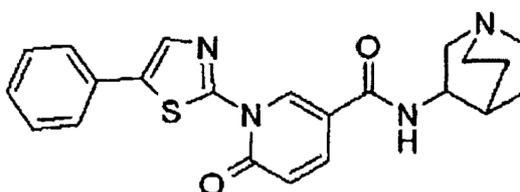
[0084] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1 y método 1, excepto que 2-amino-5-ciclohexiltiazol fue usado como una materia prima.

30 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})$ 69,33(s,1H), 8,01(d,1H), 7,52(br,1H), 7,26(s,1H), 6,68(d,1H), 4,32(m,1H), 3,47(m,1H), 3,39(m,1H), 3,32(m,1H), 3,05 (m; 3H), 2,83 (m, yo H), 2,24 (m; 1H), 2,04 (m; 3H), 1,87 (m; 4H), 1,74 (m; 1H), 1,65 (m; 1H), 1,49 (m; 4H), 1,23 (m; 1H)

Ejemplo 25: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-1-(5-fenil-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

35

[0085]



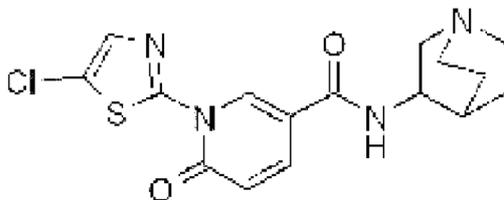
[0086] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1 y método 1, excepto que 2-amino-5-feniltiazol fue usado como una materia prima.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)69,53(s,1H),7,93(d,2H),7,85(d,1H),7,45(m,4H),6,79(d,1H),6,63(br,1H),4,21(m,1H),3,46(m,1H),3,06(m,1H),2,92(m,4H),2,06(m,1H),1,84(m,3H),1,68(m,1H)

5

Ejemplo 26: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-1-(5-cloro-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

[0087]



10

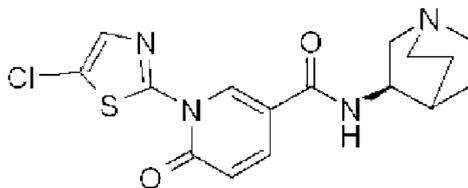
[0088] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1 y método 1, excepto que 2-amino-5-clorotiazol fue usado como una materia prima.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)69,13(s,1H),7,85(d,1H),7,44(s,1H),6,92(br,1H),6,69(d,1H),4,13(m,1H),3,41(m,1H),3,00(m,1H),2,28(m,4H),2,06(m,1H),1,84(m,1H),1,71(m,2H),1,52(m,1H)

15

Ejemplo 27: Síntesis de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il]-1-(5-cloro-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

[0089]



25

[0090] Ácido 6-oxo-1-(5-cloro-2-tiazolil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico fue sintetizado de la misma manera que en el ejemplo 1-2 y ejemplo 1-3, excepto que 2-amino-5-clorotiazol fue usado como una materia prima.

Un compuesto objetivo se obtuvo del ácido 6-oxo-1-(5-cloro-2-tiazolil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico sintetizado y dehidrocloruro de 3R-quinuclidina de la misma manera que en el ejemplo 1-4 y método 1.

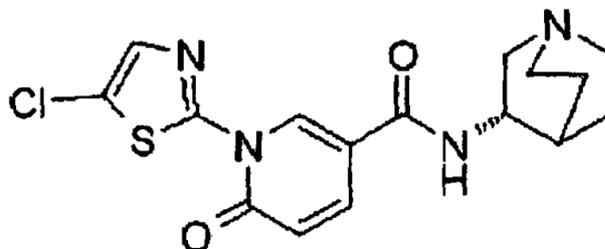
¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)69,13(s,1H),7,85(d,1H),7,44(s,1H),6,92(br,1H),6,69(d,1H),4,13(m,1H),3,41(m,1H),3,00(m,1H),2,28(m,4H),2,06(m,1H),1,84(m,1H),1,71(m,2H),1,52(m,1H)

30

Ejemplo 28: Síntesis de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il]-1-(5-cloro-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

[0091]

35



[0092] Ácido 6-oxo-1-(5-cloro-2-tiazolil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico fue sintetizado de la misma manera que en el ejemplo 1-2 y ejemplo 1-3, excepto que 2-amino-5-clorotiazol fue usado como una materia prima.

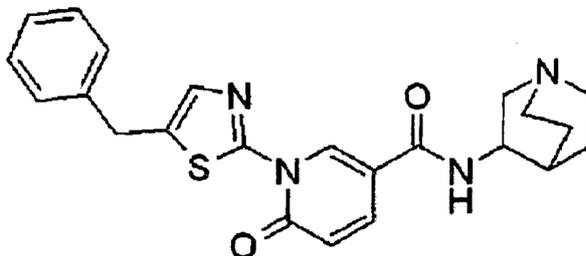
Un compuesto objetivo se obtuvo del ácido 6-oxo-1-(5-cloro-2-tiazolil)-1,6-dihidro-3-piridinacarboxílico sintetizado y dehidrocloruro de 3S-quinuclidina de la misma manera que en el ejemplo 1-4 y método 1.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)69,13(s,1H),7,85(d,1H),7,44(s,1H),6,92(br,1H),6,69(d,1H),4,13(m,1H),3,41(m,1H),3,00(m,1H),2,28(m,4H),2,06(m,1H),1,84(m,1H),1,71(m,2H),1,52(m,1H)

40

Ejemplo 29: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-6-oxo-1-[5-(fenilmetil)-2-tiazolil]-3-piridinacarboxamida

5 [0093]

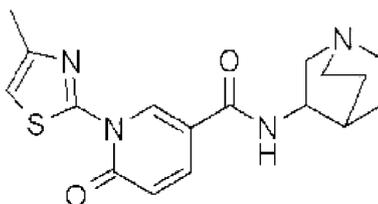


[0094] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1 y método 1, excepto que 5-bencil-1,3-tiazolil-2-anilina fue usado como una materia prima.

10 ¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)69,23(s,1H),7,82(d,1H),7,32(m,6H),6,72(d,1H),6,36(br,1H),4,16(s,2H),4,12(m,1H),3,44(m,1H),2,89(m,4H),2,62(m,1H),2,04(m,1H),1,72(m,3H),1,52(m,1H)

Ejemplo 30: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-1-(4-metil-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

15 [0095]



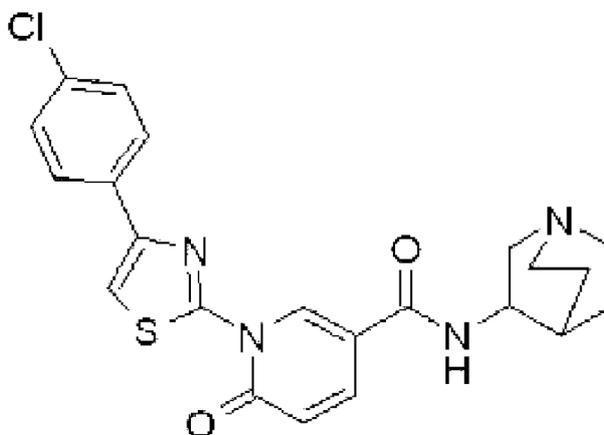
[0096] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1 y método 1, excepto que 2-amino-4-metiltiazol fue usado como una materia prima.

20 ¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)69,34(s,1H),7,83(d,1H),6,87(s,1H),6,78(d,1H),6,40(br,1H),4,18(m,1H),3,42(m,1H),2,84(m,4H),2,65(m,1H),2,51(s,3H),2,08(m,1H),1,78(m,3H),1,58(m,1H)

Ejemplo 31: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-1-[4-(4-clorofenil)-2-tiazolil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida

25

[0097]

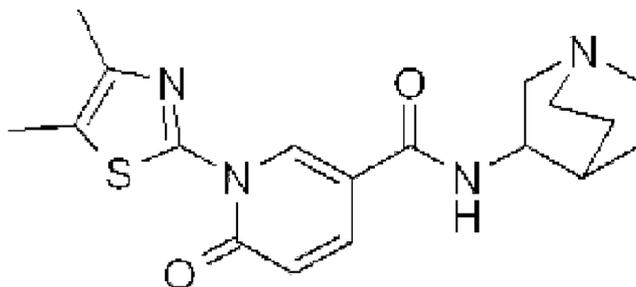


30 [0098] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1 y método 1, excepto que 2-amino-4-clorofeniltiazol fue usado como una materia prima.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)89,52(s,1H),7,87(m,2H),7,81(m,1H),7,45(s,1H),7,41(m,2H),6,80(m,1H),6,38(br,1H),4,13(m,1H),3,47(m,1H),3,03(m,1H),2,83(m,3H),2,77(m,1H),2,11(m,1H),1,86(m,3H),1,69(m,1H)

Ejemplo 32: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-1-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

[0099]

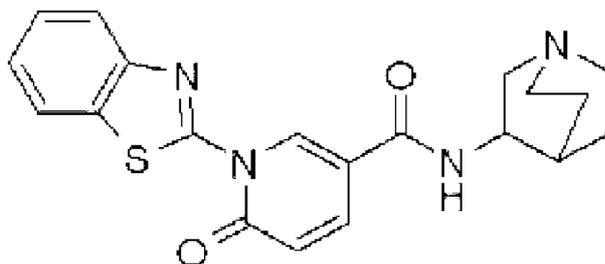


5 [0100] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1 y método 2, excepto que 2-amino-4,5-dimetiltiazol fue usado como una materia prima.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)69,18(s,1H),7,80(d,1H),7,19(br,d,1H),6,60(d,1H),4,12(m,1H),3,35(m,1H),3,02(m,1H),
2,84(m,4H),2,29(s,3H),2,08(s,3H),2,06(m,1H),1,87(m,1H),1,72(m,2H),1,50(m,1H)

Ejemplo 33: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-1-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

[0101]

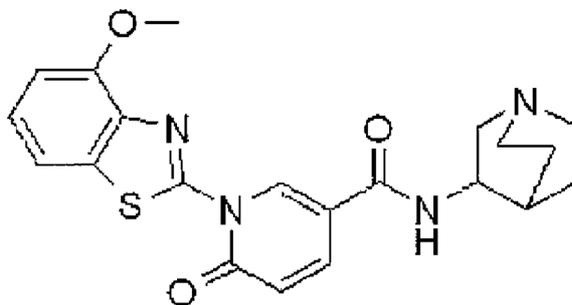


15 [0102] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1 y método 1, excepto que 2-amino-1,3-benzotiazol fue usado como una materia prima.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)69,45(s,1H),7,98(m,3H),7,56(m,1H),7,52(m,1H),6,84(m,1H),6,32(br,1H),4,17(m,1H),
3,44(m,1H),3,04(m,1H),2,94(m,3H),2,65 (m,1H),2,01 (M,1 H),1,84(m,3H),1,60(m,1H)

Ejemplo 34: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-1-(4-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

[0103]

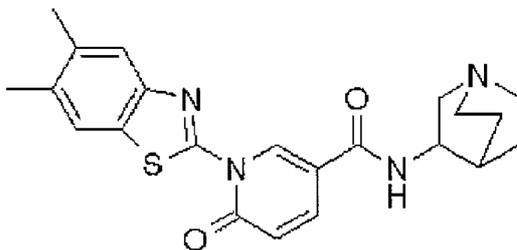


25 [0104] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1 y método 1, excepto que 2-amino-4-metoxi-1,3-benzotiazol fue usado como una materia prima.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)69,50(s,1H),7,97(d,1H),7,54(d,1H),7,38(m,1H),6,84(d,1H),6,69(d,1H),6,53(br,1H),
30 4,14(m,1H),4,08(m,3H),3,43(m,1H),2,711(m,4H),2,68(m,1H), 2,08(m,1H),1,73(m,3H),1,58(m,1H)

Ejemplo 35: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-1-[5,6-dimetil-1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-3-piridinacarboxamida

[0105]

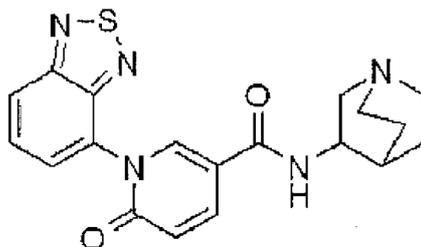


5 [0106] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1 y método 1, excepto que 2-amino-5,6-dimetoxi-1,3-benzotiazol fue usado como una materia prima.

¹H-NMR(CDC₁₃,500MHz)59,46(s,1H),8,65(d,1H),8,09(d,1H),7,84(d,2H),6,80(d,1H),4,14(m,1H),3,46(m,1H),2,89(m,4H),2,49(m,6H),2,38(m,1H),2,07(m,1H),1,79(m,3H),1,62(m,1H)

10 **Ejemplo 36: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-1-(2,1,3-benzotiadiazol-4-il)-6-oxo-3-piridinacarboxamida**

[0107]

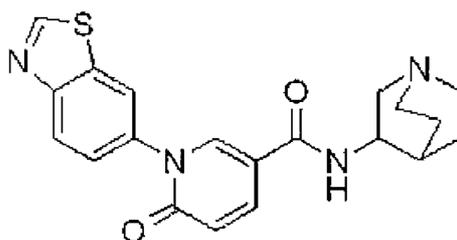


15 [0108] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1 y método 4, excepto que 4-amino-2,1,3-benzotiadiazol fue usado como una materia prima.

¹H-NMR(CDC₁₃,500MHz)78,18(s,1H),8,16(d,1H),7,80(m,1H),7,78(m,1H),7,68(m,1H),6,66(d,1H),6,42(br,d,1H),4,05(m,1H),3,33(m,1H),2,84(m,4H),2,54(m,1H),1,95(m,1H),1,67(m,3H),1,46(m,1H)

20 **Ejemplo 37: síntesis de N-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-1-(1,3-benzotiazol-6-il)-6-oxo-3-piridinacarboxamida**

[0109]

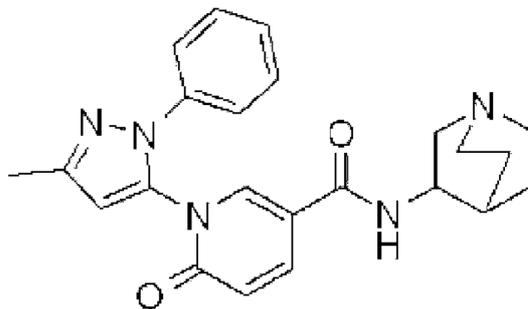


25 [0110] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1 y método 1, excepto que 6-amino-1,3-benzotiazol fue usado como una materia prima.

¹H-NMR(CDC₁₃,500MHz)78,93(s,1H),8,23(m,1H),8,20(s,1H),8,02(s,1H),7,79(d,1H),7,57(d,1H),6,65(d,1H),6,56(br,d,1H),4,15(m,1H),3,39(m,1H),2,88(m,4H),2,72(m,1H),2,0(m,1H),1,76(m,3H),1,53(m,1H)

30 **Ejemplo 38: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-1-(5-metil-2-fenil-3-pirazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida**

[0111]

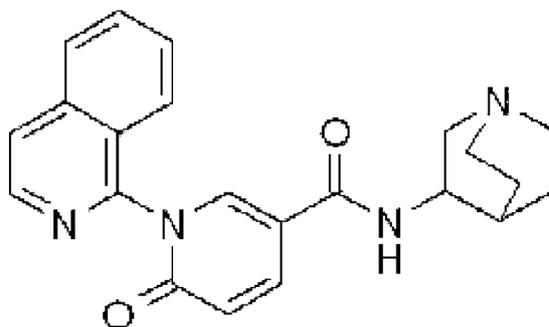


[0112] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1 y método 1, excepto que 3-amino-5-metil-2-fenilpirazol fue usado como una materia prima.

5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 8,97(\text{s}, 1\text{H}), 8,51(\text{s}, 1\text{H}), 8,23(\text{d}, 2\text{H}), 7,52(\text{m}, 3\text{H}), 7,33(\text{m}, 2\text{H}), 6,44(\text{br}, 1\text{H}), 4,23(\text{m}, 1\text{H}), 3,48(\text{m}, 1\text{H}), 2,91(\text{m}, 3\text{H}), 2,86(\text{m}, 2\text{H}), 2,67(\text{m}, 3\text{H}), 1,98(\text{m}, 1\text{H}), 1,75(\text{m}, 3\text{H}), 1,59(\text{m}, 1\text{H})$

Ejemplo 39: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl)-1-(1-isoquinolinil)-6-oxo-3-piridinacarbamida

10 [0113]

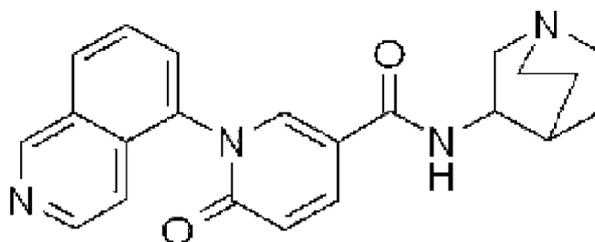


[0114] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1 y método 1, excepto que 1-aminoisoquinolins fue usado como una materia prima.

15 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 9,10(\text{d}, 1\text{H}), 8,92(\text{d}, 1\text{H}), 8,50(\text{s}, 1\text{H}), 7,80(\text{m}, 3\text{H}), 7,61(\text{d}, 1\text{H}), 7,43(\text{m}, 2\text{H}), 5,98(\text{br}, 1\text{H}), 4,13(\text{m}, 1\text{H}), 3,63(\text{m}, 1\text{H}), 2,87(\text{m}, 4\text{H}), 2,58(\text{d}, 1\text{H}), 2,07(\text{m}, 1\text{H}), 1,93(\text{m}, 2\text{H}), 1,52(1\text{H}), 1,43(\text{s}, 1\text{H})$

Ejemplo 40: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl)-1-(5-isoquinolinil)-6-oxo-3-piridinacarbamida

20 [0115]

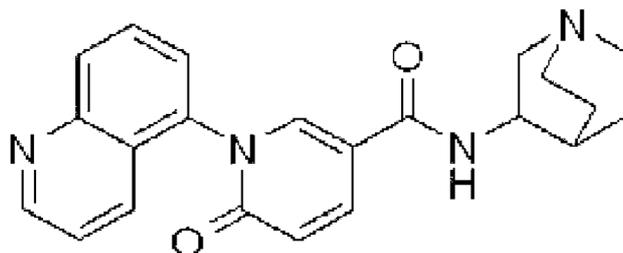


[0116] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 5 y método 1, excepto que 1-aminoisoquinolina fue usada como una materia prima.

25 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta 9,38(\text{m}, 1\text{H}), 8,59(\text{m}, 1\text{H}), 8,18(\text{m}, 1\text{H}), 8,05(\text{m}, 1\text{H}), 7,82(\text{m}, 1\text{H}), 7,78(\text{m}, 2\text{H}), 7,23(\text{m}, 1\text{H}), 6,77(\text{d}, 1\text{H}), 6,30(\text{br}, 1\text{H}), 4,11(\text{m}, 1\text{H}), 3,41(\text{m}, 1\text{H}), 2,85(\text{m}, 4\text{H}), 2,61(\text{m}, 1\text{H}), 2,05(\text{m}, 1\text{H}), 1,78(\text{m}, 3\text{H}), 1,49(\text{m}, 1\text{H})$

Ejemplo 41: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl)-6-oxo-1-(5-quinolinil)-3-piridinacarbamida

30 [0117]

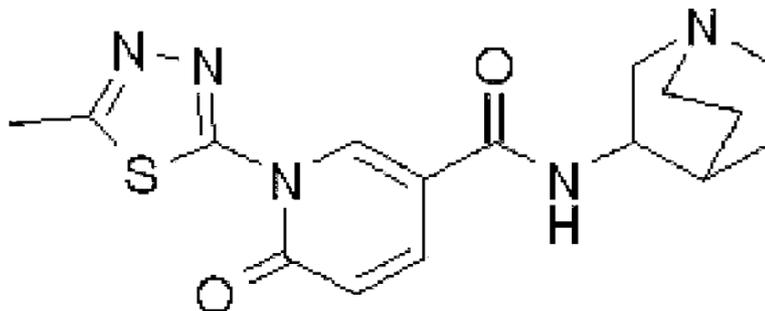


[0118] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 5 y método 1, excepto que 1-aminoquinolina fue usada como una materia prima.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ8,90(d,1H),8,23(s,1H),8,12(s,1H),7,80(t,3H),7,51(m,2H),6,78(d,1H),6,23(br,1H),4,04(m,1H),3,48(m,1H),2,81(m,4H),2,59(m,1H),1,93(m,1H),1,87(m,2H),1,64(m,1H),1,45(m,1H)

Ejemplo 42: síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl)-1-[5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il]-6-oxo-3-piridinacarboxamida

[0119]

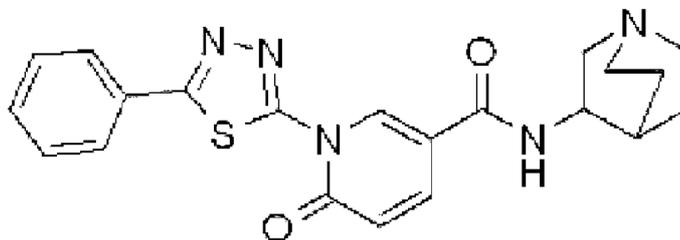


[0120] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1 y método 2, excepto que 2-amino-5-metil-1,3,4-tiadiazol fue usado como una materia prima.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ9,31(s,1H),8,03(d,1H),7,24(br,s,1H),6,78(d,1H),4,21(m,1H),3,39(m,1H),3,12(m,1H),2,91(m,4H),2,77(s,3H),2,12(m,1H),1,91(m,1H),1,78(m,2H),1,57(m,1H)

Ejemplo 43: síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl)-6-oxo-1-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-piridinacarboxamida

[0121]

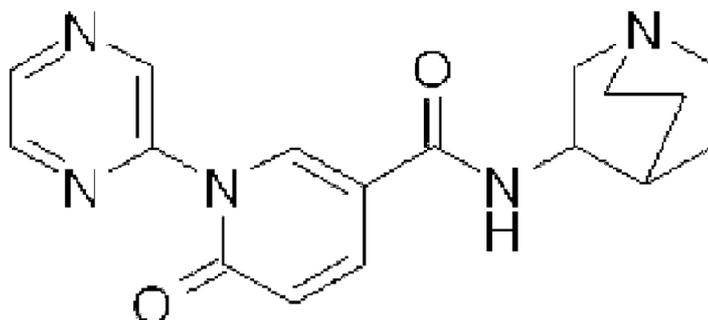


[0122] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1 y método 1, excepto que 2-amino-5-fenil-1,3,4-tiadiazol fue usado como una materia prima.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ8,14(s,1H),7,97(m,2H),7,59(m,3H),7,47(m,1H),7,41(m,1H),5,99(br,1H),4,11(m,1H),3,42(m,1H),2,82(m,4H),2,54(m,1H),2,01(m,1H),1,83(m,3H),1,66(m,1H)

Ejemplo 44: Síntesis de N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl)-6-oxo-1-(2-pirazinil)-3-piridinacarboxamida

[0123]

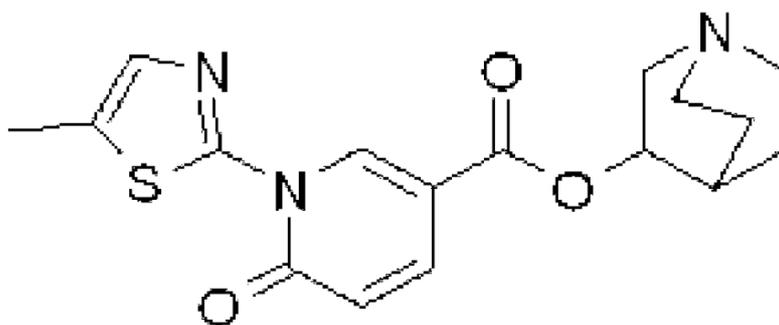


[0124] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 1 y método 1, excepto que 2-aminopiridina fue usada como una materia prima.

5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz})\delta$ 9,31(s, 1H), 8,62(m, 3H), 7,78(m, 1H), 6,68(d, 1H), 6,31(br, 1H), 4,09(m, 1H), 3,41(m, 1H), 2,87(m, 4H), 2,65(m, 1H), 2,17(m, 1H), 1,75(m, 3H), 1,58(m, 1 H)

Ejemplo 45: síntesis de (1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-yl)-1-[5-metil-1,3-tiadiazol-2-il]-6-oxo-3-piridinacarboxilato

10 [0125]



Ejemplo 45-1: Síntesis de metil 1-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1,6-dihidro-6-oxo-3-piridinacarboxilato

15 [0126] Un compuesto objetivo fue sintetizado utilizando 2-amino-5-metiltiazol de la misma manera que en el ejemplo 1-2.

Ejemplo 45-2: síntesis de ácido 1-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1,6-dihidro-6-oxo-3-piridinacarboxílico

20 [0127] Un compuesto objetivo se obtuvo usando metil 1-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1,6-dihidro-6-oxo-3-piridinacarboxilato y LiOH de la misma manera que en el ejemplo 1-3.

Ejemplo 45-3: síntesis de 6-oxo-1-fenil-1,6-dihidro-piridina-3-carbonil cloruro

25 [0128] Después 510 mg (2,15 mmol) de ácido 1-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1,6-dihidro-6-oxo-3-piridinacarboxílico obtenido en el ejemplo 45-2 fue disuelto en 10 mL de tolueno, 522 mg (4,30 mmol) de tionilcloruro se añadió a la solución.

Después, la solución de reacción resultante se agitó bajo reflujo a alrededor de 100°C durante 2 horas.

30 Después de que la terminación de la reacción fue determinada por cromatografía en fase líquida, el solvente se eliminó in vacuo.

El compuesto sólido resultante fue usado en ejemplo 45-4 sin un proceso de purificación adicional.

Ejemplo 45-4: Síntesis de (1-azabicyclo [2.2.2]octan-3-yl)-1-[5-metil-1,3-tiadiazol-2-il]-6-oxo-3-piridinacarboxilato

35 [0129] Después de la disolución de la solución mezclada de 6-oxo-1-fenil-1,6-dihidropiridina-3-carbonil cloruro obtenido en el ejemplo 45-3 en 5 mL de piridina, 547 mg (4,30 mmol) de 3-hidroxiquinuclidina fue añadido al mismo. Después, la solución de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 días.

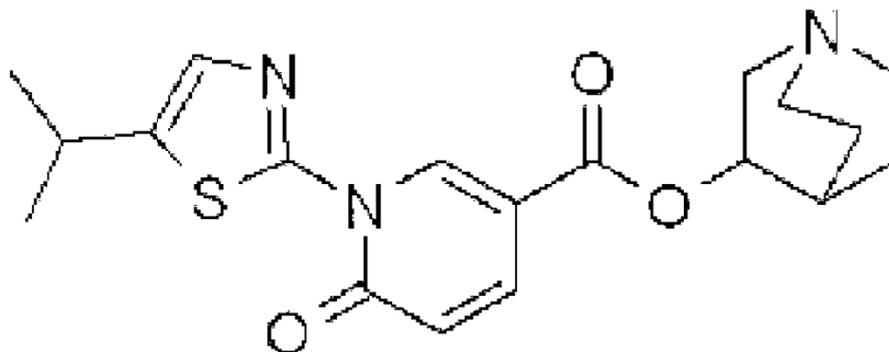
40 Después de que la terminación de la reacción fue determinada por cromatografía en fase líquida, el solvente se eliminó in vacuo.

El compuesto resultante fue extraído tres veces con agua y cloroformo, y la fase orgánica fue purificada utilizando cromatografía líquida (cloroformo:metanol:agua amoniacal=10:1:0,1) para obtener un compuesto objetivo (rendimiento real: 357 mg, porcentaje de rendimiento: 48%).

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ9,52(s,1H),7,92(d,1H),7,35(s,1H),6,72(d,1H),5,01(m,1H),3,33(m,1H),2,89(m,5H), 2,46(s,3H),2,14(m,1H),1,94(m,1H),1,72(m,1H),1,60(m,1H),1,48(m,1H)

Ejemplo 46: Síntesis de (1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-6-oxo-1-(5-propan-2-il-1,3-tiazol-2-il)-3-piridinacarboxilato

[0130]



[0131] Un compuesto objetivo se obtuvo de la misma manera que en el ejemplo 45, excepto que 2-amino-5-isopropiltiazol fue usado como una materia prima.

¹H-NMR(CDCl₃,500MHz)δ9,58(s,1H),7,95(d,1H),7,42(s,1H),6,77(d,1H),5,07(m,1H),3,38(m,1H),3,26(m,1H), 2,87(m,5H),2,21(m,1H),2,02(m,1H),1,79(m,1H),1,67(m,1H), 1,54(m,1H),1,40(d,6H)

Ejemplo 47: medición de la actividad del receptor de acetilcolina nicotínico α7 humano (nAChR)

[0132] La actividad de nAChR heteromérico α7 fue medida por medio de ensayo de flujo FlexStation-Ca²⁺.

En el presente ejemplo, considerando que nAChR α7 son canales catiónicos no selectivos permeables a Ca²⁺, se midieron los cambios en la concentración intracelular de Ca²⁺ utilizando un tinte fluorescente Calcium-3 (disponible de Molecular Devices) e instrumento FlexStation II (disponible de Molecular Devices).

[0133] El clon ORF ADNc (C/N RC221382 Origene) de CHRNA7 humano (NM 000746) y el clon ORF ADNc (C/N RC205179 Origene) de RIC humano (NM 024557) fueron subclonados en el vector pcDNA2.1/Zeo(+) (disponible de Invitrogen, Co.) para construir células HEK293T/17 (ATCC; CRL-11268) transfectadas con nAChR α7 humano.

Después, las células fueron suspendidas en medios de crecimiento (consistieron en Dulbecco's Modified Eagle's Media, (DMEM, disponible de Invitrogen), un 10% de suero de bovino fetal inactivado por calor (FBS, disponible de Invitrogen), 300 µg/ml de geneticina (disponible de Invitrogen), 250 µg/ml de zeocina (disponible de Invitrogen), y 1x penicilina / estreptomycin (disponible de Invitrogen)), seguido de metalización sobre una placa de Φ 150 mm.

Veinticuatro horas antes del inicio del ensayo, las células cultivadas en la suspensión fueron recogidas, seguido de centrifugación y posterior suspensión a una concentración de 5 x 10⁵ células/ml en los medios de crecimiento.

Esta suspensión celular fue dispensada a cada pocillo de una placa negra de 96 pocillos (5 x 10⁴ células/pocillo) con un fondo transparente revestido de poli-D-lisina (disponible de Biocoat, BD).

La placa con las células fue incubada a alrededor de 37°C en 5% CO₂ durante aproximadamente 24 horas.

[0134] En el día del ensayo, después de la eliminación de los medios de crecimiento, las células fueron lavadas una vez con un tampón de ensayo (7 mM Tris-Cl, 20 mM HEPES, 20 mM NaCl, 5 mM KCl, 0,8 mM MgSO₄, 4 mM CaCl₂, 120 mM NMDG, 5 mM D-glucosa, pH 7,4), seguido de adición de aproximadamente 100 ul por pocillo de un tinte Calcium-3 diluido con el tampón de ensayo, y almacenamiento a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora.

Un compuesto de prueba (10 mM de materia prima en 100% de dimetilsulfóxido (DMSO)) fue diluido con el tampón de ensayo a varias concentraciones, desde el máximo a alrededor de 40 µM a inferior por 1/3, y PNU-120596 (disponible de Sigma) para amplificar Ca²⁺ la señalización de permeabilidad fue diluida hasta aproximadamente 30 µM con el tampón de ensayo.

Epibatidina (disponible de Sigma) en una concentración final de aproximadamente 1 µM fue usada como un grupo de control positivo.

[0135] Para medir los cambios en la concentración de Ca²⁺ intracelular, después de que la placa fue almacenada a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora y la placa de dilución de compuesto de prueba fueron puestas en equipo FlexStation II, la fluorescencia de las células fue medida durante aproximadamente 30 segundos

antes de adición de fármacos (los compuestos), seguido de adición de PNU-120596 y medición de cambios en la fluorescencia durante aproximadamente 120 segundos.

Después de que las células fueron expuestas al compuesto de prueba, se midieron los cambios en la fluorescencia durante aproximadamente 90 segundos (excitación a 485 nm /emisión a 525 nm).

5 El valor de fluorescencia más grande a cada concentración fue registrado, y un EC₅₀ del compuesto de prueba fue determinado utilizando el análisis de regresión no lineal con relativos valores de fluorescencia relativos al grupo de control positivo.

[0136] Los resultados fueron representados como valores EC₅₀.

10 Para aquellos compuestos carentes de dependencia en la concentración, los valores de fluorescencia relativa fueron leídos a una concentración con el valor de fluorescencia máximo entre los compuestos evaluados.

Esta prueba fue realizada una vez o más.

Las eficacias de los compuestos sintetizados en algunos ejemplos fueron evaluadas usando el mismo método anterior, y los resultados se muestran en tablas 1 y 2 a continuación.

15 En la tabla 1, + denota un EC₅₀ de 1000 nM o superior, ++ denota un EC₅₀ de 500nM a 1000 nM, +++ denota un EC₅₀ de 100 nM a aproximadamente 500 nM, y ++++ denota un EC₅₀ de 100 nM o menos.

Tabla 1

[Tabla 1]

Ejemplo	EC ₅₀ de nAChR(nM) α7 humano
1	+++
2	+++
3	+++
6	+
7	+++
9	+
10	+++
11	++++
12	++
13	+++
14	++++
15	+++
16	+++
17	+++
18	++++
19	+++
20	+++
21	+++
22	++
23	+++
24	+++
25	++
26	++++
27	+++
28	+
29	+++
30	+
33	+++
42	+
45	+
46	+
+ 1000 nM o superior, ++; de 500 nm a 1000 nM, +++; de 100 mM a 500 nM, ++++; 100 nM o menos	

20

Ejemplo 48: prueba de reconocimiento de objeto nuevo (NORT) en ratones administrados con composición que contiene compuesto de derivado de piridina

25 [0137] Una NORT, que fue primero introducida por Ennaceur y Delacour, es una prueba de memoria cognitiva para medir si las ratas son capaces de recordar objetos con los cuales éstas han tenido experiencia anterior con base en la naturaleza de las ratas, es decir, preferencia para explorar objetos nuevos [EEnnaceur A and Delacour J (1988) A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats.1; Behavioral Brain Res. 31;47-59].

30 Esta prueba NOR es un método experimental popular para medir cambios en la memoria de objetos en roedores administrados con bien un medicamento inductor de amnesia u otros fármacos generales, por lo que la eficacia de la

recuperación de la memoria de un medicamento de prueba en los roedores administrados con el medicamento inductor de amnesia es explorada.

En el presente ejemplo, la prueba fue realizada de acuerdo con la descripción de Bevins y Besheer [Bevins, R.A. & Besheer, J. Object recognition in rats and mice; a one-trial non-matching-to-sample learning task to study 'recognition memory'. Nat Protoc. 2006,1(3);1306-11. (2006)].

A ratones macho ICR (disponibles de Orient Bio Inc., Korea) con un peso de aproximadamente 20 g a aproximadamente 32 g se les administró por vía oral un compuesto de prueba disuelto en un 30% de PEG a dosis de 0,03-3 mg/kg y 10 ml/kg de peso corporal. 30 minutos después de la administración, a MK-801 (disponibles de Sigma) disueltos en la solución salina se les administró subcutáneamente dosis de 0,1 mg/kg y 10 ml/kg de peso corporal para inducir amnesia.

Aproximadamente 30 minutos después de la administración de MK-801, se dejó que los ratones exploraran un pilar de acero inoxidable rectangular o un pilar de plástico circular que fue previamente colocado en una caja durante aproximadamente 5 minutos.

Aproximadamente 24 horas después de la exploración, uno de los dos objetos previamente presentados fue sustituido con uno nuevo (es decir, para incluir un pilar de acero inoxidable rectangular y un pilar de plástico circular), los tiempos que necesitaron para explorar fueron medidos durante aproximadamente 5 minutos.

Un índice de reconocimiento (RI) fue definido como:

$$\left[\frac{\text{Tiempo de exploración para objeto nuevo en grupo de prueba de compuesto}}{\text{Tiempo de exploración para todos los objetos en el grupo de prueba de compuesto}} \right] / \left[\frac{\text{Tiempo de exploración para objeto nuevo en grupo MK801}}{\text{Tiempo de exploración para todos los objetos en grupo MK801}} \right] \times 100.$$

[0138] La Tabla 2 a continuación presenta RIs relativos de los compuestos a una dosis mínima dando como resultado la mitad de la activación máxima (EC₅₀).

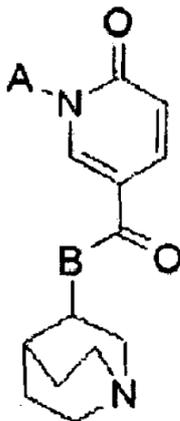
Tabla 2

[Tabla 2]

Ejemplo	RI relativo NORT (%)@MED
1	114,8% @0,03po
2	116,4% @0,01po
10	114,8% @0,3po
11	111,8% @0,03po
13	116,7% @0,3po
14	109,6% @0,03po
17	112,0% @0,3po
20	117,0% @0,3po
24	121,6% @0,03po
26	110,4% @0,3po
33	118,3% @0,01po

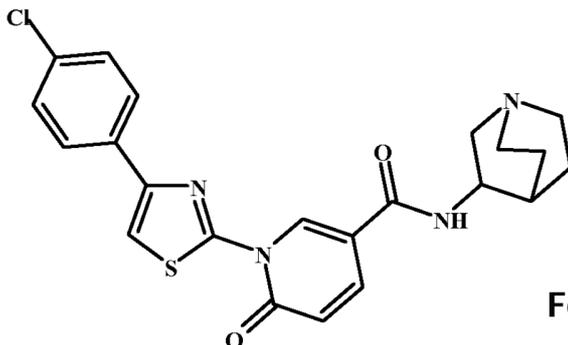
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de derivado de piridona representado por fórmula I:



Fórmula I

5 donde, en la fórmula I,
A es un grupo heteroarilo C₁-C₁₀, opcionalmente sustituido con al menos uno seleccionado del grupo consistente en grupo halo, grupo alquilo C₁-C₆, grupo cicloalquilo C₃-C₇, grupo aralquilo C₆-C₁₂, grupo alcoxi C₁-C₆, y un grupo arilo C₆-C₁₂; y B es O o NH;
o representado por la fórmula II:



Fórmula II;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable, un isómero R o S, un solvato o un hidrato del mismo.

2. Compuesto de derivado de piridona, sal farmacéuticamente aceptable, isómero R o S, solvato o hidrato del mismo según la reivindicación 1, donde B es NH.

15 3. Compuesto de derivado de piridona, sal farmacéuticamente aceptable, isómero R o S, solvato o hidrato del mismo según la reivindicación 1, donde el grupo heteroarilo C₁-C₁₀ es seleccionado del grupo consistente en tiazolilo, benzotiazolilo, piridilo, isoxazolilo, isoquinolilo, quinolilo, benzotiadiazol, tiadiazolilo, pirazolilo, y pirazinilo.

20 4. Compuesto de derivado de piridona, sal farmacéuticamente aceptable, isómero R o S, solvato o hidrato del mismo según la reivindicación 1, donde el compuesto de derivado de piridona es seleccionado del grupo consistente en:

N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-6-oxo-1-(2-tiazolil)-3-piridinacarboxamida,
N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il]-6-oxo-1-(2-tiazolil)-3-piridinacarboxamida,
N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il]-6-oxo-1-(2-tiazolil)-3-piridinacarboxamida,
25 N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-6-oxo-1-(2-piridinil)-3-piridinacarboxamida,
N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-6-oxo-1-(3-piridinil)-3-piridinacarboxamida,
N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-1-(5-cloro-2-piridinil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida,
N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-6-oxo-1-(5-fenil-2-piridina-1-il)-3-piridinacarboxamida,
N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-1-(3-isoxazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida,
30 N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-6-oxo-1-(3-fenil-5-isoxazolil)-3-piridinacarboxamida,
N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-1-(5-metil-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida,
N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il]-1-(5-metil-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida,
N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il]-1-(5-metil-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida,
N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-1-(5-etil-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida,
35 N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il]-1-(5-etil-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida,

N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il]-1-(5-etil-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida,
 N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-6-oxo-1-(5-propil-2-tiazolil)-3-piridinacarboxamida,
 N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-6-oxo-1-(5-propan-2-il-2-tiazolil)-3-piridinacarboxamida,
 5 N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il]-6-oxo-1-(5-propan-2-il-2-tiazolil)-3-piridinacarboxamida,
 N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il]-6-oxo-1-(5-propan-2-il-2-tiazolil)-3-piridinacarboxamida,
 N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-1-(5-tert-butil-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida,
 N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il]-1-(5-tert-butil-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida,
 N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il]-1-(5-tert-butil-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida,
 10 N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-1-(5-ciclohexil-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida,
 N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-1-(5-fenil-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida,
 N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-1-(5-cloro-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida,
 N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il]-1-(5-cloro-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida,
 N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il]-1-(5-cloro-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida,
 15 N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-6-oxo-1-[5-(fenilmetil)-2-tiazolil]-3-piridinacarboxamida,
 N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-1-(4-metil-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida,
 N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-1-[4-(4-clorofenil)-2-tiazolil]-6-oxo-3-piridinacarboxamida,
 N-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-1-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida,
 N-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-1-(1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-3-piridinacarboxamida,
 20 N-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-1-(4-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-3-piridinacarboxamida,
 N-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-1-(5,6-dimetil-1,3-benzotiazol-2-il)-6-oxo-3-piridinacarboxamida,
 N-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-1-(2,1,3-benzotiadiazol-4-il)-6-oxo-3-piridinacarboxamida,
 N-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-1-(1,3-benzotiazol-6-il)-6-oxo-3-piridinacarboxamida,
 N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-1-(5-metil-2-fenil-3-pirazolil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida,
 25 N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-1-(1-isoquinolinil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida,
 N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-1-(5-isoquinolinil)-6-oxo-3-piridinacarboxamida,
 N-(1-azabicyclo[2.2.2]octan-3-il)-6-oxo-1-(5-quinolinil)-3-piridinacarboxamida,
 N-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-oxo-3-piridinacarboxamida,
 N-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-6-oxo-1-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-piridinacarboxamida,
 30 N-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-6-oxo-1-(2-pirazinil)-3-piridinacarboxamida,
 (1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-1-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-6-oxo-3-piridinacarboxilato, y
 (1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-il)-6-oxo-1-(5-propan-2-il-1,3-tiazol-2-il)-3-piridinacarboxilato.

5. Compuesto de derivado de piridona, sal farmacéuticamente aceptable, isómero R o S, solvato o hidrato del mismo
 35 según la reivindicación 1, donde el compuesto de derivado de piridona es un agonista o agonista parcial de un
 receptor de acetilcolina nicotínico $\alpha 7$.

6. Composición farmacéutica para usar en la prevención o trastorno cognitivo de tratamiento, la composición que
 40 comprende: el compuesto de derivado de piridona, sal farmacéuticamente aceptable, isómero R o S, solvato o
 hidrato del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en una cantidad terapéuticamente eficaz; y un
 portador farmacéuticamente aceptable.

7. Composición farmacéutica para uso según la reivindicación 6, donde el trastorno cognitivo es seleccionado del
 45 grupo consistente en demencia presenil, enfermedad de Alzheimer de aparición temprana, demencia senil,
 demencia tipo Alzheimer, demencia de corpúsculo de cuerpos de Lewy, demencia por microinfarto, demencia
 relacionada con el SIDA, demencia asociada al VIH, demencia asociada a cuerpos de Lewy, demencia asociada al
 síndrome de Down, enfermedad de Pick, deterioro cognitivo leve, deterioro de la memoria asociado a la edad,
 deterioro de la memoria a corto plazo reciente, trastorno cognitivo asociado a la edad, trastorno cognitivo asociado a
 fármacos, trastorno cognitivo asociado al síndrome de la inmunodeficiencia, deterioro cognitivo asociado a
 50 enfermedad vascular, esquizofrenia, trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit de atención e hiperactividad
 (ADHD), y trastorno de déficit de aprendizaje.