

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 930**

51 Int. Cl.:

A61K 31/198 (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.09.2010 PCT/EP2010/063946**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.03.2011 WO2011036167**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2010 E 10762629 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016 EP 2480228**

54 Título: **Uso de activadores del receptor nicotínico de acetilcolina alfa 7**

30 Prioridad:

22.09.2009 US 244658 P

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

02.06.2017

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**DI PAOLO, THÉRÈSE;
FEUERBACH, DOMINIK;
GOMEZ-MANCILLA, BALTAZAR y
JOHNS, DONALD**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 614 930 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

Uso de activadores del receptor nicotínico de acetilcolina alfa 7.

La presente invención se refiere a usos farmacéuticos de agonistas del receptor nicotínico de acetilcolina alfa 7 ($\alpha 7$ -nAChR) (es decir, agonistas del $\alpha 7$ -nAChR) de la fórmula (I), tal como se describe en la presente a continuación.

5 La enfermedad de Parkinson (PD, *Parkinson's Disease*) es un trastorno degenerativo crónico y progresivo del sistema nervioso central, que a menudo deteriora las habilidades motrices y el habla de quien la padece. Las características de la enfermedad de Parkinson son variadas e incluyen uno o más de los siguientes: temblor, rigidez, bradiquinesia, aquinesia, alteraciones de la marcha y la postura, inestabilidad de la postura, alteraciones en el habla y al tragar y deterioro cognitivo (por ejemplo, pérdida de la memoria, demencia y retraso en los tiempos de reacción). Se cree que la PD es el resultado directo de la pérdida de células productoras de la dopamina en la sustancia negra. Solo en los EE. UU. se diagnostican más de 60.000 casos nuevos de PD cada año.

15 El tratamiento más comúnmente utilizado para la PD es la terapia agonista de la dopamina, por ejemplo, mediante la administración de L-dopa (levodopa), en combinación con un inhibidor de la descarboxilasa (por ejemplo, carbidopa). Sin embargo, para muchos pacientes, una terapia prolongada con dopamina causa movimientos involuntarios (disquinesias) como un efecto secundario significativo (para una revisión, remítase a: Fabbrini et al, *Movement Disorders*, 2007, 22(10), 1379-1389; Konitsiotis, *Expert Opin Investig Drugs*, 2005, 14(4), 377-392; Brown et al, *IDrugs*, 2002, 5(5), 454-468). En consecuencia, existe la necesidad de hallar regímenes eficaces para inhibir o tratar la disquinesia, que puedan ser llevados a cabo sin afectar de manera adversa los tratamientos anti-PD.

20 Los compuestos descritos como agonistas del $\alpha 7$ -nAChR o moduladores alostéricos $\alpha 7$ -nAChR positivos se han descrito, por ejemplo, en los documentos de patente con los números WO2001/85727, WO2004/022556, WO2005/118535, WO2005/123732, WO2006/005608, WO2007/045478, WO2007/068476, WO2007/068475 y Haydar et al (*Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2010, 10, 144-152).

25 El uso de un modulador del receptor nicotínico para reducir o eliminar un efecto colateral asociado con el tratamiento con agentes dopaminérgicos se ha descrito en la bibliografía: por ejemplo, el uso de nicotina para tratar las disquinesias inducidas por la L-dopa en la enfermedad de Parkinson se ha descrito en el documento de patente europea con el número EP19977746A1, y *Ann. Neurol.* 2007; 62: 588-596 también informó que la nicotina reduce las disquinesias inducidas por la levodopa en los monos lesionados.

30 Se ha descubierto que los agonistas del $\alpha 7$ -nAChR de la fórmula (I), tal como se describe en la presente, pueden usarse en el tratamiento, la prevención o el retraso del avance de la disquinesia asociada con terapia con agonistas de la dopamina en la PD. En particular, se ha descubierto que los agonistas del $\alpha 7$ -nAChR de la fórmula (I) pueden emplearse en el tratamiento, la prevención o el retraso del avance de dicha disquinesia, donde la terapia comprende la administración de levodopa.

35 En consecuencia, un primer aspecto de la invención se refiere a un agonista del $\alpha 7$ -nAChR de la fórmula (I), conforme se describe en la presente, para usar en el tratamiento (independientemente de que sea terapéutico o profiláctico), la prevención o el retraso del avance de la disquinesia asociada con la terapia con agonistas de la dopamina en la enfermedad de Parkinson.

40 Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un agonista del $\alpha 7$ -nAChR de la fórmula (I), según se describe en este documento, para usar en el tratamiento, la prevención o el retraso del avance de disquinesia asociada con la terapia con agonistas de la dopamina en la enfermedad de Parkinson.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un agonista del $\alpha 7$ -nAChR de la fórmula (I), según se describe en este documento, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, la prevención o el retraso del avance de disquinesia asociada con la terapia con agonistas de la dopamina en la enfermedad de Parkinson.

45 Agonista del receptor nicotínico de acetilcolina alfa 7:

Según se utiliza en el presente documento, un "agonista del $\alpha 7$ -nAChR" es un compuesto que se une a un receptor que comprende una subunidad del $\alpha 7$ -nAChR *in vivo* e *in vitro* y activa el receptor para realizar su función fisiológica. La activación puede medirse por el método que se describe en el documento de patente con el número WO2001/85727, es decir, un ensayo de afinidad funcional en el receptor nicotínico homomérico de acetilcolina alfa 7 ($\alpha 7$ nAChR), llevado a cabo con una línea de células pituitarias de rata que expresan de manera estable al $\alpha 7$ nAChR. Según fue la lectura de esto, el influjo de calcio se usa ante la estimulación del receptor en comparación con la epibatidina. Los "agonistas del $\alpha 7$ -nAChR" de acuerdo con la invención típicamente inducen el influjo de calcio de al menos 50 % del influjo máximo evocado por la epibatidina, con un valor EC₅₀ de al menos 1 μ M; los agonistas preferidos inducen el influjo de calcio de al menos el 75 % del influjo máximo evocado por la epibatidina, con un

valor EC_{50} de al menos 400 nM; los agonistas que se prefieren más inducen el influjo de calcio de al menos el 85 % del influjo máximo evocado por la epibatidina, con un valor EC_{50} de al menos 50 nM.

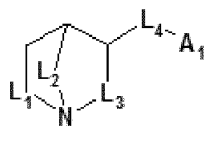
En particular, los agonistas preferidos del $\alpha 7$ -nAChR deben ser bien absorbidos desde el tracto gastrointestinal, deben ser suficientemente estables desde el punto de vista metabólico y poseer propiedades farmacocinéticas favorables.

Otros agonistas preferidos del $\alpha 7$ -nAChR se unen *in-vivo* de una manera potente a los $\alpha 7$ -nAChR, a la vez que muestran escasa afinidad para otros receptores, en especial para otros nAChR, por ejemplo $\alpha 4\beta 2$ nAChR, para los receptores muscarínicos de la acetilcolina, por ejemplo M1, y/o el receptor del 5-HT₃. Otros agonistas preferidos del $\alpha 7$ -nAChR atraviesan la barrera hematoencefálica de una manera eficaz. Los agonistas preferidos del $\alpha 7$ -nAChR no deben ser tóxicos y tienen que mostrar pocos efectos colaterales. Por otra parte, un agonista preferido del $\alpha 7$ -nAChR ha de presentarse en una forma física que sea estable, no higroscópica y fácil de formular.

En una realización, el agonista del $\alpha 7$ -nAChR es selectivo para un receptor que comprende una subunidad de $\alpha 7$ -nAChR, puesto que sería de esperar que dicho agonista le cause a un sujeto tratado menos efectos colaterales que un agonista no selectivo. Un agonista que es selectivo para un receptor que comprende una subunidad de $\alpha 7$ -nAChR tiene una afinidad funcional de un grado mucho mayor para dicho receptor, por ejemplo, con una diferencia en el valor de EC_{50} de al menos 10 veces, con preferencia, de al menos 20 veces, con mayor preferencia, de al menos 50 veces, en comparación con cualquier otro receptor nicotínico de la acetilcolina. Para evaluar la afinidad de los agonistas del $\alpha 7$ -nAChR de la invención sobre otros receptores nicotínicos de la acetilcolina, es posible usar el método que se describe en el documento de patente con el número WO2001/85727, es decir, para evaluar la afinidad sobre el $\alpha 4\beta 2$ nAChR neuronal humano, se lleva a cabo un ensayo funcional similar usando una línea de células renales embrionarias humanas, que expresan de manera estable al subtipo $\alpha 4\beta 2$ humano y para evaluar la actividad de los compuestos de la invención en el "subtipo ganglionar" y el "tipo muscular" del receptor nicotínico, se llevan a cabo ensayos funcionales similares con una línea de células renales embrionarias humanas que expresan de manera estable el "subtipo ganglionar" humano o una línea de células que expresan de manera endógena al "tipo muscular" humano de los receptores nicotínicos.

En los últimos 15 años los esfuerzos se han enfocado con vehemencia en el desarrollo de agonistas selectivos del $\alpha 7$ nAChR, que condujeron al descubrimiento de varios quimiotipos diferentes que denotan dicha actividad selectiva. Estos esfuerzos resumen la revisión tomada de Horenstein et al (Mol Pharmacol, 2008, 74, 1496-1511, que describe no menos de 9 familias diferentes de agonistas del $\alpha 7$ nAChR, en la mayoría de las cuales se han hallado agonistas selectivos. De hecho, varios candidatos farmacéuticos que tienen un modo de acción de agonistas de $\alpha 7$ nAChR ingresaron a pruebas preclínicas e incluso clínicas (para una revisión: Broad et al, Drugs of the Future, 2007, 32(2), 161-170; Romanelli et al, Expert Opin Ther Patents, 2007, 17(11), 1365-1377). Los ejemplos de dichos compuestos, una vez más, pertenecientes a una diversidad de quimiotipos, son los siguientes: MEM3454, MEM63908, SSR180711, GTS21, EVP6124, ABT107, ABT126, TC-5619, AZD-6319 y SAR-130479. Se conocen otros agonistas del $\alpha 7$ nAChR y su uso como productos farmacéuticos, por ejemplo, de los documentos de patente con los números WO2001/85727, WO2004/022556, WO2005/118535, WO2005/123732, WO2006/005608, WO2007/045478, WO2007/068476 y WO2007/068475.

En una realización, el agonista del $\alpha 7$ -nAChR es un compuesto de la fórmula (I)

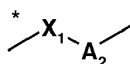


en la cual:

L₁ es -CH₂-; L₂ es -CH₂- o -CH₂-CH₂- y L₃ es -CH₂- o -CH(CH₃)- o

L₁ es -CH₂-CH₂-; L₂ es -CH₂-; y L₃ es -CH₂-CH₂-;

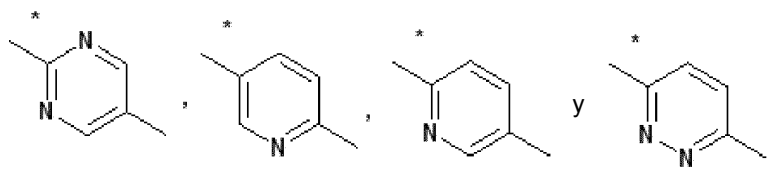
L₄ es el grupo L4b



L4b

en el que el enlace marcado con el asterisco está unido al grupo azabicicloalquilo; X₁ es -O- o -NH-;

A₂ se selecciona entre:



5

en las cuales el enlace marcado con el asterisco está unido a X₁;

A₁ es un sistema de anillos aromáticos policíclicos fusionados o monocíclicos, de cinco a diez miembros, que puede contener entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el sistema de anillos no puede contener más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y donde el sistema de anillos puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₂, y donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillos heterocíclicos no puede ser halógeno;

10

cada R₂ es, de manera independiente, alquilo C₁₋₆, halógeno C₁₋₆-alquilo, alcoxi C₁₋₆, halógeno C₁₋₆-alcoxi, halógeno, ciano o un sistema de anillos monocíclicos de tres a seis miembros, que puede ser aromático, estar saturado o parcialmente saturado y que puede contener entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y donde cada sistema de anillos no puede contener más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y donde cada sistema de anillos, a su vez, puede estar sustituido una vez o más de una vez por alquilo C₁₋₆, halógeno C₁₋₆-alquilo, alcoxi C₁₋₆, halógeno C₁₋₆-alcoxi, halógeno o ciano, y donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillos heterocíclicos no puede ser halógeno;

15

o dos R₂ en dos átomos adyacentes del anillo forman un grupo alquileo C₃₋₄, donde 1-2 átomos de carbono pueden ser reemplazados por X₂, y donde el grupo alquileo C₃₋₄ puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₃;

20

cada X₂, de manera independiente, es -O- o -N(R₄)-;

cada R₄ es, de manera independiente, hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y

cada R₃ es, de manera independiente, halógeno o alquilo C₁₋₆;

25

en forma de base libre o en forma de sal de adición ácida.

Salvo que se indique lo contrario, las expresiones empleadas en esta invención tienen el siguiente:

“Alquilo” representa un grupo alquilo de cadena recta o de cadena ramificada, por ejemplo, metilo, etilo, n- o iso-propilo, n-, iso-, sec- o tert-butilo, n-pentilo, n-hexilo; alquilo C₁₋₆, con preferencia, representa un alquilo C₁₋₄ de cadena recta o de cadena ramificada, prefiriéndose particularmente el metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo y tert-butilo.

Cada parte de alquilo del “alcoxi”, “halógenoalquilo”, etc. tendrá el mismo significado que se describe en la definición antes citada de “alquilo”, especialmente, con relación a la linealidad y al tamaño preferencial.

30

Un sustituyente que esta sustituido “una vez o más de una vez”, por ejemplo, tal como se ha definido para A₁, está sustituido, preferiblemente, con uno a tres sustituyentes.

El halógeno, por lo general, es flúor, cloro, bromo o yodo; con preferencia, flúor, cloro o bromo. Los grupos halógenoalquilo, con preferencia, tienen una longitud de cadena de 1 a 4 átomos de carbono y son, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoro-2,2,2-tricloroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, 2,2,3,3-tetrafluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo o 2,2,3,4,4,4-hexafluorobutilo; con preferencia, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CHF-CH₃, -CF₂CH₃, o -CH₂CF₃.

35

5 En el contexto de la invención, las definiciones de “dos R₂ en dos átomos adyacentes del anillo forman un grupo alquileo C₃₋₄, donde 1-2 átomos de carbono pueden ser reemplazados por X₂” o “dos R₅ en dos átomos adyacentes del anillo forman un grupo alquileo C₃₋₄, donde 1-2 átomos de carbono pueden ser reemplazados por X₃” abarcan -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O- y -CH₂-CH₂-NH-. Un ejemplo de un grupo sustituido es -CH₂-CH₂-N(CH₃)-

En el contexto de la invención, la definición de A₁ o A₃ como un “sistema de anillos aromáticos policíclicos fusionados o monocíclicos, de cinco a diez miembros” abarca un grupo de hidrocarburos aromáticos C₆- o C₁₀ o un sistema de anillos heterocíclicos aromáticos de cinco a diez miembros. “Policíclicos” significa, preferiblemente, bicíclicos.

10 En el contexto de la invención, la definición de R₂ como “sistema de anillos monocíclicos de tres a seis miembros” abarca un grupo de hidrocarburos aromáticos C₆, un sistema de anillos heterocíclicos aromáticos de cinco a seis miembros y un sistema de anillos heterocíclicos o alifáticos monocíclicos de tres a seis miembros.

Un grupo de hidrocarburos aromáticos C₆ o C₁₀ es típicamente fenilo o naftilo, en especial, fenilo.

15 Con preferencia, pero también dependiendo de la definición del sustituyente, los “sistemas de anillos heterocíclicos aromáticos de cinco a diez miembros” consisten en 5 a 10 átomos del anillo, de los cuales 1-3 átomos del anillo son heteroátomos. Dichos sistemas de anillos heterocíclicos aromáticos pueden estar presentes como un solo sistema de anillos o como sistemas de anillos bicíclicos o tricíclicos; con preferencia, como sistemas de un solo anillo o como sistemas de anillos benz-fijados. Los sistemas de anillos bicíclicos o tricíclicos pueden formarse por fijación de dos o más anillos, o mediante un átomo puente, por ejemplo oxígeno, azufre, nitrógeno. Los ejemplos de sistemas de anillos heterocíclicos sin: imidazo[2,1-b]tiazol, pirrol, pirrolina, pirrolidina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, triazol, triazolina, triazolidina, tetrazol, furano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, furazano (oxadiazol), dioxolano, tiofeno, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, oxazol, oxazolina, oxazolidina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, tiazol, tiazolina, tiazolidina, isotiazol, isotiazolina, isotiazolidina, tiadiazol, tiadiazolina, tiadiazolidina, piridina, piperidina, piridazina, pirazina, piperazina, triazina, pirano, tetrahidropirano, tiopirano, tetrahidrotiopirano, oxazina, tiazina, dioxina, morfolina, purina, pteridina y los correspondientes heterociclos benz-fijados, por ejemplo indol, isoindol, coumarina, isoquinolina, quinolina y similares. Los heterociclos preferidos son: imidazo[2,1-b]tiazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, triazol, pirrol, furano, tetrahidrofurano, piridina, pirimidina, imidazol o pirazol.

20

25

En el contexto de la invención, sistemas de anillos alifáticos monocíclicos de tres a seis miembros típicamente son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

30 En representación del o de los átomos de carbono asimétricos que pueden estar presentes en los compuestos de la fórmula (I) y los compuestos de la fórmula (II), los compuestos pueden presentarse en su forma ópticamente activa o en forma de mezclas de isómeros ópticos, por ejemplo, en forma de mezclas racémicas o mezclas diastereoméricas. Todos los isómeros ópticos y sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas, son parte de la presente invención.

En una realización, el agonista del α7-nAChR es un compuesto de la fórmula (I):



en la cual:

L₁ es -CH₂-; L₂ es -CH₂-CH₂-; y L₃ es -CH₂- o -CH(CH₃)-;

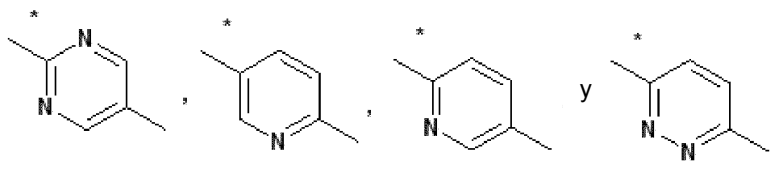
L₄ es el grupo L4b



L4b

donde el enlace marcado con el asterisco está unido al grupo azabicycloalquilo; X₁ es -O- o -NH-;

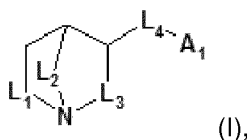
A₂ se selecciona entre:



donde el enlace marcado con el asterisco está unido a X₁;

5 A₁ es un sistema de anillos aromáticos policíclicos fusionados o monocíclicos, de cinco a diez miembros que puede contener entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el sistema de anillos no puede contener más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y donde el sistema de anillos puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₂, y donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillos heterocíclicos no puede ser halógeno; y cada R₂ es, de manera independiente, alquilo C₁₋₆, halógeno C₁₋₆-alquilo, alcoxi C₁₋₆, halógeno C₁₋₆-alcoxi o halógeno.

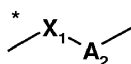
10 En una realización, el agonista del α7-nAChR es un compuesto de la fórmula (I)



en la cual:

L₁ es -CH₂-; L₂ es -CH₂-CH₂-; y L₃ es -CH₂- o -CH(CH₃)-;

15 L₄ es

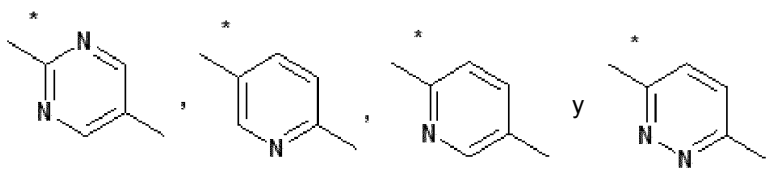


L4b

donde el enlace marcado con el asterisco está unido al grupo azabicycloalquilo;

X₁ es -O- o -NH-;

A₂ se selecciona entre:

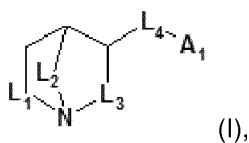


20

donde el enlace marcado con el asterisco está unido a X₁;

25 A₁ es un sistema de anillos aromáticos policíclicos fusionados o monocíclicos, de cinco a diez miembros que puede contener entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el sistema de anillos no puede contener más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y donde el sistema de anillos puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₂, y donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillos heterocíclicos no puede ser halógeno; y cada R₂ es, de manera independiente, alquilo C₁₋₆, halógeno C₁₋₆-alquilo, alcoxi C₁₋₆, halógeno C₁₋₆-alcoxi o halógeno.

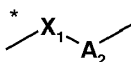
En una realización, el agonista del α7-nAChR es un compuesto de la fórmula (I)



en la cual:

L₁ es -CH₂-CH₂-; L₂ es -CH₂-; y L₃ es -CH₂-CH₂-;

L₄ es



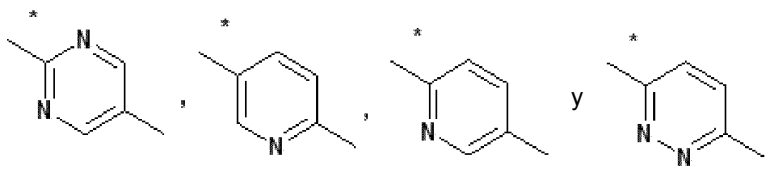
5

L4b

donde el enlace marcado con el asterisco está unido al grupo azabicycloalquilo;

X₁ es -O- o -NH-;

A₂ se selecciona entre



10

donde el enlace marcado con el asterisco está unido a X₁;

15

A₁ es un sistema de anillos aromáticos policíclicos fusionados o monocíclicos, de cinco a diez miembros que puede contener entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el sistema de anillos no puede contener más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y donde el sistema de anillos puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₂, y donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillos heterocíclicos no puede ser halógeno; y cada R₂ es, de manera independiente, alquilo C₁₋₆, halógeno C₁₋₆-alquilo, alcoxi C₁₋₆, halógeno C₁₋₆-alcoxi o halógeno.

20

En una realización, el agonista del α7-nAChR es un compuesto seleccionado del grupo P1; el grupo P1 es el grupo que consiste en lo siguiente:

B-1: (R)-3-(5-fenil-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;

B-2: (R)-3-(5-p-tolil-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;

B-3: (R)-3-(5-(2-fluoro-4-metil-fenil)-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;

B-4: (R)-3-(5-(3,4-dimetil-fenil)-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;

25

B-5: (R)-3-(6-p-tolil-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;

B-6: (R)-3-(6-fenil-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;

B-7: (R)-3-(6-(3,4-dimetil-fenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;

B-8: (R)-3-[6-(2-fluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;

B-9: (R)-3-[6-(4,5-dimetil-2-fluoro-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;

30

B-10: (R)-3-[6-(3,4-dimetil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;

B-11: (R)-3-[6-(4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;

- B-12: (R)-3-[6-(2,5-difluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- B-13: (2S,3R)-3-[6-(1H-indol-5-il)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- B-14: (2R,3S)-3-[6-(1H-indol-5-il)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- B-15: (2S,3R)-3-[5-(1H-indol-5-il)-pirimidin-2-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- 5 B-16: (2R,3S)-3-[5-(1H-indol-5-il)-pirimidin-2-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- B-17: 3-[6-(1H-indol-5-il)-piridin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- B-18: (2S,3R)-2-metil-3-[6-(5-metil-thiophen-2-il)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- B-19: 3-[6-(2,3-dimetil-1H-indol-5-il)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- B-20: trans-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-(6-fenil-piridin-3-il)-amina;
- 10 B-21: trans-[6-(1H-indol-5-il)-piridin-3-il)-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina;
- C-1: (4S,5R)-4-[5-(1H-indol-5-il)-pirimidin-2-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano;
- C-2: 5-{2-[(4S,5R)-(1-aza-biciclo[3.3.1]non-4-il)oxi]-pirimidin-5-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona;
- C-3: (4S,5R)-4-[6-(1H-indol-5-il)-piridin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano;
- C-4: (4S,5R)-4-[5-(1H-indol-5-il)-piridin-2-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano;
- 15 C-5: (4S,5R)-4-[6-(1H-indol-5-il)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano;
- C-6: 5-{6-[(4S,5R)-(1-aza-biciclo[3.3.1]non-4-il)oxi]-piridazin-3-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona;
- C-7: (1-aza-biciclo[3.3.1]non-4-il)-[5-(1H-indol-5-il)-piridin-2-il]-amina;
- C-8: (1-aza-biciclo[3.3.1]non-4-il)-[5-(1H-indol-5-il)-pirimidin-2-il]-amina;
- C-9: (1-aza-biciclo[3.3.1]non-4-il)-[6-(1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-amina;
- 20 C-10: (1-aza-biciclo[3.3.1]non-4-il)-[6-(1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-amina;
- C-11: (1-aza-biciclo[3.3.1]non-4-il)-[5-(1H-indol-4-il)-pirimidin-2-il]-amina y
- C-12: (1-aza-biciclo[3.3.1]non-4-il)-[6-(1H-indol-5-il)-piridazin-3-il]-amina;

donde cada uno de dichos compuestos está en forma de base libre o en forma de sal de adición ácida.

25 En una realización, el agonista del $\alpha 7$ -nAChR es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos B-1, B-2, B-3, B-4, B-5, B-6, B-7, B-8, B-9, B-10, B-11, B-12, B-13, B-14, B-15, B-16, B-17, B-18, B-19, B-20 y B-21; donde cada uno de dichos compuestos está en forma de base libre o en forma de sal de adición ácida.

En una realización, el agonista del $\alpha 7$ -nAChR es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un compuesto C-1, C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9, C-10, C-11 y C-12; donde cada uno de dichos compuestos está en forma de base libre o en forma de sal de adición ácida.

30 Los compuestos de la fórmula (I) (por ejemplo, los compuestos B-1 a B-21 y C-1 a -12) y su fabricación son conocidos de los documentos de patente con los números WO2001/85727, WO2004/022556, WO2005/118535, WO2005/123732, WO2006/005608, WO2007/045478, WO2007/068476 y WO2007/068475 o se pueden preparar de una manera análoga a dichas referencias.

35 Otro aspecto de la invención se refiere a un agonista del $\alpha 7$ -nAChR para usar en el tratamiento (independientemente de que sea terapéutico o profiláctico), la prevención o el retraso del avance de disquinesia asociada con la terapia con agonistas de la dopamina en la enfermedad de Parkinson; donde dicho agonista del $\alpha 7$ -nAChR es un compuesto seleccionado del grupo P1.

40 Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un agonista del $\alpha 7$ -nAChR para el tratamiento, la prevención o el retraso del avance de disquinesia asociada con la terapia con agonistas de la dopamina en la enfermedad de Parkinson; donde el citado agonista del $\alpha 7$ -nAChR es un compuesto seleccionado del grupo P1.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un agonista del $\alpha 7$ -nAChR para la fabricación de un medicamento

para el tratamiento, la prevención o el retraso del avance de disquinesia asociada con la terapia con agonistas de la dopamina en la enfermedad de Parkinson; donde dicho agonista del $\alpha 7$ -nAChR es un compuesto seleccionado del grupo P1.

Disquinesia asociada con la terapia con agonistas de la dopamina:

5 La "terapia con agonistas de la dopamina" por lo general se emplea en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. La frase "terapia con agonistas de la dopamina", según se utiliza en el presente documento, salvo que se indique lo contrario, se refiere a cualquier terapia que aumente la estimulación del receptor de la dopamina, incluso, aunque no taxativamente, las terapias es estimulan directamente los receptores de la dopamina (tales como la administración de bromocriptina) y las terapias que aumentan los niveles de la dopamina (tales como, la administración de levodopa o de fármacos que inhiben el metabolismo de la dopamina).

Las terapias con agonistas de la dopamina incluyen, aunque no taxativamente, las terapias que comprenden la administración de uno o más de los siguientes agentes:

levodopa (o L-dopa, que es un precursor de la dopamina);

levodopa en combinación con un inhibidor de levodopa-descarboxilasa, tales como carbidopa o benserazida;

15 levodopa en combinación con un inhibidor de catecol-O-metil-transferasa, tales como tolcapona o entacapona;

un inhibidor de la monoamina oxidasa B, tales como selegilina o rasagilina;

un agonista del receptor de la dopamina, tales como bromocriptina, pergolida, pramipexol, ropinirol, cabergolina, apomorfina o lisurida.

20 La frase "agonista de la dopamina", según se utiliza en el presente documento, salvo que se indique lo contrario, significa cualquier agente que aumente la estimulación del receptor de la dopamina. Los agonistas de la dopamina preferidos son: levodopa; levodopa en combinación con un inhibidor de levodopa-descarboxilasa; levodopa en combinación con un inhibidor de catecol-O-metil-transferasa; un inhibidor de la monoamina oxidasa B y un agonista del receptor de la dopamina.

25 En una realización de la invención, la terapia comprende la administración de levodopa. Debido al predominio de la disquinesia asociada, debe determinarse la dosis diaria de levodopa para lograr una terapia efectiva con agonistas de la dopamina contra la enfermedad de Parkinson, para cada paciente en forma individual y, por lo general, la dosis fluctúa entre 250 y 1500 mg. Dicha dosis diaria total se distribuye entre 2-6 administraciones por día, por ejemplo, entre 3 y 6 administraciones de 50-100 mg por administración. Normalmente, la dosis diaria de levodopa necesaria para una terapia eficaz aumenta durante el curso de la terapia.

30 En una realización de la invención, la terapia comprende la administración de levodopa en combinación con un inhibidor de levodopa-descarboxilasa, tales como carbidopa o benserazida.

35 La frase "disquinesia asociada con la terapia con agonistas de la dopamina", según se utiliza en el presente documento, salvo que se indique lo contrario, significa cualquier disquinesia que acompañe, o siga en el curso de, la terapia con agonistas de la dopamina, o que esté causada por, relacionada con o exacerbada por la terapia con agonistas de la dopamina, donde la disquinesia y la terapia con agonistas de la dopamina son tales como se definieron anteriormente. Dicha disquinesia a menudo, aunque no de manera exclusiva, tiene lugar como un efecto colateral de dichas terapias con agonistas de la dopamina contra la enfermedad de Parkinson.

Las características de dichas disquinesias incluyen el deterioro motor, por ejemplo, la aparición de movimientos involuntarios lentos y descoordinados, temblor, rigidez y problemas para caminar.

40 Por ejemplo, los pacientes tratados con levodopa a menudo tienen menos síntomas de la enfermedad de Parkinson pero sufren cada vez más dificultades para poder mantenerse de pie o incluso, sentados. Después del uso prolongado de la levodopa, la mayoría de los pacientes desarrolla esta disquinesia. La disquinesia puede presentarse en cualquier momento durante el ciclo de tratamiento con levodopa.

45 En una realización, los agonistas del $\alpha 7$ -nAChR de la fórmula (I) son para el tratamiento de la disquinesia, donde la terapia comprende la administración de levodopa, y dicha disquinesia se produce en el momento de las máximas concentraciones plasmáticas de levodopa en el paciente.

En una realización, los agonistas del $\alpha 7$ -nAChR de la fórmula (I) son para el tratamiento de disquinesia, donde la terapia comprende la administración de levodopa, y dicha disquinesia se produce cuando las concentraciones plasmáticas de la levodopa en un paciente aumentan o se reducen (disquinesia difásica).

50 Asombrosamente se descubrió que los agonistas del $\alpha 7$ -nAChR de la fórmula (I) pueden prolongar la acción de los

agonistas de la dopamina, por ejemplo, la levodopa. En consecuencia, en comparación con las terapias que usan dichos agonistas de la dopamina, el intervalo temporal de administración de dichos agonistas de la dopamina puede prolongarse, lo cual hace que se necesite una dosis menor para lograr el mismo control de la enfermedad de Parkinson.

5 El tratamiento puede comprender una reducción en las características asociadas con la disquinesia, lo cual incluye, por ejemplo, aunque no taxativamente, una reducción en la escala de movimientos involuntarios, una reducción en la cantidad de movimientos involuntarios, una mejoría en la capacidad para llevar a cabo las tareas normales, una mejor capacidad para caminar, un mayor período entre los episodios de disquinesia.

10 Un aspecto del tratamiento de las disquinesias asociadas con la terapia con agonistas de la dopamina en la enfermedad de Parkinson es que dicho tratamiento debe tener un efecto adverso mínimo en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en sí, que se efectúa mediante la terapia con agonistas de la dopamina. Por ejemplo, los neurolépticos, que se pueden emplear para tratar las disquinesias, tienen un efecto adverso sobre la eficiencia de la terapia con agonistas de la dopamina, por ejemplo, en los parámetros asociados con la cognición, la depresión y la conducta del sueño de los pacientes de enfermedad de Parkinson. Sería de gran importancia encontrar un agente antidisquinético que tenga un efecto positivo sobre el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en sí, por ejemplo, que mejore los parámetros asociados con la cognición.

15 En el caso del tratamiento profiláctico, pueden usarse los agonistas del $\alpha 7$ -nAChR de la fórmula (I) para retrasar o prevenir el inicio de la disquinesia.

20 El término "sujeto", según se utiliza en el presente documento, se refiere, con preferencia, a un ser humano, en especial, a un paciente al que se le diagnostica la enfermedad de Parkinson.

25 La frase "cantidad terapéuticamente eficaz", según se utiliza en el presente documento, por lo general se refiere a la cantidad de un fármaco que, cuando se le administra a un sujeto, es suficiente para brindarle un beneficio terapéutico, por ejemplo, que es suficiente para tratar, prevenir o demorar el avance de las disquinesias asociadas con la terapia con agonistas de la dopamina (por ejemplo, la cantidad provee una mejora los síntomas, por ejemplo, conduce a una reducción en la escala de movimientos involuntarios).

30 Para las indicaciones antes citadas (las afecciones y los trastornos) la dosificación apropiada variará según, por ejemplo, el compuesto empleado, el hospedador, el modo de administración y la naturaleza y gravedad de la afección que se está tratando. No obstante, en general, se indica que en animales se obtendrán resultados satisfactorios con una dosis diaria de entre aproximadamente 0,01 y alrededor de 100 mg/kg de peso corporal, con preferencia, entre aproximadamente 0,1 y alrededor de 10 mg/kg de peso corporal, por ejemplo 1 mg/kg. En mamíferos de mayor tamaño, por ejemplo, en seres humanos, una dosis diaria indicada se ubica en el rango de entre aproximadamente 0,1 y alrededor de 1000 mg, con preferencia, de entre aproximadamente 1 y alrededor de 400 mg, por excelencia, de entre aproximadamente 3 y alrededor de 100 mg de un agonista del $\alpha 7$ -nAChR o un modulador alostérico positivo de $\alpha 7$ -nAChR administrado convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta 35 cuatro veces por día.

Composiciones farmacéuticas:

40 Para usar de acuerdo con la invención, el agonista del $\alpha 7$ -nAChR de la fórmula (I) puede administrarse como un solo principio activo o en combinación con otros principios activos, de cualquier manera habitual: por ejemplo por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas; por vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones inyectables o por vía transdérmica, por ejemplo, en forma de parche.

En una realización, la forma de administración es la administración oral, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas.

En una realización, la forma de administración es la administración transdérmica, por ejemplo, en forma de parche.

45 Además, la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende un agonista del $\alpha 7$ -nAChR de la fórmula (I), en asociación con al menos un portador farmacéutico o diluyente para el tratamiento, la prevención o el retraso del avance de disquinesia asociada con la terapia con agonistas de la dopamina, en la enfermedad de Parkinson. Tales composiciones pueden fabricarse de una manera convencional. Las formas de dosificación unitarias pueden contener, por ejemplo, entre aproximadamente 2,5 y alrededor de 25 mg de uno o más agonistas del $\alpha 7$ -nAChR. 50

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son composiciones para la administración entérica, tales como la administración nasal, rectal o oral; para la administración parenteral, tales como la administración intramuscular o intravenosa; o para la administración transdérmica (por ejemplo, mediante un parche) a los animales de sangre caliente (seres humanos y animales), que comprenden una dosis efectiva del principio farmacológico

activo solo o junto con una cantidad significativa de un portador farmacéuticamente aceptable. La dosis del principio activo depende de la especie de animal de sangre caliente, del peso corporal, de la edad y de la afección individual, de los datos farmacocinéticos individuales, de la enfermedad a tratar y del modo de administración.

5 Las composiciones farmacéuticas comprenden entre aproximadamente 1 % y alrededor de 95 %, con preferencia, entre aproximadamente 20 % y alrededor de 90 %, del principio activo. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden estar, por ejemplo, en forma de dosis unitaria, tales como en forma de ampollas, viales, supositorios, grageas, comprimidos o cápsulas.

10 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan de una manera conocida por sí, por ejemplo, mediante disolución convencional, liofilización, mezcla, granulado o procesos de confitado [*confectioning*]. Tales procesos se ejemplifican en los siguientes documentos de patente: WO 2005/079802, WO 2003/047581, WO 2004/000316, WO 2005/044265, WO 2005/044266, WO 2005/044267, WO 2006/114262 y WO 2007/071358.

Las composiciones para la administración transdérmica se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences 16.^a Edición, Mack; Sucker, Fuchs y Spieser, Pharmazeutische Technologie, 1.^a Edición, Springer.

Combinaciones:

15 La invención también provee una combinación que comprende: (A) un agonista del $\alpha 7$ -nAChR de la fórmula (I) y (B) al menos uno de los siguientes: levodopa, un inhibidor de levodopa-d Descarboxilasa, un inhibidor de catecol-O-metil-transferasa, un inhibidor de la monoamina oxidasa B o un agonista del receptor de la dopamina.

20 Otro aspecto de la invención se refiere a una combinación que comprende (A) un agonista del $\alpha 7$ -nAChR y (B) al menos uno de los siguientes: levodopa, un inhibidor de levodopa-d Descarboxilasa, un inhibidor de catecol-O-metil-transferasa, un inhibidor de la monoamina oxidasa B o un agonista del receptor de la dopamina; donde el citado agonista del $\alpha 7$ -nAChR es un compuesto seleccionado del grupo P1.

Con preferencia, la combinación es una composición farmacéutica o una preparación farmacéutica combinada.

En esta composición farmacéutica, los componentes de la combinación, es decir,

(A) el agonista del $\alpha 7$ -nAChR de la fórmula (I) y

25 (B) al menos uno de los siguientes:

i) la levodopa, o

ii) un dopa inhibidor de la Descarboxilasa o

iii) un inhibidor de catecol-O-metil-transferasa o

iv) un inhibidor de la monoamina oxidasa B o

30 iv) un agonista de la dopamina

pueden administrarse juntos, uno después del otro o por separado, en una forma de dosificación unitaria combinada o en dos formas de dosificación unitarias separadas. La forma de dosificación unitaria también puede ser una combinación fija.

35 Según se utiliza en el presente documento, el término "combinaciones" deberá interpretarse como que se refiere a una o más sustancias que se pueden administrar juntas, una después de la otra o por separado, en una forma de dosificación unitaria combinada o en dos formas de dosificación unitarias separadas.

La administración de las formas de dosificación puede ser concomitante, simultánea, simultánea en partes, por separado o en secuencia. Las formas de dosificación de la combinación no necesariamente pueden ser la misma forma de dosificación y pueden comprender una o más de las siguientes:

40 Entérica: oral (cápsula, comprimido, solución), rectal (supositorio).

Parenteral: inyección intravenosa, inyección subcutánea, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, inyección intramamaria.

Respiratoria: inhalación, intranasal, intratraqueal.

Tópica: aplicación en la membrana mucosa, aplicación sobre la piel.

45 Además, los perfiles de liberación de los medicamentos pueden no ser los mismos, por ejemplo, uno o más

componentes de la combinación pueden ser una forma de liberación prolongada.

En una realización de la invención, se usa una combinación específica. Dicha combinación comprende lo siguiente:

(A) un agonista del $\alpha 7$ -nAChR de la fórmula (I) y

5 (B) al menos un principio activo seleccionado del grupo que consiste en levodopa, carbidopa, benserazida tolcapona, entacapona, bromocriptina, pergolida, pramipexol, ropinirol, cabergolina, apomorfina y lisurida.

Otro aspecto de la invención se refiere a una combinación que comprende: (A) un agonista del $\alpha 7$ -nAChR y (B) al menos un principio activo seleccionado del grupo que consiste en levodopa, carbidopa, benserazida tolcapona, entacapona, bromocriptina, pergolida, pramipexol, ropinirol, cabergolina, apomorfina y lisurida; donde dicho agonista del $\alpha 7$ -nAChR es un compuesto seleccionado del grupo P1.

10 En una realización de la invención, se usa una combinación específica. Dicha combinación comprende lo siguiente:

(A) un agonista del $\alpha 7$ -nAChR de la fórmula (I) y

(B) levodopa y al menos un principio activo seleccionado del grupo que consiste en carbidopa, benserazida tolcapona, entacapona, bromocriptina, pergolida, pramipexol, ropinirol, cabergolina, apomorfina o lisurida.

15 Un ejemplo de dicha realización es una combinación de un agonista del $\alpha 7$ -nAChR de la fórmula (I) con levodopa, que puede comprender, asimismo, un inhibidor de levodopa-descarboxilasa, tales como carbidopa o benserazida.

En una realización de la invención, se usa una combinación específica. Dicha combinación comprende lo siguiente:

(A) un agonista del $\alpha 7$ -nAChR de la fórmula (I) y

(B) levodopa; carbidopa y entacapona.

Un ejemplo de dicha realización es una combinación de un agonista del $\alpha 7$ -nAChR de la fórmula (I) con Stalevo®.

20 La invención también proporciona un producto, por ejemplo, un kit, que comprende un agonista del $\alpha 7$ -nAChR de la fórmula (I) y levodopa, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia. El producto puede comprender, asimismo, un inhibidor de levodopa-descarboxilasa, tales como carbidopa o benserazida.

25 La utilidad de los agonistas del $\alpha 7$ -nAChR de la fórmula (I) en el tratamiento de los trastornos antes citados puede confirmarse en una serie de pruebas estándar, que incluyen las que se indican a continuación.

1. Pruebas *in-vitro*

1.1. Selectividad de los agonistas seleccionados del $\alpha 7$ -nAChR contra el $\alpha 4\beta 2$ -nAChR

De acuerdo con los datos de actividad/selectividad que se muestran a continuación, se concluye que dichos compuestos son agonistas selectivos en el $\alpha 7$ -nAChR.

Compuesto	Actividad del $\alpha 7$ -nAChR		Actividad del $\alpha 4\beta 2$ -nAChR		Veces de selectividad
	Potencia EC ₅₀ (nM)	Eficacia, en comparación con epibatidina 100 %	IC ₅₀ (nM)	EC ₅₀ (nM)	
C-1	24	84	9333	>100.000	388
B-13	13	89	4217	>100.000	324

30 Ensayo: para evaluar la actividad del $\alpha 7$ -nAChR, se empleó un ensayo funcional usando células GH3 que expresaban recombinantemente a las células del $\alpha 7$ -nAChR humano. 72 horas antes del experimento, se sembraron 50.000 células por pocillo, en placas negras de 96 pocillos (Costar) y se incubaron a 37 °C en atmósfera humidificada (5 % CO₂/95 % de aire). El día del experimento, el medio se retiró golpeando suavemente las placas y se reemplazó con 100 μ l de medio de crecimiento que contenía Fluo-4 2 mM, (sondas moleculares) en presencia de probenecid 2,5 mM (Sigma). Las células se incubaron a 37 °C en una atmósfera humidificada (5 % CO₂/95 % de aire) durante 1 hora. Las placas se golpearon suavemente para eliminar el excedente de Fluo-4, se lavaron dos veces con solución salina tamponada con Hepes (en mM: NaCl, 130; KCl, 5,4; CaCl₂, 2; MgSO₄, 0,8; NaH₂PO₄, 0,9; glucosa, 25; Hepes 20; pH, 7,4; HBS) y se volvieron a llenar con 100 μ l de HBS que contenía antagonista, cuando resultaba procedente. La incubación en presencia del agonista duró 3-5 minutos. Las placas se colocaron en el estadió de placas celulares de un dispositivo FLIPR (*fluorescent imaging plate reader*, lectora de placas por imágenes fluorescentes, Molecular Devices, Sunnyvale, CA, EE. UU.). Después de registrar el valor de base o inicial

5 (láser: excitación 488 nm, a 1 W, abertura de cámara CCD de 0,4 segundos), se añadieron los agonistas (50 µl) a la placa con las células, usando una pipeta FLIPR de 96 puntas, mientras se grababa en simultáneo la fluorescencia. Los datos cinéticos del calcio se normalizaron a la máxima respuesta prevista inducida por la epibatidina, que es un agonista completo en α7-nAChR. Se adecuaron las ecuaciones de Hill de cuatro parámetros a la respuesta en función de la concentración. Los valores del Emax (efecto máximo expresado como porcentaje, en comparación con la respuesta de la epibatidina) y de la EC50 (concentración que produce la mitad del efecto máximo en µM) se infirieron a partir de este valor adecuado previsto.

Ensayo descrito en: D Feuerbach et al, Neuropharmacology (2005), 48, 215-227.

10 Para evaluar la actividad del compuesto de la invención en el nAChR α4β2 neuronal humano, se lleva a cabo un ensayo funcional similar, usando una línea celular epitelial humana que expresa de manera estable el subtipo α4β2 humano (Michelmore et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (2002) 366, 235).

2. Pruebas preclínicas *in-vivo*

2.1. Biodisponibilidad oral y penetración cerebral en ratones

15 Sobre la base de los datos farmacocinéticos que se presentan a continuación, se ha llegado a la conclusión de que la concentración de los citados compuestos en el cerebro del ratón supera (o al menos equivale) a la EC₅₀ del compuesto en el α7-nAChR, durante al menos 4 horas después de una dosis oral aguda de 30 µmol/kg.

Compuesto B-13:

Administración	Tiempo (hora)	Plasma (pmoles/ml ± SD)	Cerebro (pmoles/g ± SD)	Relación cerebro/plasma
30 µmol/kg, vía oral	0,25	2196 ± 397	1884 ± 291	0,86
30 µmol/kg vía oral	0,5	2265 ± 419	2960 ± 706	1,31
30 µmol/kg vía oral	1	1554 ± 523	2940 ± 335	1,89
30 µmol/kg vía oral	2	1172 ± 252	1260 ± 172	1,07
30 µmol/kg vía oral	4	429 ± 167	379 ± 134	0,88
30 µmol/kg vía oral	8	80 ± 23	93 ± 30	1,17
30 µmol/kg vía oral	24	*	13 ± 4	

Compuesto C-1:

Administración	Tiempo (hora)	Plasma (pmoles/ml ± SD)	Cerebro (pmoles/g ± SD)	Relación cerebro/plasma
30 µmol/kg vía oral	0,25	1601 ± 758	620 ± 221	0,39
30 µmol/kg vía oral	0,5	3414 ± 956	1405 ± 539	0,41
30 µmol/kg vía oral	1	1241 ± 583	1458 ± 189	1,17
30 µmol/kg vía oral	2	875 ± 261	1478 ± 259	1,69
30 µmol/kg vía oral	4	762 ± 159	842 ± 187	1,11
30 µmol/kg vía oral	8	239 ± 27	362 ± 62	1,51
30 µmol/kg vía oral	24	*	*	

20 Ensayo: los compuestos se administraron por vía oral (30 µmol/kg). Se sacrificaron unos ratones macho (30-35 g, especie OF1/IC) en los momentos indicados, después de la administración oral. Se recogió sangre del sitio de decapitación de los animales y se la colocó en tubos que contenían EDTA; el cerebro se extirpó y de inmediato se lo congeló en hielo seco. A 100 µl de plasma se le añadieron 10 µl del estándar interno (1,0 pmol de un compuesto con propiedades de solubilidad y de ionización similares a las de los compuestos de prueba) y se extrajeron tres veces con 500 µl de diclorometano. Los extractos combinados luego se secaron bajo una corriente de nitrógeno y se redisolvieron en 100 µl de acetonitrilo/agua (70 % de acetonitrilo). Los cerebros se pesaron y homogenizaron en agua (1:5 p/v). Se extrajeron dos alícuotas de 100 µl de cada homogenato + 10 µl de estándar interno (el mismo estándar que se usó para las muestras de plasma) tres veces con 500 µl de diclorometano y se procesaron nuevamente como muestras de plasma. Las muestras se separaron en un sistema con equipo Beckmann de cromatografía líquida de alta definición, con un automuestreador (Gilson 233XL). Se empleó un gradiente lineal de 10 minutos (10-70 %) de acetonitrilo que contenía 0,5 % (v/v) de ácido fórmico para eluir los compuestos a partir de una columna de fase inversa Nucleosil CC-125/2 C18 (Machery&Nagel).

El límite de detección (LOD, *limit of detection*), se define como la mínima concentración de la muestra estándar extraída con una relación de señal a ruido de ~ 3.

35 2.2. Lectura funcional en ratones (prueba de reconocimiento social)

Sobre la base de los datos funcionales *in-vivo* que se presentan a continuación, se ha llegado a la conclusión de que

la dosificación oral de tales compuestos en las concentraciones relevantes, conducen a un efecto específico asociado con el $\alpha 7$ -nAChR (es decir, a una mejoría en la cognición en la prueba de reconocimiento social en el ratón).

Compuesto	Reducción en el tiempo de escrutinio, en % \pm SEM, a las 24 horas	Dosis en mg/kg
C-1	51 \pm 3	0,3
B-13	37 \pm 7	0,3

5 Ensayo: las interacciones sociales entre dos animales experimentales se ven afectadas por su grado de familiaridad: cuanto más se conozcan entre sí, menos tiempo dedicarán al escrutinio mutuo cada vez que se encuentren. De conformidad con los datos publicados en ratas (Mondadori et al., 1993) hemos observado: (i) que un ratón adulto dedica menos tiempo al escrutinio de un joven ejemplar de su misma especie, si ambos ratones se vuelven a encontrar al cabo de un breve intervalo (por ejemplo, después de 1 hora), (ii) que este recorte en el tiempo es atribuible a los procesos de la memoria: no se produce si en la segunda ocasión, el joven compañero que le resulta familiar es reemplazado por otro ratón joven, que le sea desconocido (que no le resulte familiar) y (iii) que el recuerdo del ratón adulto de aquel compañero joven al que examinó previamente, se esfuma con el paso del tiempo, es decir, después de 24 horas, puesto que el escrutinio le insume casi el mismo tiempo que el primer encuentro. Los agentes para mejorar la memoria (es decir, oxiracetam) facilitan el aprendizaje hasta el grado en que sigue recordando al compañero con el que se reunió previamente (que le resulta familiar) después de las 24 horas, en tanto que en los animales de control tratados con el vehículo, la memoria por lo general se desvanece después de menos de 1 hora (Thor y Holloway, 1982) o después de 2-3 horas.

Prueba de base: unas parejas que consistían en un ratón adulto y un ratón joven fueron asignadas al azar a los grupos experimental y de control. En cada pareja, solo el ratón adulto recibió tratamiento oral 1 hora antes del ensayo, ya fuera con el vehículo o con el compuesto de prueba. La duración de los contactos activos del ratón adulto con el ratón joven se registró de manera manual, en un período de 3 minutos, y se incluyeron los siguientes elementos conductuales relacionados con el acercamiento: olfateo, hociqueo, acicalamiento, lamidas, zarpazos y juegos, exploración anogenital y orientación hacia el ratón joven; en consecuencia, la orientación se definía como acercar la punta de la nariz del ratón adulto a una distancia inferior a 1 cm aproximadamente del cuerpo del ratón joven.

Repetición de la prueba: veinticuatro horas después de la prueba de base, los adultos de cada grupo de tratamiento fueron confrontados nuevamente con el compañero con el que se habían reunido previamente (con el que estaban familiarizados): la mitad de los animales adultos fueron puestos junto con el compañero con el que se habían reunido previamente (con el que estaban familiarizados) y la otra mitad, con otro ratón joven (al que no conocían). Una vez más, se registró la duración de las conductas de acercamiento activo durante un período de 3 minutos. Antes de repetir la prueba, no se les dio ninguna inyección oral. En la tabla se brinda la reducción en el tiempo dedicado al escrutinio del compañero conocido a las 24 horas, en comparación con el compañero conocido a los 0 minutos (un valor de cero implica que no hay reducción).

2.3. Evaluación del efecto antidisquinético en primates con Parkinson

2.3.1 Método

En la evaluación, se usan unas monas cangrejas (*Macaca fascicularis*) ovariectomizadas. Los animales pueden contraer enfermedad de Parkinsonian después de la infusión continua de 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) hasta que desarrollan un síndrome parkinsoniano estable. Después de la recuperación, las monas se tratan a diario con levodopa, hasta que aparecen disquinesias manifiestas y reproducibles.

2.3.2 Evaluación

Las monas son observadas a través de una ventana de tejido translúcida de un solo lado, instalada en su jaula. Se las observa y se les asigna una puntuación en reiteradas oportunidades, al inicio y después de una dosis estándar s.c. de la levodopa. Se evalúa la actividad locomotriz y se le hace un seguimiento, usando un sistema de monitoreo electrónico. Se evalúan las repuestas antiparkinsonianas midiendo la actividad locomotriz y usando una escala para la discapacidad causada por el Parkinson (véase Hadj Tahar A et al, Clin Neuropharmacol 2000; 23:195-202; y Samadi P et al, Neuropharmacology 2003; 45:954-963). Se hace un seguimiento minucioso de las disquinesias y se les asigna una puntuación, de acuerdo con una escala de clasificación de la disquinesia (que también se describe en Hadj Tahar A et al; y Samadi P et al) cada 15 minutos, hasta que finaliza el efecto. Las dosis de levodopa se eligen de modo tal de inducir la activación motriz y la disquinesia reproducible pero sin agitación excesiva.

2.3.3 Protocolo

Las monas se observan durante al menos dos horas, después de la administración oral del vehículo. En un día posterior, la dosis de levodopa seleccionada se prueba una vez. Los animales se mantienen bajo observación (con mediciones de las puntuaciones parkinsonianas y disquinéticas) mientras dura el efecto de la levodopa y también se estudia su actividad locomotriz. Esto ofrece valores de control con el vehículo, así como también, datos de respuesta antiparkinsoniana y de la disquinesia con la levodopa, para establecer una comparación con las combinaciones de un agonista del $\alpha 7$ -nAChR/modulador alostérico positivo y levodopa. Luego las monas se someten a prueba con un agonista del $\alpha 7$ -nAChR/modulador alostérico positivo, en combinación con una dosis fija de levodopa. Se administra una suspensión oral del agonista del $\alpha 7$ -nAChR/modulador alostérico positivo antes que la levodopa. Después de cada dosis, se observa a los animales (con mediciones de las puntuaciones parkinsonianas y disquinéticas) mientras dura el efecto y se monitorea tanto la actividad locomotriz como cualquier cambio en la conducta (por ejemplo circunvalación, excitación, letargo y somnolencia).

2. Pruebas clínicas: ensayos de mejoría

Pueden llevarse a cabo pruebas clínicas del agonista del $\alpha 7$ -nAChR/modulador alostérico positivo, por ejemplo, en uno de los siguientes diseños de estudio. El médico experto puede detenerse en varios aspectos de las conductas y capacidades del paciente. Notará que tales estudios se consideran como pautas y ciertos aspectos de los estudios pueden modificarse y redefinirse dependiendo de las circunstancias y del ambiente, por ejemplo.

2.1 Ensayo A: población de pacientes normales

Una población de pacientes, con un control normal, recibe una dosis diaria durante una semana o más y se somete a prueba. La prueba está diseñada para permitir una mejoría, es decir, que hay un incremento mensurable de los parámetros de una función deteriorada. Los pacientes se someten a prueba al comienzo y al final del período de dosificación, y los resultados se comparan y analizan.

2.2 Ensayo B: población deficitaria

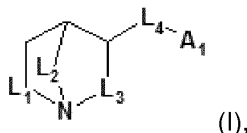
Una población de pacientes con un déficit asociado con la enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados —por ejemplo, disquinesia por Parkinson, por ejemplo, disquinesia por Parkinson inducida por la levodopa para la enfermedad de Parkinson— recibe una dosis diaria durante una semana o más y se somete a prueba. La prueba está diseñada para permitir una mejoría, es decir, que hay un incremento mensurable de los parámetros de una función deteriorada. Los pacientes se someten a prueba al comienzo y al final del período de dosificación, y los resultados se comparan y analizan.

2.3 Consideraciones para diseñar un ensayo

- Al diseñar un ensayo, el experto apreciará la necesidad de proteger tanto el efecto piso como el efecto techo. En otras palabras, el diseño del estudio debe permitir que la cognición aumente o disminuya de modo tal que pueda medirse.
- Las condiciones que deterioran artificialmente una función, por ejemplo, la cognición, son una manera de poner la prueba la mejora de dicha función. Dichas condiciones son, por ejemplo, la falta de sueño y los desafíos farmacológicos.
- Se requiere control con placebo para todos los ensayos.
- Al analizar los datos, debe evaluarse la probabilidad de los efectos de aprendizaje y práctica de las evaluaciones reiteradas. Hay que tomar en cuenta la probabilidad de que estos efectos contaminen los datos para producir falsos positivos cuando se diseña la prueba; por ejemplo, las pruebas no deben ser idénticas (por ejemplo, memorizar la misma lista de palabras), sino que deben diseñarse para estudiar el mismo mecanismo. Otras contramedidas pueden incluir pruebas individuales al final de un ensayo solamente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



5 en la cual:

L₁ es -CH₂-; L₂ es -CH₂- o -CH₂-CH₂-; y L₃ es -CH₂- o -CH(CH₃)- o

L₁ es -CH₂-CH₂-; L₂ es -CH₂-; y L₃ es -CH₂-CH₂-;

L₄ es el grupo L4b

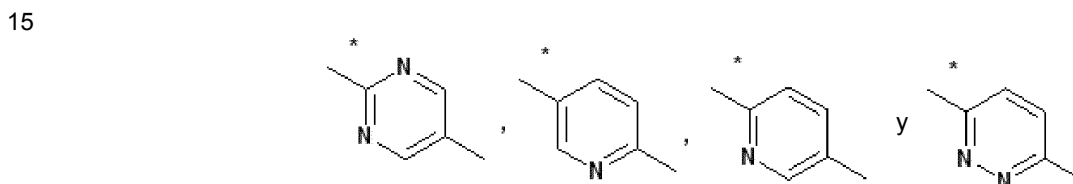


L4b

donde el enlace marcado con el asterisco está unido al grupo azabicycloalquilo;

X₁ es -O- o -NH-;

A₂ se selecciona entre:



donde el enlace marcado con el asterisco está unido a X₁;

20 A₁ es un sistema de anillos aromáticos policíclicos fusionados o monocíclicos, de cinco a diez miembros que puede contener entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el sistema de anillos no puede contener más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y donde el sistema de anillos puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₂, y donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillos heterocíclicos no puede ser halógeno;

25 cada R₂ es, de manera independiente, alquilo C₁₋₆, halógeno C₁₋₆-alquilo, alcoxi C₁₋₆, halógeno C₁₋₆-alcoxi, halógeno, ciano o un sistema de anillos monocíclicos de tres a seis miembros que puede ser aromático, estar saturado o parcialmente saturado y que puede contener entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y donde cada sistema de anillos no puede contener más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y donde cada sistema de anillos, a su vez, puede estar sustituido una vez o más de una vez por alquilo C₁₋₆, halógeno C₁₋₆-alquilo, alcoxi C₁₋₆, halógeno C₁₋₆-alcoxi, halógeno o ciano, y donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillos heterocíclicos no puede ser halógeno;

30 o dos R₂ en dos átomos adyacentes del anillo forman un grupo alquileno C₃₋₄, donde 1-2 átomos de carbono pueden ser reemplazados por X₂, y donde el grupo alquileno C₃₋₄ puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₃;

cada X₂, de manera independiente, es -O- o -N(R₄)-;

cada R₄ es, de manera independiente, hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y

cada R₃ es, de manera independiente, halógeno o alquilo C₁₋₆;

en forma de base libre o en forma de sal de adición ácida,

para usar en el tratamiento, la prevención o el retraso del avance de disquinesia asociada con la terapia con agonistas de la dopamina en la enfermedad de Parkinson.

2. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en lo siguiente:

- 5 (R)-3-(5-fenil-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
 (R)-3-(5-p-tolil-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
 (R)-3-(5-(2-fluoro-4-metil-fenil)-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
 (R)-3-(5-(3,4-dimetil-fenil)-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
 (R)-3-(6-p-tolil-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- 10 (R)-3-(6-fenil-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
 (R)-3-(6-(3,4-dimetil-fenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
 (R)-3-[6-(2-fluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
 (R)-3-[6-(4,5-dimetil-2-fluoro-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
 (R)-3-[6-(3,4-dimetil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- 15 (R)-3-[6-(4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
 (R)-3-[6-(2,5-difluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
 (2S,3R)-3-[6-(1H-indol-5-il)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
 (2R,3S)-3-[6-(1H-indol-5-il)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
 (2S,3R)-3-[5-(1H-indol-5-il)-pirimidin-2-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- 20 (2R,3S)-3-[5-(1H-indol-5-il)-pirimidin-2-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
 3-[6-(1H-indol-5-il)-piridin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
 (2S,3R)-2-metil-3-[6-(5-metil-thiophen-2-il)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
 3-[6-(2,3-dimetil-1H-indol-5-il)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
 trans-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-(6-fenil-piridin-3-il)-amina y
- 25 trans-[6-(1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina;

donde cada uno de dichos compuestos se encuentra en forma de base libre o en forma de sal de adición ácida, para usar en el tratamiento, la prevención o el retraso del avance de disquinesia asociada con la terapia con agonistas de la dopamina en la enfermedad de Parkinson.

3. Un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en lo siguiente:

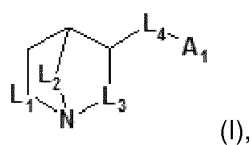
- 30 (4S,5R)-4-[5-(1H-indol-5-il)-pirimidin-2-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano;
 5-{2-[(4S,5R)-(1-aza-biciclo[3.3.1]non-4-il)oxi]-pirimidin-5-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 (4S,5R)-4-[6-(1H-indol-5-il)-piridin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano;
 (4S,5R)-4-[5-(1H-indol-5-il)-piridin-2-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano;
 (4S,5R)-4-[6-(1H-indol-5-il)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano;
- 35 5-{6-[(4S,5R)-(1-aza-biciclo[3.3.1]non-4-il)oxi]-piridazin-3-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 (1-aza-biciclo[3.3.1]non-4-il)-[5-(1H-indol-5-il)-piridin-2-il]-amina;
 (1-aza-biciclo[3.3.1]non-4-il)-[5-(1H-indol-5-il)-pirimidin-2-il]-amina;

(1-aza-biciclo[3.3.1]non-4-il)-[6-(1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-amina;
 (1-aza-biciclo[3.3.1]non-4-il)-[6-(1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-amina;
 (1-aza-biciclo[3.3.1]non-4-il)-[5-(1H-indol-4-il)-pirimidin-2-il]-amina y
 (1-aza-biciclo[3.3.1]non-4-il)-[6-(1H-indol-5-il)-piridazin-3-il]-amina;

5 donde cada uno de dichos compuestos está en forma de base libre o en forma de sal de adición ácida, para usar en el tratamiento, la prevención o el retraso del avance de disquinesia asociada con la terapia con agonistas de la dopamina en la enfermedad de Parkinson.

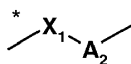
4. Un compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la terapia comprende la administración de levodopa.

10 5. Un producto que comprende un compuesto de la fórmula (I):



en la cual:

15 L₁ es -CH₂-; L₂ es -CH₂- o -CH₂-CH₂-; y L₃ es -CH₂- o -CH(CH₃)- o
 L₁ es -CH₂-CH₂-; L₂ es -CH₂-; y L₃ es -CH₂-CH₂-;
 L₄ es el grupo L4b

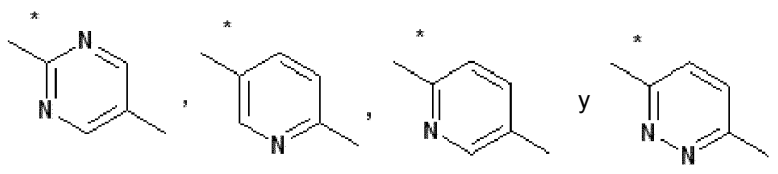


L4b

20 donde el enlace marcado con el asterisco está unido al grupo azabicycloalquilo;

X₁ es -O- o -NH-;

A₂ se selecciona entre:



25 donde el enlace marcado con el asterisco está unido a X₁;

A₁ es un sistema de anillos aromáticos policíclicos fusionados o monocíclicos, de cinco a diez miembros que puede contener entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el sistema de anillos no puede contener más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y donde el sistema de anillos puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₂, y donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillos heterocíclicos no puede ser halógeno;

30 cada R₂ es, de manera independiente, alquilo C₁₋₆, halógeno C₁₋₆-alquilo, alcoxi C₁₋₆, halógeno C₁₋₆-alcoxi, halógeno, ciano o un sistema de anillos monocíclicos de tres a seis miembros que puede ser aromático, estar saturado o

- parcialmente saturado y que puede contener entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y donde cada sistema de anillos no puede contener más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y donde cada sistema de anillos, a su vez, puede estar sustituido una vez o más de una vez por alquilo C₁₋₆, halógeno C₁₋₆-alquilo, alcoxi C₁₋₆, halógeno C₁₋₆-alcoxi, halógeno o ciano, y donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillos heterocíclicos no puede ser halógeno;
- 5 o dos R₂ en dos átomos adyacentes del anillo forman un grupo alquileo C₃₋₄, donde 1-2 átomos de carbono pueden ser reemplazados por X₂, y donde el grupo alquileo C₃₋₄ puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₃;
- cada X₂, de manera independiente, es -O- o -N(R₄)-;
- cada R₄ es, de manera independiente, hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y
- 10 cada R₃ es, de manera independiente, halógeno o alquilo C₁₋₆;
- en forma de base libre o en forma de sal de adición ácida,
- y levodopa como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en terapia.
6. Un producto según la reivindicación 5, que comprende un compuesto de la fórmula (I) seleccionado del grupo que consiste en lo siguiente:
- 15 (R)-3-(5-fenil-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-3-(5-p-tolil-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-3-(5-(2-fluoro-4-metil-fenil)-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-3-(5-(3,4-dimetil-fenil)-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-3-(6-p-tolil-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- 20 (R)-3-(6-fenil-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-3-(6-(3,4-dimetil-fenil)-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-3-[6-(2-fluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-3-[6-(4,5-dimetil-2-fluoro-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-3-[6-(3,4-dimetil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- 25 (R)-3-[6-(4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- (R)-3-[6-(2,5-difluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- (2S,3R)-3-[6-(1H-indol-5-il)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- (2R,3S)-3-[6-(1 H-indol-5-il)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- (2S,3R)-3-[5-(1H-indol-5-il)-pirimidin-2-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- 30 (2R,3S)-3-[5-(1H-indol-5-il)-pirimidin-2-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- 3-[6-(1H-indol-5-il)-piridin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- (2S,3R)-2-metil-3-[6-(5-metil-thiophen-2-il)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- 3-[6-(2,3-dimetil-1H-indol-5-il)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano;
- trans-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-(6-fenil-piridin-3-il)-amina y
- 35 trans-[6-(1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-(2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amina;
- donde cada uno de dichos compuestos está en forma de base libre o en forma de sal de adición ácida
- y levodopa como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en terapia.
7. Un producto según la reivindicación 5 que comprende un compuesto de la fórmula (I), seleccionado del grupo que consiste en lo siguiente:

(4S,5R)-4-[5-(1H-indol-5-il)-pirimidin-2-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano;
5-{2-[(4S,5R)-(1-aza-biciclo[3.3.1]non-4-il)oxi]-pirimidin-5-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona;
(4S,5R)-4-[6-(1H-indol-5-il)-piridin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano;
(4S,5R)-4-[5-(1H-indol-5-il)-piridin-2-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano;

- 5 (4S,5R)-4-[6-(1H-indol-5-il)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[3.3.1]nonano;
5-{6-[(4S,5R)-(1-aza-biciclo[3.3.1]non-4-il)oxi]-piridazin-3-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona;
(1-aza-biciclo[3.3.1]non-4-il)-[5-(1H-indol-5-il)-piridin-2-il]-amina;
(1-aza-biciclo[3.3.1]non-4-il)-[5-(1H-indol-5-il)-pirimidin-2-il]-amina;
(1-aza-biciclo[3.3.1]non-4-il)-[6-(1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-amina;
- 10 (1-aza-biciclo[3.3.1]non-4-il)-[6-(1H-indol-5-il)-piridin-3-il]-amina;
(1-aza-biciclo[3.3.1]non-4-il)-[5-(1H-indol-4-il)-pirimidin-2-il]-amina y
(1-aza-biciclo[3.3.1]non-4-il)-[6-(1H-indol-5-il)-piridazin-3-il]-amina;

donde cada uno de dichos compuestos está en forma de base libre o en forma de sal de adición ácida,
y levodopa, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en terapia.