

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 758**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 221/22</b>	(2006.01)	<b>C07C 53/40</b>	(2006.01)
<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 453/02</b>	(2006.01)		
<b>C07D 471/08</b>	(2006.01)		
<b>C07C 53/18</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/19</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/5386</b>	(2006.01)		
<b>C07D 451/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 498/08</b>	(2006.01)		
<b>C07D 519/00</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.07.2013 PCT/US2013/050746**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2014 WO14014951**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2013 E 13742355 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 2875011**

54 Título: **Antagonistas de receptores de 5-HT3**

30 Prioridad:

**17.07.2012 US 201261672709 P**  
**01.10.2012 US 201261708521 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**19.03.2018**

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**  
**(100.0%)**  
**1-1, Doshomachi-4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi,**  
**Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**HITCHCOCK, STEPHEN;**  
**MONENSCHIN, HOLGER;**  
**REICHARD, HOLLY;**  
**SUN, HUIKAI;**  
**KIKUCHI, SHOTA;**  
**MACKLIN, TODD y**  
**HOPKINS, MARIA**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 659 758 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

Antagonistas de receptores de 5-HT<sub>3</sub>

## 5 Campo de la invención

La presente invención proporciona un compuesto que es un antagonista de receptores de 5-HT<sub>3</sub>, y por lo tanto, es útil para el tratamiento de enfermedades que pueden tratarse mediante la inhibición de receptores de 5-HT<sub>3</sub>, tales como emesis, dolor, drogadicción, trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos y trastornos digestivos. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto, y un proceso para prepararlo.

Antecedentes

Los receptores de tipo 3 de serotonina (5-HT<sub>3</sub>) son parte del sistema serotoninérgico. A diferencia de otros receptores de este sistema, todos ellos receptores acoplados a proteína G, los receptores de 5-HT<sub>3</sub> son canales iónicos abiertos por ligando y pertenecen a la superfamilia de receptores con lazo Cys, que incluyen los receptores nicotínicos de acetilcolina, ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) y los receptores de glicina y un canal catiónico activado por Zn<sup>2+</sup> (véase Davies *et al.*, 2003, *J. Biol. Chem.* 278, 712-717; Connolly *et al.*, 2004, *Biochem. Soc. Trans.* 32, 529-534). Los receptores de 5-HT<sub>3</sub> están constituidos por 5 subunidades dispuestas alrededor de un poro central conductor de iones, que es permeable a los iones de sodio, potasio y calcio (véase Boess *et al.*, 1995, *J. Neurochem.* 64, 1401-1405; Connolly *et al.*, 2004, *Biochem. Soc. Trans.* 32, 529-534). La unión de la serotonina a los receptores de 5-HT<sub>3</sub> abre el canal, que, a su vez, produce una respuesta excitadora en las neuronas. Los datos funcionales presentados de los receptores de 5-HT<sub>3</sub> se refieren a los receptores de 5-HT<sub>3A</sub> o 5-HT<sub>3AB</sub>, ya que las propiedades de estos subtipos de receptores han sido las más estudiadas con detenimiento hasta la fecha.

Se sabe que los receptores de 5-HT<sub>3</sub> se expresan en el sistema nervioso central, en regiones involucradas en el reflejo del vómito, en el procesamiento del dolor, en las capacidades intelectuales y en el control de la ansiedad, y juegan un papel en la patogénesis de enfermedades tales como emesis, migraña, drogadicción y trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos, tales como ansiedad y depresión (véase Hewlett *et al.*, 2003, *J. Clin. Psychiatry* 64, 1025-1030; Kelley *et al.*, 2003a, *Eur. J. Pharmacol.* 461, 19-25; Haus *et al.*, 2000, *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* 113, 55-58; y Faris *et al.*, 2006, *J. of Affective Disorders* 92, 79-90), trastornos de la conducta alimentaria (Hammer *et al.*, 1990, *Am. J. Physiol.* 259, R627-R636, y Jiang & Gietzen, 1994, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 47, 59-63), esquizofrenia (véase Hermann *et al.*, 1996, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 225, 957-960; Sirota *et al.*, 2000, *Am. J. Pathol.* 157, 287-289; Adler *et al.*, 2005, *Am. J. Pathol.* 162, 386-388; Koike *et al.*, Levkovitz *et al.*, 2005, *Schizophr. Res.* 76, 67-72), disfunción cognitiva de la esquizofrenia (véase Zhang *et al.*, 2006, *Schizophr. Res.* 88, 102-110; Akhondzadeh *et al.*, 2009, *Schizophr. Res.* 107, 206-212), disfunción cognitiva de la enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, demencia precoz y enfermedad de Alzheimer (véase Costall y Naylor, 2004, *CNS Neurol. Discord.* 3, 27-37), drogadicción (véase Johnson *et al.*, 2002, *Psycho-pharmacology (Berl)* 160, 408-413; Johnson, 2004, *CNS Drugs* 18, 1105-1118; Dawes *et al.*, 2005, *Addict. Behav.* 30, 1630-1637; Johnson, 2006, *Drug and Alcohol Dependence* 84, 256-263), trastornos del espectro del autismo (véase Anderson *et al.*, *Neurogenetics* 10, 209-216) y el dolor (véase Kayser *et al.*, 2007, *Pain* 130, 235; Glaum *et al.*, 1998, *Neurosci. Lett.* 95, 313-317; Schworer & Ramadori, 1993, *Clin. Investig.* 71, 659; Thompson y Lummis, 2007, *Exp. Opin. Ther. Targets* 11, 527-540). Además, los receptores de 5-HT<sub>3</sub> se expresan en el tubo digestivo y, de esta manera, pueden jugar un papel importante en los trastornos digestivos, tales como la dispepsia, la enfermedad por reflujo gastroesofágico y el síndrome del colon irritable (véase Graeff, 1997, *Psychiatr. Clin. North. Am.* 20, 723; Thompson y Lummis, 2007, *Exp. Opin. Ther. Targets* 11, 527-540; Barnes *et al.*, 2009, *Neuropharmacology* 56, 273). La expresión de la subunidad 5-HT<sub>3A</sub> también se ha descubierto fuera de las neuronas en células inmunitarias, tales como los monocitos, condrocitos, linfocitos T, tejido sinovial y plaquetas (Fiebich *et al.*, 2004, *Scan. J. Rheumatol. Suppl.*, 9-11, Stratz *et al.*, 2008, *Thromb. Haemost.* 99, 784) y la de las subunidades 5-HT<sub>3A</sub>, C-E, en la lámina propia, en el epitelio de la mucosa intestinal (Kapeller *et al.*, *J. Comp. Neuro.*, 2008; 509: 356-371), sugiriendo de esta manera que pueden estar relacionadas con enfermedades inmunitarias e inflamatorias como la aterosclerosis, tendomiopatías y fibromialgia.

Los antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>, que están actualmente en el mercado, solo están aprobados para el tratamiento de la emesis o del síndrome del colon irritable. Es deseable descubrir antagonistas de 5-HT<sub>3</sub> que puedan utilizarse para tratar otras enfermedades susceptibles de alivio por los receptores de 5-HT<sub>3</sub>, tales como la esquizofrenia y los trastornos cognitivos asociados a esta. La presente invención puede satisfacer esta y otras necesidades relacionadas. Es deseable descubrir antagonistas de 5-HT<sub>3</sub> que presenten propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas convenientes, tales como la selectividad sobre los receptores  $\alpha$ 7-nicotínicos.

En los documentos US 4.803.199, US 4.886.808, US 4.910.193, EP 0.469.449 y EP 0.491.664, se describen determinados antagonistas del receptor de 5-HT<sub>3</sub> que contienen un resto azabíclico. En el documento EP 1 156 045 se describen determinados inhibidores del TGF- $\beta$  que contienen un resto azabíclico y en el documento EP 1 243 268 se describe un determinado tratamiento de la nefritis, que contiene un resto azabíclico. En el documento US 0 708 105 se describen determinados antagonistas del 5-HT<sub>4</sub> que contienen un resto

azabíciclico. En el documento WO 2007/038367 se describen determinados ligandos de los receptores  $\alpha 7$ -nicotínicos. En el documento WO 2009/023623 se desvelan determinados antagonistas de P2X7.

## Sumario

5 En un primer aspecto, la presente invención se refiere al compuesto 1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-N-((1*R*, 5*S*, 7*S*)-9-metil-3-oxa-9-azabíciclo[3.3.1]nonan-7-il)-1*H*-indol-3-carboxamida (I) o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 En el presente documento también se describe la combinación del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un fármaco antipsicótico. Como se describe adicionalmente en el presente documento, el fármaco antipsicótico puede ser AMG 747, bitopertin (RG1678), RG1578, AMG579, GSK1018921, aripiprazol, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona o clozapina.

20 En un tercer aspecto, la invención se refiere al uso, como medicamento, del compuesto (I) (o cualquier realización del mismo divulgada en el presente documento) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En el presente documento, también se describe el compuesto (I) o una sal farmacéuticamente del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad tratable mediante la administración de un antagonista de receptores de 5-HT3, en el que la enfermedad tratable mediante la administración de un antagonista de receptores de 5-HT3 es emesis, migraña, drogadicción, trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos, tales como ansiedad y depresión, trastornos de la conducta alimentaria, esquizofrenia, disfunción cognitiva de la esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, demencia precoz y enfermedad de Alzheimer, y dolor; trastornos digestivos, tales como dispepsia, enfermedad del reflujo gastroesofágico y síndrome del colon irritable; y trastornos inmunológicos e inflamación, tales como aterosclerosis, tendomiopatías y fibromialgia. En el presente documento, también se describe el compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia o disfunción cognitiva de la esquizofrenia, también conocida como deterioro cognitivo de la esquizofrenia. En el presente documento, también se describe la combinación del compuesto (I) con un fármaco antipsicótico. Como se describe adicionalmente en el presente documento, el fármaco antipsicótico puede ser AMG 747, bitopertin (RG1678), RG1578, AMG579, GSK1018921, aripiprazol, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona o clozapina.

35 Descripción detallada de la invención

40 En el presente documento también se describen derivados protegidos del compuesto (I). Por ejemplo, cuando el compuesto (I) contiene grupos tales como hidroxí, carboxi, tiol o cualquier grupo que contiene uno o más átomos de nitrógeno, estos grupos pueden estar protegidos con grupos protectores adecuados. Una lista exhaustiva de grupos protectores adecuados puede encontrarse en T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. (1999). Los derivados protegidos del compuesto (I) pueden prepararse de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica.

45 Una "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que presenta la actividad farmacológica deseada del compuesto precursor. Dichas sales incluyen: sales de adición de ácidos, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico, o formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido glucoheptónico, 4,4'-metilenobis-(ácido 3-hidroxí-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico o ácido mucónico, o sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto precursor se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, por un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; y se combinan con una base orgánica, tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina o *N*-metilglucamina. Se entiende que las sales farmacéuticamente aceptables son no tóxicas. Otra información adicional sobre sales farmacéuticamente aceptables adecuadas puede encontrarse en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17<sup>a</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania, 1985.

Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo sustituido asimétricamente pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. En la técnica, se sabe bien cómo preparar formas ópticamente activas, tal como mediante la resolución de materiales. Todas las formas quirales, diastereoméricas, meso, racémicas se encuentran dentro del alcance de la presente invención, a no ser que se indique específicamente la estereoquímica o forma isomérica concretas.

Además, todas las formas polimórficas e hidratos del compuesto (I) están dentro del alcance de la presente invención.

El término "compuesto" y las expresiones "compuesto de la invención" y "compuesto de la presente invención", y sus formas plurales, incluyen la realización del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de esta realización.

Todas las referencias a los compuestos, incluyen todos los isótopos de los átomos contenidos en su interior, incluyendo compuestos marcados con isótopos.

Los compuestos de la presente invención existen en forma de tautómeros. Se contempla que todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención se encuentren dentro del alcance de la presente invención.

La palabra "opcional" u "opcionalmente" significa que el suceso o la circunstancia que se describe posteriormente puede producirse, aunque no necesariamente, y que la descripción incluye casos en los que se produce el evento o la circunstancia y casos en los que no se produce.

Un "transportador o excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un transportador o un excipiente que es útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica, ni biológicamente, o de otro modo, no deseada, e incluye un transportador o un excipiente que es aceptable para el uso farmacéutico veterinario y también humano. Un "transportador/excipiente farmacéuticamente aceptable", tal y como se usa en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones, incluye tanto un excipiente como más de uno de dichos excipientes.

En la técnica se conocen bien excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como los de *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania, 1985.

Los términos "afección", "trastorno" y "enfermedad", se refieren a cualquier estado no sano o anómalo.

El término "tratar", "tratando" o "tratamiento" de una enfermedad incluye:

- (1) prevenir la enfermedad, es decir, hacer que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad en un mamífero que puede estar expuesto o ser susceptible de padecer la enfermedad, pero que aún no ha experimentado o referido los síntomas de la enfermedad;
- (2) inhibir la enfermedad, es decir, interrumpir, controlar, aminorar, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos; o
- (3) mitigar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos, o mejorar la enfermedad o sus síntomas clínicos.

Los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" no indican necesariamente una eliminación total de cualquier o todos los síntomas, o una cura de la enfermedad.

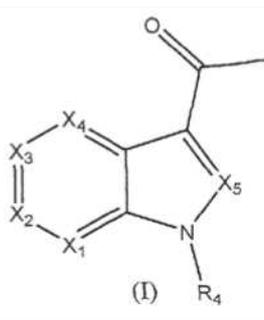
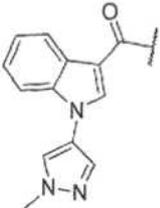
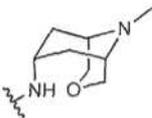
Tal y como se utiliza en el presente documento, los términos "paciente" y "sujeto" incluyen seres humanos y animales, por ejemplo, mamíferos, tales como ratones, ratas, cobayas, perros, gatos, conejos, vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos. El término también incluye aves, peces, reptiles, anfibios. Se entiende que un paciente más particular es un ser humano. Así mismo, pacientes y sujetos más particulares son mamíferos no humanos, tales como ratones, ratas y perros.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" quiere decir la cantidad del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que, cuando se administra en dosis individuales o múltiples a un mamífero, para tratar una enfermedad, es suficiente para llevar a cabo dicho tratamiento contra la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, de la enfermedad y de su gravedad, de la edad, del peso, etc., del mamífero que se va a tratar, del grado de implicación o de la gravedad de la afección, del trastorno o enfermedad, de la respuesta del paciente en cuestión; del compuesto administrado en particular; del modo de administración; de las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; de la posología seleccionada; del uso de medicación simultánea; y de otras circunstancias relevantes.

La expresión "enfermedad tratable con la administración de un antagonista de receptores de 5-HT<sub>3</sub>" incluye emesis, migraña, drogadicción, trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos, tales como ansiedad y depresión, trastornos de la conducta alimentaria, esquizofrenia, disfunción cognitiva de la esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, demencia precoz y enfermedad de Alzheimer, y dolor; trastornos digestivos, tales como dispepsia, enfermedad del reflujo gastroesofágico y síndrome del colon irritable; y trastornos inmunológicos e inflamación, tales

como aterosclerosis, tendomiopatías y fibromialgia. En una realización particular, la enfermedad es disfunción cognitiva de la esquizofrenia, también conocida como deterioro cognitivo de la esquizofrenia.

El compuesto de la invención se muestra a continuación en la Tabla 1:

Compuesto N.º	 (I)	-Z-R <sup>1</sup>	Sal	Nombre	PM calculado	EM observado (M+1) <sup>+</sup>
15			TFA	sal del ácido 1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1H-indol-3-carboxamida, 2,2,2-trifluoroacético	379,456	380,30

#### Realizaciones

En una realización, el compuesto es 1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1R, 5S, 7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]-nonan-7-il)-1H-indol-3-carboxamida (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

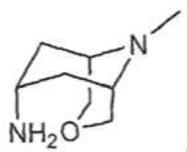
#### Esquema sintético general

Los compuestos de esta invención pueden producirse mediante los métodos ilustrados en los esquemas de reacción mostrados más adelante y por otros métodos conocidos en la técnica.

Los materiales de partida y los reactivos utilizados en la preparación de estos compuestos están disponibles gracias a proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wisconsin.), Bachem (Torrance, California), o Sigma (San Luis, Misuri) o se preparan mediante métodos que conocen los expertos en la materia, siguiendo los procedimientos explicados en referencias como *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, volúmenes 1-5 y suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); *Organic Reactions*, volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), *March's Advanced Organic Chemistry*, (John Wiley and Sons, 4ª edición) y *Larock's Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989). Estos esquemas son meramente ilustrativos de algunos métodos mediante los cuales pueden sintetizarse los compuestos de la presente invención, y pueden hacerse diversas modificaciones a estos esquemas que serán propuestas por los expertos en la materia, habiéndose referido a la presente divulgación. Los materiales de partida e intermedios y los productos finales de la reacción pueden aislarse y purificarse, si se desea, usando técnicas convencionales, incluyendo, pero no limitándose a la filtración, destilación, cristalización, cromatografía. Dichos materiales pueden caracterizarse usando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en el presente documento se realizan a presión atmosférica por encima de un intervalo de temperatura de -78 °C a 150 °C, más preferentemente de 0 °C a 12 °C, y más preferentemente a la temperatura de la sala (o ambiente), por ejemplo, 20 °C.

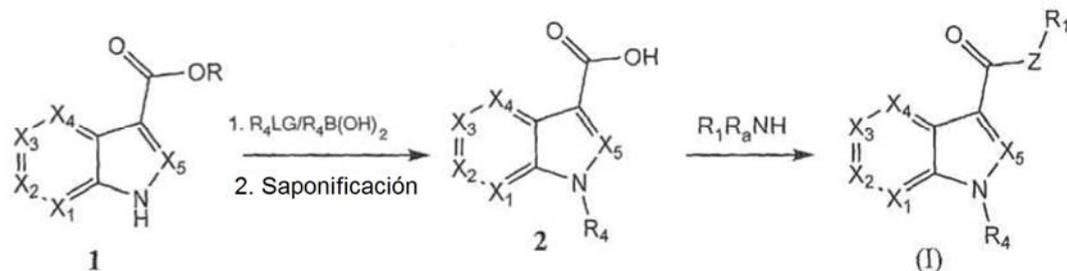
Los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse tal y como se ilustra a continuación en el esquema A, en la que Z es NR<sub>a</sub>, donde R<sub>a</sub> es hidrógeno, R es un anillo de la fórmula



40

$X_1$ - $X_5$  son  $CR^6$ , donde  $R^6$  es hidrógeno y  $R_4$  es pirazolilo.

Esquema A



5 La etapa 1 implica la formación del enlace C-N entre  $R_4$  y nitrógeno N-1 del compuesto de la fórmula I, donde R es un grupo protector de ácido, tal como  $C_{1-6}$  alquilo. Los compuestos de la fórmula I,  $R_4LG$ , donde LG es un grupo saliente, tal como un sulfonato o un halo, y  $R_4B(OH)_2$ , o un éster del mismo, están disponibles en el comercio o pueden prepararse mediante métodos bien conocidos en la técnica.

10 La hidrólisis del grupo éster en condiciones acuosas básicas, proporciona el compuesto correspondiente de la fórmula II. El compuesto II se convierte después en un compuesto de la fórmula (I), donde Z es  $NR_a$ , formando un derivado de ácido activado del compuesto 2, seguido de la reacción con  $R_1R_aNH$ , donde  $R_1$  es como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, el derivado de ácido activado puede ser anhídrido mixto, tal como con una mezcla de TFAA y TFA en tolueno, o CDI o  $Boc_2O$ ; o haluro de ácido, tal como con cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo; o como habitualmente, utilizando reactivos de acoplamiento peptídico habituales, tales como HATU, en presencia de una base, tal como *N,N*-diisopropiletilamina, y un disolvente, tal como DMF y similares. Las aminas de la fórmula  $R_1R_aNH$  o derivado de nitrógeno protegido de la misma, están disponibles en el comercio o pueden prepararse mediante los métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, (1*S*,5*R*,6*S*)-4-oxa-1-azabicyclo[3.3.1]nonan-6-ol puede prepararse según se describe en *Journal of Medicinal Chemistry*, 1993, 36, 683-689.

20 Como alternativa, el compuesto de la fórmula I puede sintetizarse acoplando en primer lugar el derivado ácido del compuesto I (R es H) con  $R_1R_aNH$ , tal y como se ha descrito anteriormente, seguido de la formación del enlace N-C, tal y como se describe en la etapa 1 del esquema A anterior.

25 La descripción detallada de la síntesis del compuesto (I) se proporciona más adelante en los "Ejemplos de trabajo".

#### Utilidad

30 Se sabe que los receptores de 5-HT<sub>3</sub> se expresan en el sistema nervioso central, en regiones involucradas en el reflejo del vómito, en el procesamiento del dolor, en las capacidades intelectuales y en el control de la ansiedad, y juegan un papel en la patogénesis de enfermedades tales como emesis, migraña, drogadicción y trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos, tales como ansiedad y depresión (véase Hewlett *et al.*, 2003, *J. Clin. Psychiatry* 64, 1025-1030; Kelley *et al.*, 2003a, *Eur. J. Pharmacol.*, 461, 19-25; Haus *et al.*, 2000, *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* 113, 55-58; y Faris *et al.*, 2006, *J. of Affective Disorders* 92, 79-90), trastornos de la conducta alimentaria (Hammer *et al.*, 1990, *Am. J. Physiol.* 259, R627-R636, y Jiang & Gietzen, 1994, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 47, 59-63), esquizofrenia (véase Hermann *et al.*, 1996, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 225, 957-960; Sirota *et al.*, 2000, *Am. J. Pathol.* 157, 287-289; Adler *et al.*, 2005, *Am. J. Pathol.* 162, 386-388; Koike *et al.*, Levkovitz *et al.*, 2005, *Schizophr. Res.* 76, 67-72), disfunción cognitiva de la esquizofrenia (véase Zhang *et al.*, 2006, *Schizophr. Res.* 88, 102-110; Akhondzadeh *et al.*, 2009, *Schizophr. Res.* 107, 206-212), disfunción cognitiva asociada a la enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, demencia precoz y enfermedad de Alzheimer (véase Costall y Naylor, 2004, *CNS Neurol. Disord.* 3, 27-37), drogadicción (véase Johnson *et al.*, 2002, *Psycho-pharmacology (Berl)* 160, 408-413; Johnson, 2004, *CNS Drugs* 18, 1105-1118; Dawes *et al.*, 2005, *Addict. Behav.* 30, 1630-1637; Johnson, 2006, *Drug Alcohol Dependence* 84, 256-263), y dolor (véase Kayser *et al.*, 2007, *Pain* 130, 235; Glaum *et al.*, 1998, *Neurosci. Lett.* 95, 313-317; Schworer & Ramadori, 1993, *Clin. Investig.* 71, 659; Thompson y Lummis, 2007, *Exp. Opin. Ther. Targets*, 11, 527-540). Además, los receptores de 5-HT<sub>3</sub> se expresan en el tubo digestivo y, de esta manera, pueden jugar un papel importante en los trastornos digestivos, tales como la dispepsia, la enfermedad por reflujo gastroesofágico y el síndrome del colon irritable (véase Graeff, 1997, *Psychiatr. Clin. North. Am.* 20, 723; Thompson y Lummis, 2007, *Exp. Opin. Ther. Targets*, 11, 527-540; Barnes *et al.*, 2009, *Neuropharmacology* 56, 273). La expresión de la subunidad 5-HT<sub>3A</sub> también se ha descubierto fuera de las neuronas en células inmunitarias, tales como los monocitos, condrocitos, linfocitos T, tejido sinovial y plaquetas (Fiebich *et al.*, 2004, *Scan. J. Rheumatol. Suppl.*, 9-11, Stratz *et al.*, 2008, *Thromb. Haemost.* 99, 784) y la de las subunidades 5-HT<sub>3A</sub>, C-E, en la lámina propia, en el epitelio de la mucosa intestinal (Kapeller *et al.*, *J. Comp. Neuro.*, 2008; 509: 356-371), sugiriendo de

esta manera que pueden estar relacionadas con enfermedades inmunitarias e inflamatorias como la aterosclerosis, tendomiopatías y fibromialgia.

#### Análisis

5 La actividad inhibidora de 5-HT<sub>3</sub> del compuesto de la presente invención puede analizarse utilizando el ensayo *in vitro* y el ensayo *in vivo* descritos más adelante en el "Ejemplo Biológico" 1, 2 y 3.

#### Administración y composición farmacéutica

10 En general, los compuestos de la presente invención se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz mediante cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que tienen utilidades similares. Las cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto (I) pueden oscilar de 0,01 a 75 mg al día por kg de peso corporal del paciente, que pueden administrarse en dosis únicas o múltiples. Preferentemente, el nivel de dosificación será de 0,01 a 10 mg/kg al día; más preferentemente de 0,5 a 5 mg/kg al día, o de 0,1-2 mg/kg/día. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen de aproximadamente 0,5 a 200 miligramos del principio activo, de 0,5, 1,0, 5,0, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150 o 200 miligramos del principio activo. La cantidad real del compuesto de esta invención, es decir, el principio activo, dependerá de numerosos factores, tales como la gravedad de la enfermedad que va a tratarse, la edad y estado de salud relativo del sujeto, la fuerza del compuesto utilizado, la vía y forma de administración, y otros factores. Aunque estas dosis se basan en un sujeto humano promedio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg, el facultativo podrá determinar la dosis apropiada para un paciente (por ejemplo, un lactante) cuyo peso no se encuentra en este intervalo de peso.

25 En general, el compuesto de esta invención se administrará como composición farmacéutica mediante una cualquiera de las siguientes vías: administración oral, sistémica (por ejemplo, transdérmica, intranasal o por supositorio), o parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa o subcutánea). La forma de administración preferida es oral, utilizando una pauta posológica diaria conveniente, que puede ajustarse de acuerdo con la intensidad del dolor. Las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles, o cualquier otra composición conveniente.

35 La elección de la formulación depende de varios factores, tales como el modo de administración del fármaco (por ejemplo, para la administración oral, se prefieren las formulaciones en forma de comprimidos, píldoras o cápsulas) y la biodisponibilidad de la sustancia farmacológica. Recientemente, las formulaciones farmacéuticas se han desarrollado especialmente para fármacos que muestran una mala biodisponibilidad, en función del principio de que la biodisponibilidad puede aumentar al aumentar el área de superficie, es decir, reduciendo el tamaño de las partículas. Por ejemplo, la patente estadounidense n.º 4.107.288 describe una formulación farmacéutica que tiene partículas de un tamaño que está en el intervalo de 10 a 1.000 nm, en la que el material activo está soportado sobre una matriz reticulada de macromoléculas. La patente estadounidense n.º 5.145.684 describe la producción de una formulación farmacéutica, en la que la sustancia farmacológica se pulveriza en nanopartículas (tamaño de partícula promedio de 400 nm) en presencia de un modificador de superficie y, después, se dispersa en un medio líquido para proporcionar una formulación farmacéutica que presente una biodisponibilidad notablemente alta.

45 En general, las composiciones comprenden el compuesto (I), en combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes aceptables son no tóxicos, ayudan a la administración y no afectan negativamente al beneficio terapéutico del compuesto de la fórmula (I). Tal excipiente puede ser cualquier sólido, líquido, semisólido o, en caso de una composición en aerosol, un excipiente gaseoso que, en general, está disponible para los expertos en la materia.

50 Los excipientes farmacéuticos sólidos incluyen almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, creta, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, cloruro de sodio o leche desnatada en polvo. Los excipientes líquidos y semisólidos pueden seleccionarse de glicerol, propilenglicol, agua, etanol y varios aceites, incluidos aquellos de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, etc. Los transportadores líquidos preferidos, particularmente para soluciones inyectables, incluyen agua, solución salina, dextrosa acuosa y glicoles.

60 Para dispersar un compuesto de esta invención en forma de aerosol pueden utilizarse gases comprimidos. Los gases inertes adecuados para este fin son nitrógeno, dióxido de carbono, etc.

Otros excipientes farmacéuticamente adecuados y sus formulaciones se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, editado por E. W. Martin (Mack Publishing Company, 18ª edición, 1990).

El nivel del compuesto en una formulación puede variar dentro del intervalo total empleado por los expertos en la materia. Normalmente, la formulación contendrá, en una base de porcentaje en peso (% en peso), de 0,01-99,99 % en peso del compuesto (I) en función de la formulación total, siendo el resto uno o más excipientes farmacéuticos adecuados. Preferentemente, el compuesto está presente a un nivel de 1-80 % en peso.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con uno o más de otros fármacos en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que el compuesto de la presente invención u otros fármacos pueden ser útiles, donde la combinación de los fármacos juntos es más segura o más eficaz que cualquiera de los fármacos por sí solo. Por lo tanto, dicho(s) otro(s) fármaco(s) puede(n) administrarse a través de una vía y en una cantidad habitualmente utilizadas, de manera simultánea o secuencial con el compuesto de la presente invención.

Cuando el compuesto de la presente invención se utiliza al mismo tiempo con uno o más de otros fármacos, puede utilizarse una composición farmacéutica en forma de dosis unitaria que contenga dichos otros fármacos y el compuesto de la presente invención. Sin embargo, la terapia combinada también puede incluir terapias en las que el compuesto de la presente invención y uno o más de otros fármacos se administren con pautas superpuestas diferentes. También se contempla, que cuando se usan en combinación con uno o más de otros principios activos,, los compuestos de la presente invención y los otros principios activos pueden utilizarse en dosis más bajas que cuando cada uno se usa de manera individual.

Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención también incluyen aquellas que contienen uno o más de otros principios activos, además del compuesto de la presente invención.

Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones del compuesto de la presente invención no solo con otro principio activo, sino también con dos o más de otros principios activos. De forma análoga, el compuesto de la presente invención puede usarse en combinación con otros fármacos que se usan para la prevención, el tratamiento, el control, el alivio o la reducción del riesgo de las enfermedades o afecciones para las que es útil el compuesto de la presente invención. Por lo tanto, dichos otros fármacos pueden administrarse a través de una vía y en una cantidad habitualmente utilizadas, de manera simultánea o secuencial con un compuesto de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención también incluyen aquellas que también contienen uno o más de otros principios activos, además del compuesto de la presente invención. La relación de peso del compuesto de la presente invención con respecto al segundo principio activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada principio. Generalmente, se usará una dosis eficaz de cada uno de ellos.

En una realización, el compuesto de la presente invención puede administrarse en combinación con agentes anti-Alzheimer, inhibidores de la beta-secretasa, inhibidores de la gamma-secretasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa, AINE, incluyendo el ibuprofeno, la vitamina E y anticuerpos antiamiloides. En otra realización, el compuesto de la presente invención puede administrarse en combinación con sedantes, somníferos, ansiolíticos, antipsicóticos, agentes antiansiedad, ciclopirononas, imidazopiridinas, pirazolopirimidinas, tranquilizantes leves, agonistas y antagonistas de melatonina, agentes melatónérgicos, benzodiazepinas, barbitúricos, agonistas de mGlu2/3, antagonistas de 5HT-2, antagonistas de PDE10, inhibidores de GlyT1, tales como: adinazolam, alobarbitol, alonimida, alprazolam, amisulprida, amitriptilina, amobarbital, amoxapina, aripiprazol, bentazepam, benzocetamina, brotizolam, bupropión, buspirona, butabarbital, butalbital, capurida, carbocloral, cloralbetaína, hidrato de cloral, clomipramina, clonazepam, cloperidona, clorazepato, clordiazepóxido, cloretato, clorpromazina, clozapina, ciprozepam, desipramina, dexclamol, diazepam, dicloralfenazona, divalproex, difenhidramina, doxepina, estazolam, etclorvinol, etomidato, fenobam, flunitrazepam, flupentixol, flufenazina, flurazepam, fluvoxamina, fluoxetina, fosazepam, glutetimida, halazepam, haloperidol, hidroxizina, imipramina, litio, lorazepam, lormetazepam, maprotilina, mecloqualona, melatonina, mefobarbital, meprobamato, metacualona, midafur, midazolam, nefazodona, nisobamato, nitrazepam, nortriptilina, olanzapina, oxazepam, paraldehído, paroxetina, pentobarbital, perlapina, perfenazina, fenelzina, fenobarbital, prazepam, prometazina, propofol, protriptilina, quazepam, quetiapina, reclazepam, risperidona, roletamida, secobarbital, sertralina, suproclona, temazepam, tioridazina, tiotixeno, tracazolol, tanilcipromina, trazodona, triazolam, trepipam, tricetamida, triclofós, trifluoperazina, trimetozina, trimipramina, uldazepam, venlafaxina, zaleplón, ziprasidona, zolazepam, zolpidem, [4-(3-fluoro-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-il][5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenil]metanona (RG1678), los inhibidores de GlyT1 divulgados en la patente estadounidense 7538114, Tabla 1 en la columna 14, y sales de los mismos, y combinaciones de los mismos.

En otra realización, el compuesto de la presente invención puede administrarse en combinación con levodopa (con o sin un inhibidor selectivo de la descarboxilasa extracerebral, tal como carbidopa o benserazida), anticolinérgicos, tales como biperideno (opcionalmente como su clorhidrato o lactato de sodio) y clorhidrato de trihexifenidilo (benzexol), inhibidores de la COMT, tales como entacapona, inhibidores de la MAO-B, antioxidantes, antagonistas de receptores de adenosina A2a, agonistas colinérgicos, antagonistas de receptores de NMDA, antagonistas de receptores de serotonina y agonistas de receptores de dopamina, tales como alentemol, bromocriptina, fenoldopam, lisurida, naxagolida, pergolida y pramipexol. Se apreciará que el agonista de la dopamina puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, bromhidrato de alentemol, mesilato de bromocriptina, mesilato de fenoldopam, clorhidrato de naxagolida y mesilato de pergolida. La lisurida y el pramipexol se utilizan habitualmente en forma no salina.

En otra realización, el compuesto de la presente invención puede administrarse en combinación con un compuesto de las clases de fenotiazina, tioxanteno, dibenzazepina heterocíclica, butirofenona, difenilbutilpiperidina e indolona del agente neuroléptico. Entre los ejemplos adecuados de fenotiazinas se incluyen la clorpromazina, mesoridazina, tioridazina, acetofenazina, flufenazina, perfenazina y trifluoperazina. Entre los ejemplos adecuados de tioxantenos se incluyen el clorprotixeno y el tiotixeno. Un ejemplo de una dibenzazepina es la clozapina. Un ejemplo de una butirofenona es el haloperidol. Un ejemplo de una difenilbutilpiperidina es la pimozida. Un ejemplo de una indolona es la molindolona. Otros agentes neurolépticos incluyen la loxapina, sulpirida y risperidona. Se apreciará que cuando los agentes neurolépticos se utilizan en combinación con el compuesto en cuestión, pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, clorhidrato de clorpromazina, besilato de mesoridazina, clorhidrato de tioridazina, maleato de acetofenazina, clorhidrato de flufenazina, enantato de flurfenazina, decanoato de flufenazina, clorhidrato de trifluoperazina, clorhidrato de tiotixeno, decanoato de haloperidol, succinato de loxapina y clorhidrato de molindolona. perfenazina, clorprotixeno, clozapina, haloperidol, pimozida y risperidona, que se utilizan normalmente en forma no salina. Por tanto, el compuesto de la presente invención puede administrarse en combinación con acetofenazina, alentemol, aripiprazol, amisulprida, benzexol, bromocriptina, biperideno, clorpromazina, clorprotixeno, clozapina, diazepam, fenoldopam, flufenazina, haloperidol, levodopa, levodopa con benserazida, levodopa con carbidopa, lisurida, loxapina, mesoridazina, molindolona, naxagolida, olanzapina, pergolida, perfenazina, pimozida, pramipexol, quetiapina, risperidona, sulpirida, tetrabenazina, trihexifenidilo, tioridazina, tiotixeno, trifluoperazina o ziprasidona.

En otra realización, el compuesto de la presente invención puede administrarse en combinación con un agente antidepresivo o ansiolítico, incluyendo los inhibidores de la recaptación de norepinefrina (que incluyen los tricíclicos de amina terciaria y los tricíclicos de amina secundaria), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa (IRMA), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF, *corticotropin releasing factor*), antagonistas de adrenoreceptores, antagonistas del receptor de neuroquinina-1, antidepresivos atípicos, benzodiazopinas, agonistas o antagonistas de 5-HTA, especialmente agonistas parciales de 5-HTA y antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF). Entre los agentes específicos se incluyen: amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina y trimipramina; amoxapina, desipramina, maprotilina, nortriptilina y protriptilina; fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina; isocarboxazida, fenzelina, tranilcipromina y selegilina; moclobemida, venlafaxina; duloxetina; aprepitant; bupropión, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina; alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam y prazepam; buspirona, flexinosán, gepirona e ipsapirona, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

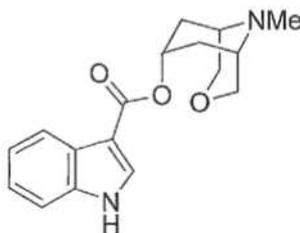
### Ejemplos

La siguiente preparación del compuesto (I) se proporciona para permitir a los expertos en la materia comprender y practicar la presente invención con mayor claridad.

#### Procedimientos sintéticos

##### Referencia 7

#### Síntesis de (1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il 1H-indol-3-carboxilato

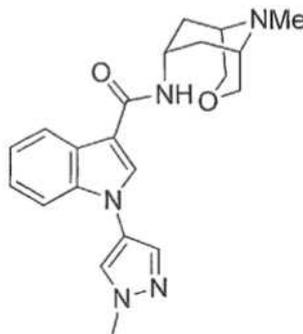


Se añadió TFAA (219  $\mu$ l, 1,551 mmol), y después TFA (1293  $\mu$ l), a una solución de ácido 1H-indol-3-carboxílico (250 mg, 1,551 mmol) en PhMe (5171  $\mu$ l). La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se añadió (1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ol (203 mg, 1,293 mmol) disponible en el comercio. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora, y después se vertió en  $\text{NaHCO}_3$  (ac.) y se agitó hasta un pH=7 y se detuvo el burbujeo. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . La purificación mediante ISCO (0-20 % MeOH/DCM) produjo el compuesto del título con forma de sólido rosa.

## Ejemplo 5

Síntesis de la sal de ácido 1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-yl)-1H-indol-3-carboxamida, 2,2,2-trifluoroacético

5

Etapas 1: 1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-carboxilato de metilo, TFA

10 En un tubo sellado se añadieron yoduro de cobre (I) (65,2 mg, 0,342 mmol), 1H-indol-3-carboxilato de metilo (200 mg, 1,142 mmol) y fosfato de potasio (509 mg, 2,397 mmol), y después, el recipiente de reacción se evacuó y purgó con nitrógeno (x3). A continuación, se añadieron 4-bromo-1-metil-1H-pirazol (184 mg, 1,142 mmol) y (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (109 µl, 0,685 mmol), y después tolueno (1142 µl). El tubo de reacción se evacuó y purgó con nitrógeno, y después se selló y calentó a 110 °C durante 24 horas. La purificación mediante HPLC produjo el compuesto del título con forma de aceite incoloro.

15

Etapas 2: clorhidrato de ácido 1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-carboxílico

20 A una solución de 1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1 H-indol-3-carboxilato de metilo, TFA (3,5 mg, 9,48 µmol) en MeOH (95 µl), se añadió una solución de KOH (ac.) (33,2 µl, 0,066 mmol, 2 M). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche, después se acidificó con HCl 1 N. El disolvente se evaporó a presión reducida y el resto se secó al vacío durante la noche. El compuesto del título se utilizó sin purificación adicional.

20

Etapas 3: sal de ácido 1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1H-indol-3-carboxamida, 2,2,2-trifluoroacético

25

30 A una mezcla de clorhidrato de ácido 1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-indol-3-carboxílico (2,6 mg, 9,36 µmol) en DMF (187 µl) se añadieron HATU (4,27 mg, 0,011 mmol) y DIPEA (8,18 µl, 0,047 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 minutos, se añadió (1R,5S,7S)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-amina, TFA (3,04 mg, 0,011 mmol) y se continuó agitando durante 2 horas. La purificación mediante HPLC proporcionó el compuesto del título en forma de sólido blanco. EM (IEN, ion pos.) m/z: 380,30 (M+1).

30

Ejemplos biológicos

35 Ejemplo biológico 1

Ensayo *in vitro* de inhibición de la actividad del flujo de Ca de 5-HT3

40 La actividad del antagonista de 5-HT3 del compuesto de la invención se determinó midiendo la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad del flujo de calcio del receptor 3HT3a expresado en células HEK-293T. Las células HEK-293T se transfectaron con la construcción de la expresión de 5-HT3a utilizando Xtreme Gene 9 (Roche) en placas tratadas con cultivo tisular 150 mm e incubadas durante 24 horas a 37 °C. Después, las células se dividieron y sembraron en placas a una densidad de 60 K/células/pocillo en placas negras de 96 pocillos, recubiertas con polilisina y con fondo transparente (BD BioSciences) y se incubaron durante la noche a 37 °C. El medio de crecimiento se retiró y las células se cargaron con 200 µl de colorante indicador de calcio en HBSS, que contenía HEPES 20 mM (kit de ensayo Calcium 5, Molecular Devices) y se incubó durante 1 hora a 37 °C. Mientras las células se estaban incubando, se crearon placas de adición de antagonistas 10X y de agonista/antagonista. Para la placa de antagonistas 10X: se crearon diluciones en serie semilogarítmicas (intervalo de concentración final de 10<sup>-7</sup> a 10<sup>-10</sup>, siendo el pocillo inferior un control negativo, sin ligando) a partir de los compuestos del análisis en DMSO a una concentración 1000X, y después se diluyeron a 10 X en HBSS/HEPES 20 mM. Para la placa de adición: se diluyó 5HT en HBSS/HEPES 20 mM a 100X (concentración final del ensayo: 216 nM) y se añadieron 15 µl en cada pocillo de la placa de adición, también se añadieron 15 µl del compuesto a 10X en la placa de adición y, finalmente, 120 µl de HBSS/HEPES 20 mM (para un total de 150 µl). Después, se retiraron las células de la incubadora y se equilibraron a temperatura ambiente durante 10 minutos, después, a las placas, se añadieron 22,5 µl de compuestos del análisis por triplicado a 10X, y se incubaron a temperatura ambiente durante 10 minutos (como control positivo

50

55

en cada ensayo se utilizó Tropisetron). La placa de análisis y la placa de adición se cargaron en la FlexStation III (Molecular Devices), y utilizando mecánica de fluidos, se crearon 22,5 µl de adiciones de compuesto (a t≈17 segundos), y se midió la fluorescencia durante 90 segundos, leyéndola cada 2,2 segundos. Los conjuntos de datos se analizaron como máximo menos mínimo utilizando Software Max Pro (Molecular Devices). Se generaron curvas de CI<sub>50</sub> utilizando regresión no lineal en GraphPad Prism.

El valor aproximado de CI<sub>50</sub> de un compuesto representativo (I) en este ensayo se proporciona más adelante en la Tabla 2.

Tabla 2

Compuesto N.º de la Tabla 1 anterior	CI <sub>50</sub> [nM]
15	0,662

En un estudio comparativo directo, el compuesto 15 de la Tabla 1, ejemplo 5, presentó una CI<sub>50</sub> de 3,48 nM en este ensayo, mientras que el compuesto del ejemplo de la Referencia 7 anterior presentó una CI<sub>50</sub> en este ensayo de 89,1 nM.

#### Ejemplo biológico 2

##### Ensayo de reconocimiento de objeto novedoso (NOR, *Novel Object Recognition*) en roedores en déficits cognitivos, inducidos por fenciclidina, que modelan la esquizofrenia

El objetivo de este estudio es investigar la capacidad del compuesto de la invención para mejorar el deterioro subcrónico de la memoria cognitiva inducido por PCP utilizando la tarea NOR en la rata, un paradigma de relevancia en cuanto a las capacidades intelectuales en la esquizofrenia. Para los experimentos se utilizaron ratas Sprague-Dawley macho (250-350 g; Harlan, EE. UU.). Los animales se aclimataron a la instalación durante 7 días antes de la experimentación. Para el experimento se utilizaron siete grupos de 14 animales por grupo. Un grupo de animales recibió vehículo (solución salina al 0,9 % dos veces al día) y los seis grupos restantes recibieron PCP (2,5 mg/kg, por vía subcutánea dos veces al día) durante 7 días y, después, estuvieron 5 días sin medicación. El día del análisis, los animales pudieron aclimatarse a la sala de análisis durante 30 minutos antes de comenzar con los experimentos.

Los experimentos se llevaron a cabo en una cámara de plexiglás blanca, denominada pista experimental. La pista se colocó en una habitación experimental oscura que estaba iluminada con una lámpara halógena, que proporcionaba una luz tenue en la pista.

Los animales se colocaron en la pista durante un período de 5 minutos para que explorasen libremente la cámara de análisis en ausencia de objetos (habitación). Después, los animales se devolvieron a su jaula de residencia inmediatamente después de finalizar la habituación durante un período de 120 minutos. El compuesto de análisis (0,1, 1, 10 mg/kg subcutáneo) o el vehículo (veh, solución salina) se administraron 120 minutos antes del T1, y la galantamina (5 mg/kg, intraperitoneal) se administró 30 minutos antes de que los animales del T1 volvieran a la pista que contenía dos objetos idénticos (pelotas de plástico) colocados en un extremo de la pista (adquisición, T1), y se permitió que explorasen durante un período de 5 minutos. El tiempo transcurrido explorando los dos objetos se grabó. De nuevo, los animales se devolvieron a su jaula de residencia durante un periodo de 120 minutos (ITI).

Después del ITI, se llevó a cabo la fase de retención (T2), donde uno de los objetos presentados en la primera prueba se sustituyó por un objeto nuevo, y se permitió que los animales explorasen durante un período adicional de 5 minutos. De nuevo, el tiempo transcurrido explorando los dos objetos se grabó.

Para la fase de retención, se examinan las diferencias entre el tiempo transcurrido explorando el objeto familiar y el objeto nuevo. Todas las sesiones se grabaron y se registraron con ocultación durante el tiempo de exploración de los objetos. La exploración se definió como tocar el objeto o dirigir el hocico hacia el objeto a una distancia menor de 2 cm. Se utilizó un criterio de exploración mínimo, de modo que solo se incluyeron los animales que llevaron a cabo un tiempo de exploración de más de 5 segundos por objeto.

La comparación de todos los grupos de tratamiento se llevó a cabo utilizando un análisis ANOVA unidireccional, y después, un análisis de Bonferroni *a posteriori* para establecer comparaciones múltiples.

#### Ejemplo biológico 3

##### Ensayo de unión al receptor nicotínico α-7

La evaluación de la unión al receptor nicotínico α-7 se llevó a cabo en Eurofins Pharma Services. El compuesto 15 de la Tabla 1, ejemplo 5, presentó un valor CI<sub>50</sub> en este ensayo de >10 µM, mientras que el compuesto de la Referencia 7 anterior presentó un valor CI<sub>50</sub> en este ensayo de 1,66 µM.

Ejemplos de formulación

Lo siguiente son formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la fórmula (I).

5 Formulación de los comprimidos

Los siguientes principios se mezclan minuciosamente y se prensan en comprimidos ranurados individuales.

Principio	Cantidad por comprimido
compuesto de la presente invención	0,5-150 mg
almidón de maíz	50 mg
croscarmelosa sódica	25 mg
lactosa	120 mg
estearato de magnesio	5 mg

10 Formulación de las cápsulas

Los siguientes principios se mezclan minuciosamente y se cargan en una cápsula de gelatina de carcasa dura.

Principio	Cantidad por cápsula
compuesto de la presente invención	0,5-150 mg
lactosa secada por pulverización	148 mg
estearato de magnesio	2 mg

15 Formulación inyectable

Compuesto de la invención en HPMC al 2 %, Tween 80 al 1 % en agua DI, pH 2,2 con MSA, c.s. hasta al menos 20 mg/ml.

**REIVINDICACIONES**

- 5
1. El compuesto 1-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-N-((1*R*,5*S*,7*S*)-9-metil-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-il)-1*H*-indol-3-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
  2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
  3. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso como medicamento.