

OK



**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

**PCT**

**DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL**

**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

**07-2330**

**SOLICITUD DE PATENTE DE  
INVENCION**

**TITULO: DERIVADOS DE 3 - (HETEROARIL - OXI) - 2 - ALQUIL - 1- AZA -  
BICICLOALQUILO COMO LIGANDOS ALFA - 7 - NACHR PARA EL  
TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL  
(CNS)**

**SOLICITANTE: NOVARTIS PHARMA GMBH**

**DIRECCIÓN: Bruner Strasse 59, A - 1230 Viena Austria**

**IPC: C07D 453/02 C07D 487/08  
A61K 31/439 A61P 25/00**

**APODERADO: CARLOS R. CLARTE**

**BOGOTÁ 11 de enero de 2007**

SS

# OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 07-002330-00000-0000

Fee: 2007-01-11 16:22:16 Dep. 2020 INICREACIONES

TR. 11 PATENTE Y II

Nº: 578 FASE NACIONAL

AN 411 PRESENTACION

Fórmula 102

## PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

### SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

**SOLICITANTE  
(71)**Nombre: NOVARTIS PHARMA GMBHDirección: Bruner Strasse 59, A-1230 Viena  
Austria.Nacionalidad o Domicilio: AUSTRIALugar de Constitución: AUSTRIA

Teléfono: \_\_\_\_\_ Fax: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

**REPRESENTANTE  
APODERADO**Nombre: CARLOS R. OLARTEDirección: World Trade Center Torre A,  
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número 79782747Bta  
TP 74.295**INVENTOR (ES)  
(72)**Nombre: VER PÁGINA ADJUNTADirección: VER PAGINA ADJUNTANacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

3

**PCT (86)**Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/007630Fecha Julio 13, 2005Publicación Internacional No. WO 2006/005608Fecha Enero 19, 2006

4

**Título (54) DERIVADOS DE 3-(HETEROARIL-OXI)-2-ALQUIL-1-AZA-**  
**BICICLOALQUILO COMO LIGANDOS ALFA-7-NACHR PARA EL TRATAMIENTO DE**  
**ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (CNS)****Clasificación Internacional (51) C07D 453/02**A61K 31/439A61P 25/00C 07D 487/08**Prioridad**

SI



N

**(33) País de Origen**GB**(32) Fecha**Julio 14, 2004**(31) Número de Solicitud**0415746.7

5

**Comprobante de pago No. 07-643****Fecha Enero ,2007**

10

**ANEXOS**

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☐

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del Inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

**FIGURA CARACTERÍSTICA:**

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Bta T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

**LISTA DE INVENTORES PCT/EP2005/007630**

**1. DOMINIK FEUERBACH**  
**Wehrgasse 3, 79379 Müllheim**  
**Alemania**  
**Nacionalidad: Alemana**

**2. BERNARD LUCIEN ROY**  
**Route de La Broye 10,**  
**CH-1700 Fribourg.**  
**Suiza**  
**Nacionalidad: Sueca**

**3. THOMAS J. TROXLER**  
**Sennweg 27, CH-4246**  
**Wahlen b. Laufen**  
**Suiza.**  
**Nacionalidad: Sueca**

**4. KONSTANZE HURTH**  
**4, rue de l' Ancien Golf,**  
**F-68300 Saint Louis**  
**Francia**  
**Nacionalidad: Alemana**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Rad: 07-002330- -00000-0000  
Fec: 2007-01-11 16:22:16 Dep. 2020 MUECREACIONES  
Tr. 11 PATENTE Y II  
No: 576 FASE NACIONAL I  
Act 411 PRESENTACION Folios: 102

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 643  
FECHA : ENERO 4 DE 2007

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE     | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|-----------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| OLARTE RAISDEGR | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 56710700 | 04/01/2007 | 2,810,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | DETALLE                 | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 482,000.00     |
|       |                         | TOTAL :                             | \$ 482,000.    |

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :   
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau

PCT

(43) International Publication Date  
19 January 2006 (19.01.2006)(10) International Publication Number  
WO 2006/005608 A1(51) International Patent Classification: C07D 453/02,  
487/08, A61K 31/439, A61P 25/00(74) Agent: WEERD DE, Peter; Novartis AG, Corporate In-  
tellectual Property, CH-4002 Basel (NL).(21) International Application Number:  
PCT/EP2005/007630

(22) International Filing Date: 13 July 2005 (13.07.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

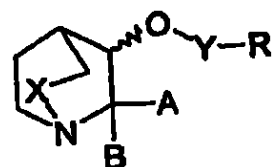
(30) Priority Data:  
0415746.7 14 July 2004 (14.07.2004) GB(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NO-  
VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel  
(CH).(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GMBH  
[AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): FEUERBACH,  
Dominik [DE/DE]; Wehrgasse 3, 79379 Müllheim (DE).  
ROY, Bernard, Lucien [CH/CH]; Route de La Broye  
10, CH-1700 Fribourg (CH). TROXLER, Thomas, J.  
[CH/CH]; Sennweg 27, CH-4246 Wahlen b. Laufen (CH).  
HURTH, Konstanze [DE/FR]; 4, rue de l'Ancien Golf,  
F-68300 Saint Louis (FR).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,  
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,  
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,  
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,  
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,  
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,  
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,  
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,  
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-  
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-  
ning of each regular issue of the PCT Gazette.(54) Title: 3-(HETEROARYL-OXY)-2-ALKYL-1-AZA-BICYCLOALKYL DERIVATIVES AS ALPHA.7-NACHR LIGANDS  
FOR THE TREATMENT OF CNS DISEASES

(I)

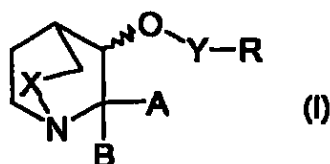
(57) Abstract: The present invention relates to 1-aza-bicycloalkyl derivatives of formula (I) wherein the substituents are as defined in the specification, to processes for their production, their use as pharmaceuticals in the prevention and treatment of psychotic and neurodegenerative disorders. The claimed compounds act as nicotinic acetylcholine receptors (NACHR) ligands.

WO 2006/005608 A1

The present invention relates to novel 1-aza-bicycloalkyl derivatives, to processes for their production, their use as pharmaceuticals and to pharmaceutical compositions comprising them.

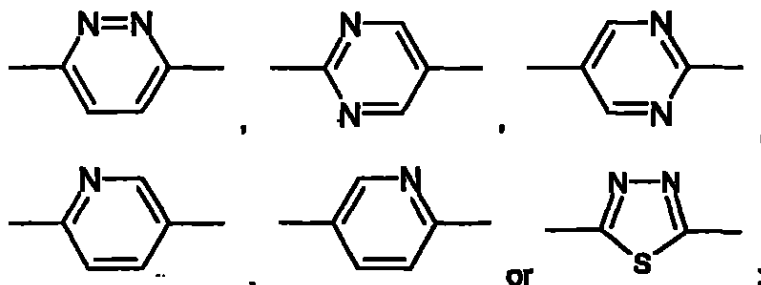
5

More particularly the present invention provides in a first aspect, a compound of formula I



wherein

- 10 A and B, independently of each other, represent hydrogen or C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>alkyl under the proviso that not both A and B can represent hydrogen at the same time, or  
A and B together with the carbon atom to which they are attached form a C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>cycloalkyl group; and  
X represents CH<sub>2</sub> or a single bond;  
15 Y represents a group of formula



wherein the left bond is attached to the oxygen and the right bond is attached to the R group;

20

R represents a substituted or unsubstituted C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>aryl; a substituted or unsubstituted C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>heteroaryl, a group N(R<sup>1</sup>)(R<sup>5</sup>), or a group N(R<sup>2</sup>)(CHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>);

R<sup>1</sup> represents hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl, or CF<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> represents hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl, or CF<sub>3</sub>;

25 R<sup>3</sup> represents hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl, or CF<sub>3</sub>;

$R^4$  represents a substituted or unsubstituted  $C_5$ - $C_{10}$ aryl or a substituted or unsubstituted  $C_5$ - $C_{10}$ heteroaryl;

$R^5$  represents a substituted or unsubstituted  $C_5$ - $C_{10}$ aryl or a substituted or unsubstituted  $C_5$ - $C_{10}$ heteroaryl;

5

in free base or acid addition salt form.

The general terms used hereinbefore and hereinafter preferably have within the context of this disclosure the following meanings, unless otherwise indicated:

10

The term "unsubstituted or substituted" as used herein means that the respective radical can be substituted by one or more, preferably up to three, especially one or two substituents. The substituents are preferably selected from the group consisting of amino,  $C_1$ - $C_4$ alkyl amino, di( $C_1$ - $C_4$ alkyl)-amino,  $C_3$ - $C_6$ cycloalkyl amino, di( $C_3$ - $C_6$ cycloalkyl amino, N- $C_1$ - $C_4$ alkyl-N- $C_3$ -

15

$C_5$ cycloalkyl amino, halogen,  $C_1$ - $C_4$ alkyl,  $C_4$ - $C_6$ cycloalkyl, hydroxy,  $C_1$ - $C_4$ alkoxy,  $C_3$ - $C_6$ cycloalkyloxy,  $C_1$ - $C_4$ alkoxy  $C_1$ - $C_4$ alkoxy, di( $C_1$ - $C_4$ alkyl)-amino  $C_1$ - $C_4$ alkoxy, carbamoyl, N- $C_1$ - $C_4$ alkyl-carbamoyl, N,N-di( $C_1$ - $C_4$ alkyl)-carbamoyl, nitro, cyano, carboxy,  $C_1$ - $C_4$ alkoxy carbonyl,  $C_1$ - $C_4$ alkanoyl,  $C_1$ - $C_4$ alkanoyloxy, benzoyl, amidino, guanidino, ureido, mercapto,  $C_1$ - $C_4$ alkylthio, pyridyl, phenyl, phenoxy,  $C_1$ - $C_4$ alkoxy phenyl, phenylthio, phenyl- $C_1$ -

20

$C_4$ alkylthio,  $C_1$ - $C_4$ alkylsulfonyl, phenylsulfonyl,  $C_1$ - $C_4$ alkylphenylsulfonyl,  $C_1$ - $C_4$ alkenyl,  $C_1$ - $C_4$ alkanoyl,  $C_1$ - $C_4$ alkylene dioxy bound at adjacent C-atoms of the ring, and  $C_1$ - $C_4$ alkyl, which is substituted by halogen, hydroxy,  $C_1$ - $C_4$ alkoxy, nitro, cyano, carboxy,  $C_1$ - $C_4$ alkoxy carbonyl,  $C_1$ - $C_4$ alkanoyl or  $C_1$ - $C_4$ alkanoyloxy.

25

The terms " $C_5$ - $C_{10}$ aryl", " $C_5$ - $C_{10}$ heteroaryl" are to be understood as aromatic residues which are in each case unsubstituted or substituted by the substituents provided above, preferably in each case unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from halogen, CN or alkyl, which can be unsubstituted or substituted by halogen, e.g. trifluoromethyl; or  $C_1$ - $C_4$ alkoxy, or condensed, e.g. to a benzo[1,3]dioxole or 2,3-

30

dihydrobenzo[1,4]dioxine and/or to a further heterocyclic ring.  $C_5$ - $C_{10}$ heteroaryl is an aromatic heterocyclic system wherein one or more carbon atoms are replaced by hetero atoms. Preferred are 5 to 9 membered ring systems containing one, two or three hetero atoms. Examples of  $C_5$ - $C_{10}$ aryl or  $C_5$ - $C_{10}$ heteroaryl residues as mentioned above include phenyl, naphthyl, isobenzofuranyl, thienyl, indolyl.

The term "alkyl" represents a straight-chain or branched-chain alkyl group, preferably represents a straight-chain or branched-chain C<sub>1-7</sub>alkyl, particularly preferably represents a straight-chain or branched-chain C<sub>1-4</sub>alkyl; for example, methyl, ethyl, n- or iso-propyl, n-, iso-, sec- or tert-butyl, n-pentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-octyl, n-nonyl, n-decyl, n-undecyl, n-dodecyl, with particular preference given to methyl, ethyl, n-propyl and iso-propyl.

Each alkyl part of "alkoxy", "alkoxyalkyl", "alkoxycarbonyl", "alkoxycarbonylalkyl" and "halogenalkyl" shall have the same meaning as described in the above-mentioned definition of "alkyl". Alkoxy is especially C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoxy, in particular methoxy, ethoxy or n-propoxy.

"Hetero atoms" are atoms other than Carbon and Hydrogen, preferably Nitrogen (N), Oxygen (O) or Sulfur (S).

"Halogen" represents Fluoro, Chloro, Bromo or Iodo, preferably represents Fluoro, Chloro or Bromo and particularly preferably represents Chloro.

On account of the asymmetrical carbon atom(s) present in the compounds of formula I and their salts, the compounds may exist in optically active form or in form of mixtures of optical isomers, e.g. in form of racemic mixtures. All optical isomers and their mixtures including the racemic mixtures are part of the present invention.

In view of the close relationship between the novel compounds in free form and those in the form of their salts, including those salts that can be used as intermediates, for example in the purification or identification of the novel compounds, any reference to the free compounds hereinbefore and hereinafter is to be understood as referring also to the corresponding salts, as appropriate and expedient.

Where the plural form is used for compounds, salts, and the like, this is taken to mean also a single compound, salt, or the like.

Preferred substituents, preferred ranges of numerical values or preferred ranges of the radicals present in the formula (I) and the corresponding intermediate compounds are

defined below. These substituents, preferred ranges of numerical values or preferred ranges are preferred independently, collectively or in any combination or sub-combination:

X preferably represents CH<sub>2</sub>.

5

A and B preferably form together with the carbon atom to which they are attached a C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>cycloalkyl group group.

10

A and B particularly preferably form together with the carbon atom to which they are attached a cyclopropyl group.

A and B preferably represent, independent from each other, hydrogen or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl under the proviso that not both A and B can represent hydrogen at the same time.

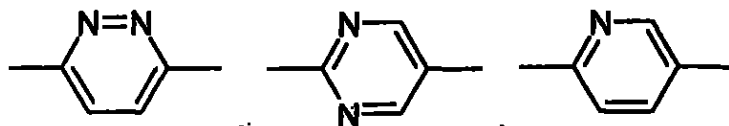
15

A and B particularly preferably represent, independent from each other, hydrogen or C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alkyl under the proviso that not both A and B can represent hydrogen at the same time.

20

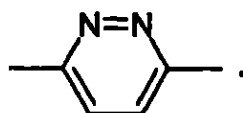
A very particularly preferably represents hydrogen and B represents methyl.

Y preferably represents one of the following groups:



Y particularly preferably represents the following group:

25



R preferably represents C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>aryl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents, the substituents selected from the group consisting of halogen; NO<sub>2</sub>; CN; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoxy which is unsubstituted or substituted by halogen; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl which is unsubstituted or substituted by halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylC(O)NH, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylsulfonyl.

30

- R preferably represents hetero-C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>aryl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents, the substituents selected from the group consisting of halogen; C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alkoxy; CN or C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alkyl which is unsubstituted or substituted by halogen.
- 5 R preferably represents N(R<sup>1</sup>)(R<sup>6</sup>) or N(R<sup>2</sup>)(CHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>).
- R particularly preferably represents phenyl or substituted phenyl, the substituents being selected from the group consisting of chlorine, fluorine, methyl, ethyl, methoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, cyano, nitro, acetamide, methylsulfonyl.
- 10 R particularly preferably represents unsubstituted or substituted hetero-C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>aryl, the hetero-C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>aryl selected from the group consisting of imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furanyl, thiophenyl, benzo[b]thiophenyl, oxazolyl, isocazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, 1-isobenzofuranyl, benzo[1,3]-dioxolyl, 2,3-dihydrobenzo[1,4]-dioxinyl,
- 15 benzo[1,2,5]oxadiazolyl, benzo[1,2,5]thiadiazolyl, chinolinyl, isochinolinyl; the substituents selected from the group consisting of chlorine, fluorine, methyl, ethyl, methoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, cyano, nitro, acetamide.
- R very particularly represents 5-indolyl.
- 20 R very particularly represents 5-methyl-2-thiophenyl.
- R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> preferably represent, independently H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl, or CF<sub>3</sub>.
- 25 R<sup>4</sup> preferably represents C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>aryl or hetero-C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>aryl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents the substituents selected from the group consisting of halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoxy, CN or C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alkyl which is unsubstituted or substituted by halogen.
- 30 R<sup>5</sup> preferably represents C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>aryl or hetero-C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>aryl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents the substituents selected from the group consisting of halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoxy, CN or C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alkyl which is unsubstituted or substituted by halogen.

Preferred are compounds of formula (I) wherein A represents hydrogen, B represents methyl and B is in the trans-Position to the oxygen.

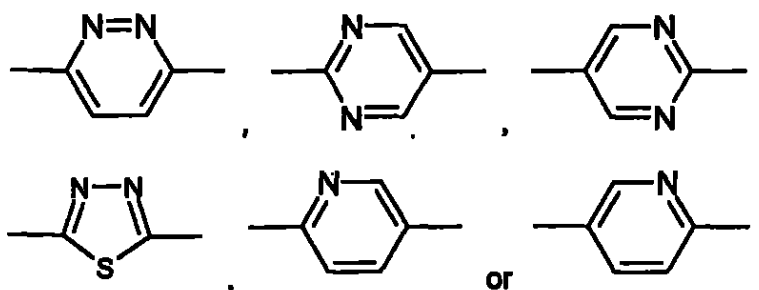
Further, preferred are compounds of formula (I) wherein the starting material of formula (III) is the (-) alcohol and the compound of formula (II) is a pyridazine or pyrimidine derivative.

Further, preferred are compounds of formula (I) wherein the starting material of formula (III) is the (+) alcohol and the compound of formula (II) is a pyridine derivative.

**10 In particular compounds of formula I are preferred, wherein**

**X is CH<sub>2</sub> or a single bond,**

**Y is a group of formula**



A and B, independently of each other, represent hydrogen or C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>alkyl under the proviso that not both A and B can represent hydrogen at the same time, or

A and B together with the carbon atom to which they are attached form a C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>cycloalkyl group.

R is C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>aryl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from halogen, NO<sub>2</sub>, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoxy which is unsubstituted or substituted by halogen, or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl which is unsubstituted or substituted by halogen; hetero-C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>aryl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoxy, CN or C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alkyl which is unsubstituted or substituted by halogen; N(R<sup>1</sup>)(R<sup>4</sup>) or N(R<sup>2</sup>)(CHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>);

each of R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> is independently H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl, or CF<sub>3</sub>; and

**R<sup>4</sup> is C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>aryl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoxy, CN or C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alkyl which is unsubstituted or substituted by**

halogen; or hetero-C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>aryl, which is unsubstituted or substituted by one or more

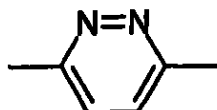
substituents selected from halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoxy, CN or C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>alkyl which is unsubstituted or substituted by halogen.

Further, a preferred embodiment of the present invention relates to compounds of formula I,

5 wherein

X is CH<sub>2</sub> or a single bond,

Y is a group of formula



- 10 A and B, independently of each other, represent hydrogen or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl under the proviso that not both A and B can represent hydrogen at the same time, or  
A and B together with the carbon atom to which they are attached form a C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>cycloalkyl group,  
and R is phenyl, which is unsubstituted or substituted by one or more substituents selected  
15 from halogen, NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoxy which is unsubstituted or substituted by halogen, or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl which is unsubstituted or substituted by halogen.

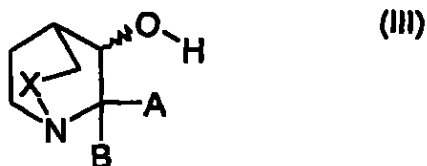
Particularly preferred compounds of the invention are the compounds of the Examples.

- 20 In a further aspect, the present invention provides a process for the production of a compound of formula I, which process comprises the step of reacting a compound of formula II



25

wherein Y and R are as defined above for a compound of formula I and Z is a leaving group, e.g. F, Cl, Br, I or OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, with a compound of formula III



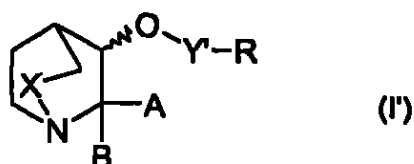
30

wherein A, B, X and Y have the meanings as defined for a compound of formula I, and recovering the so obtained compound of formula I in free base or acid addition salt form.

The reaction may be carried out in accordance with standard procedures, for example as illustrated in the Examples.

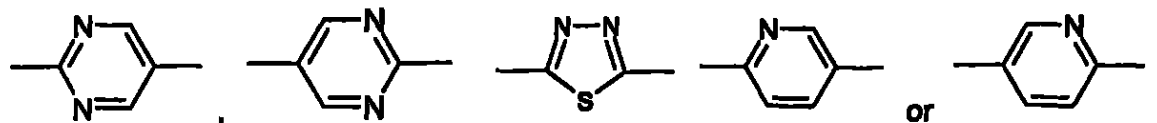
Compounds of formula II are known or may be prepared from corresponding known compounds, e.g. as described in the Examples, e.g. in analogy to Coates WJ, McKillop A (1992) Synthesis 334-342. The compounds of formula III are known (Vorob'eva, V. Ya.; Bondarenko, V. A.; Mikhlina, E. E.; Turchin, K. F.; Linberg, L. F.; Yakhontov, L. N. Reaction of 2-methylene-3-oxoquinucidine with nucleophilic reagents. Khimiya Geterotsiklicheskh Soedinenii (1977), (10), 1370-6).

Alternatively, the compounds of formula I'

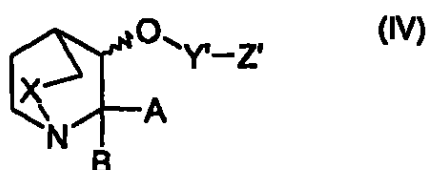


wherein

A, B, X and R are as defined above for a compound of formula I and Y' represents one of the following groups



can be produced by a process comprising the step of reacting a compound of formula IV



wherein

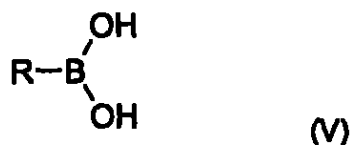
A, B and X are as defined above for a compound of formula I and

Y' is as defined above for a compound of formula I',

Z' represents

with a compound of formula V

5



wherein

R is as defined above for a compound of formula I

10 B represents a Boron atom,

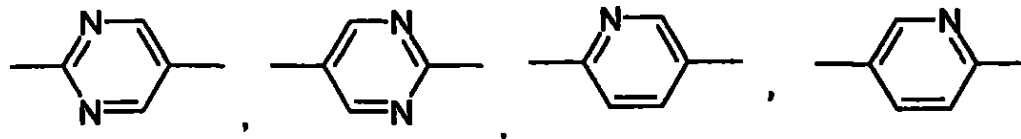
and recovering the so obtained compound of formula I' in free base or acid addition salt form.

15 Compounds of formula IV are known or may be prepared from corresponding known compounds, e.g. by reacting compounds of formula III with compounds of formula II';



wherein

20 Y' represents one of the following groups:



Z is as defined above.

25 Compounds of formula V (e.g. unsubstituted or substituted phenylboronic acids) are known or may be prepared from corresponding known compounds.

The following considerations apply to the individual reaction steps described above:

30 a) One or more functional groups, for example carboxy, hydroxy, amino, or mercapto, may need to be protected in the starting materials by protecting groups. The protecting groups

employed may already be present in precursors and should protect the functional groups concerned against unwanted secondary reactions, such as acylations, etherifications, esterifications, oxidations, solvolysis, and similar reactions. It is a characteristic of protecting groups that they lend themselves readily, i.e. without undesired secondary reactions, to removal, typically by solvolysis, reduction, photolysis or also by enzyme activity, for example under conditions analogous to physiological conditions, and that they are not present in the end-products. The specialist knows, or can easily establish, which protecting groups are suitable with the reactions mentioned hereinabove and hereinafter. The protection of such functional groups by such protecting groups, the protecting groups themselves, and their removal reactions are described for example in standard reference works, such as J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York 1981, in "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Melenhofer), Academic Press, London and New York 1981, in "Methoden der organischen Chemie" (Methods of organic chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, peptides, proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, and in Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of carbohydrates: monosaccharides and derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

b) Acid addition salts may be produced from the free bases in known manner, and vice-versa. Alternatively, optically pure starting materials can be used. Suitable acid addition salts for use in accordance with the present invention include for example the hydrochloride.

c) Stereoisomeric mixtures, e.g. mixtures of diastereomers, can be separated into their corresponding isomers in a manner known per se by means of suitable separation methods. Diastereomeric mixtures for example may be separated into their individual diastereomers by means of fractionated crystallization, chromatography, solvent distribution, and similar procedures. This separation may take place either at the level of a starting compound or in a compound of formula I itself. Enantiomers may be separated through the formation of diastereomeric salts, for example by salt formation with an enantiomer-pure chiral acid, or by means of chromatography, for example by HPLC, using chromatographic substrates with chiral ligands. Alternatively, optically pure starting materials can be used.

d) Suitable diluents for carrying out the above- described are especially inert organic solvents. These include, in particular, aliphatic, alicyclic or aromatic, optionally halogenated hydrocarbons, such as, for example, benzene, toluene, xylene, chlorobenzene, dichlorobenzene, petroleum ether, hexane, cyclohexane, dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride; ethers, such as diethyl ether, diisopropyl ether, dioxane, tetrahydrofuran or ethylene glycol dimethyl ether or ethylene glycol diethyl ether; ketones, such as acetone, butanone or methyl isobutyl ketone; nitriles, such as acetonitrile propionitrile or butyronitrile; amides, such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methyl-formanilide, N-methyl-pyrrolidone or hexamethylphosphoric triamide; esters, such as methyl acetate or ethyl acetate, sulphoxides, such as dimethyl sulphoxide, alcohols, such as methanol, ethanol, n- or l-propanol, ethylene glycol monomethyl ether, ethylene glycol monoethyl ether, diethylene glycol monomethyl ether, diethylene glycol monoethyl ether. Further, mixtures of diluents may be employed. Depending on the starting materials, reaction conditions and auxiliaries, water or diluents containing water may be suitable. It is also possible to use one a starting material as diluent simultaneously.

e) Reaction temperatures can be varied within a relatively wide range. In general, the processes are carried out at temperatures between 0°C and 150°C, preferably between 10°C and 120°C. Deprotonation reactions can be varied within a relatively wide range. In general, the processes are carried out at temperatures between -150°C and +50°C, preferably between -75°C and 0°C.

f) The reactions are generally carried out under atmospheric pressure. However, it is also possible to carry out the processes according to the invention under elevated or reduced pressure – in general between 0.1 bar and 10 bar.

g) Starting materials are generally employed in approximately equimolar amounts. However, it is also possible to use a relatively large excess of one of the components. The reaction is generally carried out in a suitable diluent in the presence of a reaction auxiliary, and the reaction mixture is generally stirred at the required temperature for a number of hours.

h) Working up the reaction mixtures according to the above processes and purification of the compounds thus obtained may be carried out in accordance to known procedures (cf. the Preparation Examples).

5 Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable acid addition salts, hereinafter referred to as agents of the invention, exhibit valuable pharmacological properties and are therefore useful as pharmaceuticals.

The compounds of the invention and their pharmaceutically acceptable acid addition salts, hereinafter referred to as compounds of the invention, exhibit valuable pharmacological pro-  
10 perties when tested in vitro and in animals, and are therefore useful as pharmaceuticals.

Thus, the compounds of the invention are found to be cholinergic ligands of the nAChR. In addition preferred compounds of the invention show selective  $\alpha 7$ -nAChR activity. The compounds of the present invention may in particular be found to be agonists, partial  
15 agonists, antagonists or allosteric modulators of the receptor.

Due to their pharmacological profiles, compounds of the invention are anticipated to be useful for the treatment of diseases or conditions as diverse as CNS related diseases; PNS related diseases, diseases related to inflammation, pain and withdrawal symptoms caused  
20 by an abuse of chemical substances., diseases or disorders related to the CNS include general anxiety disorders, cognitive disorders, learning and memory deficits and dysfunctions, Alzheimer's disease, ADHD, Parkinson's disease, Huntington's disease, ALS, prionic neurodegenerative disorders such as Creutzfeld-Jacob disease and kuru disease, Gilles de la Tourette's syndrome, psychosis, depression and depressive disorders, mania, manic de-  
25 pression, schizophrenia, the cognitive deficits in schizophrenia, obsessive compulsive disorders, panic disorders, eating disorders, narcolepsy, nociception, AIDS-dementia, senile dementia, mild cognitive dysfunctions related to age, autism, dyslexia, tardive dyskinesia, epilepsy, and convulsive disorders, post-traumatic stress disorders, transient anoxia, pseudodementia, pre-menstrual syndrome, late luteal phase syndrome, chronic fatigue syndrome  
30 and jet lag. Furthermore, compounds of the invention may be useful for the treatment of endocrine disorders, such as thyrotoxicosis, pheochromocytoma, hypertension and arrhythmias as well as angina pectoris, hyperkinesia, premature ejaculation and erectile difficulty. Still further, compounds of the invention may be useful in the treatment of inflammatory disorders (Wang et al., Nature 2003, 421,384), disorders or conditions including inflamma-

tory skin disorders, Crohn's disease, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis and diarrhoea. Compounds of the invention may further be useful for the treatment of withdrawal symptoms caused by termination of the use of addictive substances, like tobacco, nicotine, opioids, benzodiazepines and alcohol. Finally, compounds of the invention may be useful for the treatment of pain, e.g. caused by migraine, postoperative pain, phantom limb pain or pain associated with cancer. The pain may comprise inflammatory or neuropathic pain, central pain, chronic headache, pain related to diabetic neuropathy, to post therapeutic neuralgia or to peripheral nerve injury.

Furthermore, degenerative ocular disorders which may be treated include ocular diseases which may directly or indirectly involve the degeneration of retinal cells, including ischemic retinopathies in general, anterior ischemic optic neuropathy, all forms of optic neuritis, age-related macular degeneration (AMD), in its dry forms (dry AMD) and wet forms (wet AMD), diabetic retinopathy, cystoid macular edema (CME), retinal detachment, retinitis pigmentosa, Stargardt's disease, Best's vitelliform retinal degeneration, Leber's congenital amaurosis and other hereditary retinal degenerations, pathologic myopia, retinopathy of prematurity, and Leber's hereditary optic neuropathy.

In another aspect, the compounds of the invention are used as diagnostic agents and/or PET ligands, e.g. for the identification and localization of nicotine receptors in various tissues. Properly isotope-labeled agents of the invention exhibit valuable properties as histopathological labelling agents, imaging agents and/or biomarkers, hereinafter "markers", for the selective labeling of the nAChR. More particularly the agents of the invention are useful as markers for labeling the  $\alpha 7$  nAChR receptors *in vitro* or *in vivo*. In particular, compounds of the invention which are properly isotopically labeled are useful as PET markers. Such PET markers are labeled with one or more atoms selected from the group consisting of  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ .

The agents of the invention are therefore useful, for instance, for determining the levels of receptor occupancy of a drug acting at the nAChR, or diagnostic purposes for diseases resulting from an imbalance or dysfunction of nAChR, and for monitoring the effectiveness of pharmacotherapies of such diseases.

In accordance with the above, the present invention provides an agent of the invention for use as a marker for neuroimaging.

5 In a further aspect, the present invention provides a composition for labeling brain and peripheral nervous system structures involving nAChR/*in vivo* and *in vitro* comprising an agent of the invention.

10 In still a further aspect, the present invention provides a method for labeling brain and peripheral nervous system structures involving nAChR/*in vitro* or *in vivo*, which comprises contacting brain tissue with an agent of the invention.

15 The method of the invention may comprise a further step aimed at determining whether the agent of the invention labeled the target structure. Said further step may be effected by observing the target structure using positron emission tomography (PET) or single photon emission computed tomography (SPECT), or any device allowing detection of radioactive radiations.

20 In particular, the agents of the invention are  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor ( $\alpha 7$  nAChR) agonists.

In functional assays, the agents of the invention display high affinity at the  $\alpha 7$  nAChR as shown in the following tests:

25 a) A functional assay for affinity at the  $\alpha 7$  nAChR is carried out with a rat pituitary cell line stably expressing the  $\alpha 7$  nAChR. Briefly, GH3 cells recombinantly expressing the nAChR  $\alpha 7$  were seeded 72 h prior to the experiment on black 96-well plates and incubated at 37°C in a humidified atmosphere (5 % CO<sub>2</sub>/95 % air). On the day of the experiment medium was removed by flicking the plates and replaced with 100  $\mu$ l growth medium containing af  
30 fluorescent calcium sensitive dye, in the presence of 2.5 mM probenidol (Sigma). The cells were incubated at 37°C in a humidified atmosphere (5 % CO<sub>2</sub>/95 % air) for 1 h. Plates were flicked to remove excess of Fluo-4, washed twice with HEPES-buffered salt solution (in mM: NaCl 130, KCl 5.4, CaCl<sub>2</sub> 2, MgSO<sub>4</sub> 0.8, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.9, glucose 25, HEPES 20, pH 7.4; HBS) and refilled with 100  $\mu$ l of HBS containing antagonists when appropriate. The incubation in the presence of the antagonist lasted between 3 and 5 minutes. Plates were then placed into

an imaging plate reader and fluorescence signal recorded. In this assay, compounds of the invention exhibit pEC<sub>50</sub> values of about 5 to about 9. Partial and potent agonists in this test are preferred.

- 5 b) To assess the antagonist activity of the compounds of the invention on the human neuronal nAChR  $\alpha 4\beta 2$ , a similar functional assay is carried out using a human epithelial cell line stably expressing the human  $\alpha 4\beta 2$  subtype (Michelmore et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (2002) 366, 235) In this assay, the preferred compounds of the invention show selectivity for the  $\alpha 7$  nAChR subtypes.

10

c) To assess the antagonist activity of the compounds of the invention on the "ganglionic subtype" ( $\alpha 3\beta 4$ ), the muscle type of nicotinic receptor ( $\alpha 1\beta 1\gamma\delta$ ) and the 5-HT<sub>3</sub> receptor, similar functional tests as just described under a) are carried out with a human epithelial cell line stably expressing the human ganglionic subtype, a cell line endogenously expressing the human muscle type of nicotinic receptors or a cell line endogenously expressing the murine 5-HT<sub>3</sub> receptor (Michelmore et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (2002) 366, 235. Compounds which display little or no activity on the  $\alpha 3\beta 4$  nAChR, the muscle subtype of nicotinic receptor as well as the 5-HT<sub>3</sub> receptor are especially preferred.

15

20

In the model of mice showing sensory gating deficit (DBA/2-mice) described by S. Leonard et al. in Schizophrenia Bulletin 22, 431-445 (1996), the compounds of the invention induce significant sensory gating at concentrations of about 10 to about 40  $\mu$ M.

25

The compounds of the invention may be shown to increase attention in a test of attention for rodents (Robbins, J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. (2001) 13, 326-35), namely the 5-choice serial reaction time test (5-CSRTT). In this test, the rat must observe a wall containing 5 holes. When a light flash appears in one of them, the rat must respond with a nose-poke into the correct hole within 5 sec. In order to receive a food pellet reward, delivered to a feeder in the opposite wall.

30

Compounds of the invention may also show learning/memory enhancing effects in the social recognition test in mice and rats (Ennaceur and Delacour, Behav. Brain Res. (1988) 31, 47-59).

The compounds of the invention are therefore useful for the prevention and treatment (including mitigation and prevention) of various disorders, especially those mentioned above. The usefulness of  $\alpha 7$  nAChR agonists in neurodegeneration is documented in the literature, e.g. in Wang et al., J. Biol. Chem. 275, 5626-5632 (2000).

5

For the treatment of the above and other disorders, the appropriate dosage of a compound (active ingredient) of the invention will, of course, vary depending upon, for example, the host, the mode of administration and the nature and severity of the condition being treated as well as the relative potency of the particular agent of the invention employed. For example, the amount of active agent required may be determined on the basis of known in vitro and in vivo techniques, determining how long a particular active agent concentration in the blood plasma remains at an acceptable level for a therapeutic effect. In general, satisfactory results in animals are indicated to be obtained at daily dosages of from about 0.01 to about 30.0 mg/kg p.o. In humans, an indicated daily dosage is in the range of from about 0.7 to about 1400 mg/day p.o., e.g. from about 50 to 200 mg (70 kg man), conveniently administered once or in divided doses up to 4 x per day or in sustained release form. Oral dosage forms accordingly suitably comprise from about 1.75 or 2.0 to about 700 or 1400 mg of a compound of the invention admixed with an appropriate pharmaceutically acceptable diluent or carrier therefor.

20 Pharmaceutical compositions contain, for example, from about 0.1 % to about 99.9 %, preferably from about 20 % to about 60 %, of the active ingredient(s).

Examples for compositions comprising a compound of the invention include, for example, a solid dispersion, an aqueous solution, e.g. containing a solubilising agent, a microemulsion and a suspension of, e.g. a salt of a compound of formula I or a free compound of the formula I in the range of from 0.1 to 1 %, e.g. 0.5 %. The composition may be buffered to a pH in the range of, e.g. from 3.5 to 9.5, e.g. to pH 4.5, by a suitable buffer.

The compounds of the invention are also commercially useful as research chemicals.

30

For use according to the invention, a compound of the formula I and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof may be administered as single active agent or in combination with one or more other active agents of the formula I and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof or especially other active agents commonly employed especially for the treatment of

the disorders mentioned herein or further other disorders, in any customary manner, e.g. orally, for example in the form of tablets, capsules, or as nasal spray, or parenterally, for example in the form of injection solutions or suspensions. Such other active agents employed in such combinations are preferably selected from the group consisting of

5 benzodiazepines, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), conventional antipsychotics, atypical antipsychotics, buspirone, carbamazepine, oxcarbazepine, gabapentin and pregabalin.

10 An SSRI suitable for the present invention is especially selected from fluoxetine, fuvoxamine, sertraline, paroxetine, citalopram and escitalopram. An SNRI suitable for the present invention is especially selected from venlafaxine and duloxetine. The term "benzodiazepines" as used herein includes, but is not limited to clonazepam, diazepam and lorazepam. The term "conventional antipsychotics" as used herein includes, but is not limited to haloperidol, fluphenazine, thiotixene and flupentixol. The term "atypical antipsychotics" as used herein  
15 relates to clozaril, risperidone, olanzapine, quetiapine, ziprasidone and aripiprazol.

Buspirone can be administered in free form or as a salt, e.g. as its hydrochloride, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Buspar™ or Bespar™. It can be prepared and administered, e.g., as described in US 3,717,634. Fluoxetine can be administered, e.g., in  
20 the form of its hydrochloride as marketed, e.g. under the trademark Prozac™. It can be prepared and administered, e.g., as described in CA 2002182. Paroxetine ((3S,4R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-yloxy)methyl]-4-(4-fluorophenyl)piperidine) can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Paxil™. It can be prepared and administered, e.g., as described in US 3,912,743. Sertraline can be administered, e.g., in the form as  
25 marketed, e.g. under the trademark Zoloft™. It can be prepared and administered, e.g., as described in US 4,536,518. Clonazepam can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Anteplepsin™. Diazepam can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Diazepam Desitin™. Lorazepam can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Tavor™. Citalopram can be  
30 administered in free form or as a salt, e.g. as its hydrobromide, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Cipramil™. Escitalopram can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Cipralextm. It can be prepared and administered, e.g., as described in AU623144. Venlafaxine can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Trevilor™. Duloxetine can be administered, e.g.,

23

in the form as marketed, e.g. under the trademark Cymbalta™. It may be prepared and administered, e.g., as described in CA 1302421. Carbamazepine can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Tegretal™ or Tegreto™. Oxcarbazepine can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Trileptal™.

- 5 Oxcarbazepine is well known from the literature [see for example Schuetz H. et al., Xenobiotica (GB), 16(8), 769-778 (1986)]. Gabapentin can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Neurontin™. Haloperidol can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Haloperidol STADA™. Fluphenazine can be administered, e.g., in the form of its dihydrochloride as marketed, e.g. under the
- 10 trademark Prolixin™. Thiothixene can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Navane™. It can be prepared, e.g., as described in US 3,310,553. Flupentixol can be administered for instance in the form of its dihydrochloride, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Emergil™ or in the form of its decanoate, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Depixol™. It can be prepared, e.g., as
- 15 described in BP 925,538. Clozaril can be administered; e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Leponex™. It can be prepared, e.g., as described in US 3,539,573. Risperidone can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Risperdal™. Olanzapine can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Zyprexa™. Quetiapine can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g.
- 20 under the trademark Seroquel™. Ziprasidone can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Geodon™. It can be prepared, e.g., as described in GB 281,309. Aripiprazole can be administered, e.g., in the form as marketed, e.g. under the trademark Abilify™. It can be prepared, e.g., as described in US 5,006,528.

- 25 The structure of the active ingredients identified by code nos., generic or trade names may be taken from the actual edition of the standard compendium "The Merck Index" or from databases, e.g. Patents International (e.g. IMS World Publications). The corresponding content thereof is hereby incorporated by reference. Any person skilled in the art is fully enabled to identify the active ingredients and, based on these references, likewise enabled
- 30 to manufacture and test the pharmaceutical indications and properties in standard test models, both *in vitro* and *in vivo*.

In the case of a combination, the pharmaceutical compositions for separate administration of the combination partners and/or those for administration in a fixed combination, i.e. a single

galenical composition comprising at least two combination partners, according to the invention can be prepared in a manner known per se and are those suitable for enteral, such as oral or rectal, and parenteral administration to mammals, including man, comprising a therapeutically effective amount of at least one pharmacologically active combination partner alone or in combination with one or more pharmaceutically acceptable carriers, especially suitable for enteral or parenteral application. When the combination partners employed are applied in the form as marketed as single drugs, their dosage and mode of administration can take place in accordance with the information provided on the packet leaflet of the respective marketed drug in order to result in the beneficial effect described herein, if not mentioned herein otherwise.

Pharmaceutical preparations for the combination therapy for enteral or parenteral administration are, for example, those in unit dosage forms, such as sugar-coated tablets, tablets, capsules or suppositories, or furthermore ampoules. If not indicated otherwise, these are prepared in a manner known per se, for example by means of conventional mixing, granulating, sugar-coating, dissolving or lyophilizing processes. It will be appreciated that the unit content of a combination partner contained in an individual dose of each dosage form need not in itself constitute an effective amount since the necessary effective amount can instead with a single dosage unit also be reached by administration of a two or more dosage units.

In particular, a therapeutically effective amount of each of the combination partners may be administered simultaneously or sequentially and in any order, and the components may be administered separately (e.g. sequentially after fixed or variable periods of time), or as a fixed combination. For example, the method of treatment (including mitigation) of a disorder according to the invention may comprise (i) administration of the combination partner (a) (a compound of the present invention) in free or pharmaceutically acceptable salt form and (ii) administration of a combination partner (b) (e.g. a different compound of the present invention or an active ingredient of a different formula) in free or pharmaceutically acceptable salt form, simultaneously or sequentially in any order, in jointly therapeutically effective amounts, preferably in synergistically effective amounts, e.g. in daily dosages corresponding to the amounts described herein. The individual combination partners can be administered separately at different times during the course of therapy or concurrently in divided or single combination forms. Furthermore, the term "administering" also encompasses the use of a pro-drug of a combination partner that convert *in vivo* to the combination partner as such. The

instant invention is therefore to be understood as embracing all such regimes of simultaneous and/ or alternating treatment and the term "administering" is to be interpreted accordingly.

5 The effective dosage of the combination partners employed may vary, for example depending on the particular compound or pharmaceutical composition employed, the mode of administration, the disorder being treated, and/or the severity of the disorder being treated. Thus, the dosage regimen is selected in accordance with a variety of factors including the route of administration, metabolism by and the renal and hepatic function of the patient. A  
10 physician, clinician or veterinarian of ordinary skill can readily determine and prescribe the effective amount of the single active ingredients required to prevent, mitigate, counter or arrest the disorder. Optimal precision in achieving concentration of the active ingredients within the range that yields efficacy without toxicity requires a regimen based on the kinetics of the active ingredients' availability to target sites.

15

In accordance with the foregoing, the present invention also provides:

(1) A compound of the formula I, and/or a salt thereof, for use in the diagnostic or therapeutic  
treatment of a mammal, especially a human; especially for use as an alpha-7 receptor agonist,  
for example for use in the treatment (including mitigation) of any one or more disorders, espe-  
20 cially of any one or more of the particular disorders set forth hereinbefore and hereinafter.

(2) A pharmaceutical composition comprising a compound of the formula I, and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as active ingredient together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

(2') A pharmaceutical composition for the treatment or prevention of a disorder in the treat-  
25 ment of which alpha-7 receptor activation plays a role or is involved and/or in which alpha-7 receptor activity is involved, especially any one or more of the disorders mentioned hereinbefore or hereinafter, comprising a compound of the formula I, and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

(3) A method for the treatment of a disorder, especially any one or more of the particular  
30 disorders set forth hereinbefore, in a subject in need of such treatment, comprising administering a pharmaceutically effective amount of a compound of the formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(3') A method for treating or preventing a disorder in the treatment of which alpha-7 receptor activation plays a role or is involved and/or in which alpha-7 receptor activity is involved, com-

prising administering to a mammal in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of the formula I, and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(4) The use of a compound of the formula I, and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a disease or condition in the treatment of which alpha-7 receptor activation plays a role or is involved and/or in which alpha-7 receptor activity is involved, especially one or more of the disorders mentioned above.

(5) A method as defined above comprising co-administration, e.g. concomitantly or in sequence, of a therapeutically effective amount of an alpha-7 agonist of the formula I, and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a second pharmaceutically active compound and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof, said second pharmaceutically active compound and/or salt thereof being especially for use in the treatment of any one or more of the disorders set forth hereinbefore or hereinafter.

(6) A combination comprising a therapeutically effective amount of an alpha-7 agonist of the formula I, and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a second pharmaceutically active compound and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof, said second pharmaceutically active compound being especially for use or of use in the treatment of any one or more of the particular disorders set forth hereinbefore.

(7) A product obtained according to the above described process, characterized in that (+)-trans-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-ol is used as starting material and Y represents pyrimidinyl or pyridazinyl.

(7') A product obtained according to the above described process, characterized in that (-)-trans-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-ol is used as starting material and Y represents pyridinyl.

The Examples which follow serve to illustrate the invention without limiting the scope thereof.

The following abbreviations are used :

|       |                         |
|-------|-------------------------|
| AcOEt | ethyl acetate           |
| aq.   | aqueous                 |
| DEAD  | diethylazodicarboxylate |
| DMF   | dimethylformamide       |
| EtOH  | ethanol                 |
| FC    | flash chromatography    |

27

HV high vacuum

MeOH MeOH

RP-HPLC reversed-phase high performance liquid chromatography

rt room temperature

5 rac. racemate

soln. solution

10 Temperatures are measured in degrees Celsius. Unless indicated otherwise, reactions are carried out at room temperature. The structure of final products, intermediates and starting materials is confirmed by standard analytical methods, e.g. microanalysis and spectroscopic characteristics (e.g. MS, IR, NMR).

**Example 1: Preparation of Rac.-trans-3-[6-(2-Fluoro-4-methyl-phenyl)-pyridazin-3-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane**

15

A solution of rac.-trans-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-ol (1.3 mmol) in DMF (5 ml) is treated with sodium hydride (60% in mineral oil; 1.3 mmol). After 1 hr at rt, a solution of 3-chloro-6-(2-fluoro-4-methyl-phenyl)-pyridazine (1.5 mmol) in DMF (30 ml) is added, and the reaction mixture heated to 50 °C for 16 hrs. After cooling to rt, the DMF solution is  
20 quenched with a 10 % NaCl solution, extracted with methylene dichloride (2 X 15 ml), followed by sodium chloride solution (20 ml). The organic layer is dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness, and the residual oil purified by silica gel column chromatography (eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH:NH<sub>3</sub> ; 95:5:0.1) to afford rac.-trans-3-[6-(2-Fluoro-4-methyl-phenyl)-pyridazin-3-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane as a  
25 colourless solid. MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 328.4 (MH<sup>+</sup>).

**Example 2**

30 The following compounds are prepared in a similar manner using the appropriate starting materials:

Rac.- trans-2-Methyl-3-(6-phenyl-pyridazin-3-yloxy)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 296.4 (MH<sup>+</sup>)

**Example 3**

The following compounds can be prepared according to the procedure described in Example 1 using appropriate starting materials:

- 5 3a) (2S,3R)-3-[6-(2-Fluoro-4-methyl-phenyl)-pyridazin-3-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 328.4 (MH<sup>+</sup>)
- 3b) (2R,3S)-3-[6-(2-Fluoro-4-methyl-phenyl)-pyridazin-3-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 328.4 (MH<sup>+</sup>)
- 10 3c) (2RS,3RS)-3-[6-(2-Fluoro-4-methyl-phenyl)-pyridazin-3-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 328.4 (MH<sup>+</sup>)
- 3d) (2SR,3RS)-2-Methyl-3-(6-phenyl-pyridazin-3-yloxy)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS  
15 (ES<sup>+</sup>): m/e = 296.4 (MH<sup>+</sup>)
- 3e) (2SR,3RS)-2-Methyl-3-[6-(5-methyl-thiophen-2-yl)-pyridazin-3-yloxy]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 316 (MH<sup>+</sup>); m.p. 148-150 °C;
- 20 3f) (2S,3R)-2-Methyl-3-[6-(5-methyl-thiophen-2-yl)-pyridazin-3-yloxy]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane
- 3g) (2R,3S)-2-Methyl-3-[6-(5-methyl-thiophen-2-yl)-pyridazin-3-yloxy]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane
- 25 3h) (2SR,3RS)-3-[5-(1H-Indol-5-yl)-pyridin-2-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 334.4 (MH<sup>+</sup>)
- 3i) (+) - 3-[5-(1H-Indol-5-yl)-pyridin-2-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>):  
30 m/e = 334.4 (MH<sup>+</sup>), [α]<sub>D</sub>(25) = + 210 (c = 1, MeOH)
- 3j) (-) - 3-[5-(1H-Indol-5-yl)-pyridin-2-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>):  
m/e = 334.4 (MH<sup>+</sup>), [α]<sub>D</sub>(25) = -150 (c = 1, MeOH)

3k) (2SR,3RS)-3-[6-(1H-Indol-5-yl)-pyridazin-3-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 335 (MH<sup>+</sup>), m.p. 210-213 °C, Chiral chromatography: [ column: Chiralpak AD, 250-4.6 mm, 10 µm ; Eluent: hexane/EtOH 80:40 + 0.1% TFA; Flow: 1.0 ml/min.; Detector: UV 254nm], peak 1: 5.533 min., peak 2: 9.258 min

5

3l) (2S,3R)-3-[6-(1H-Indol-5-yl)-pyridazin-3-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane

3m) (2R,3S)-3-[6-(1H-Indol-5-yl)-pyridazin-3-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane

10 3n) (2SR,3RS)-3-[5-(1H-Indol-5-yl)-pyrimidin-2-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 335 (MH<sup>+</sup>), m.p.: 219-222 °C

3o) (2S,3R)-3-[5-(1H-Indol-5-yl)-pyrimidin-2-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 335(MH<sup>+</sup>)

15

3p) (2R,3S)-3-[5-(1H-Indol-5-yl)-pyrimidin-2-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane

3q) (2SR,3RS)-3-[6-(2,3-Dimethyl-1H-Indol-5-yl)-pyridazin-3-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 363 (MH<sup>+</sup>)

20

3r) (2SR,3RS)-3-[5-(1H-Indol-5-yl)-pyrimidin-2-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 335.4 (MH<sup>+</sup>)

25 3s) (2SR,3RS)-3-[6-(2,5-Difluoro-4-methyl-phenyl)-pyridazin-3-yloxy]-2-methyl-1-azabicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 346 (MH<sup>+</sup>)

3t) (2SR,3RS)-2-Methyl-3-(6-p-tolyl-pyridazin-3-yloxy)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 310 (MH<sup>+</sup>)

30 3u) (2SR,3RS)-2-Methyl-3-(6-m-tolyl-pyridazin-3-yloxy)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 310 (MH<sup>+</sup>)

3v) (2SR,3RS)-2-Methyl-3-(6-p-tolyl-pyridin-3-yloxy)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 309 (MH<sup>+</sup>)

3w) (2SR,3RS)-2-Methyl-3-[6-(3-nitro-phenyl)-pyridazin-3-yloxy]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 341 (MH<sup>+</sup>)

5 3x) (2SR,3RS)-N-{3-[6-(2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)-pyridazin-3-yl]-phenyl} acetamide, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 353 (MH<sup>+</sup>)

3y) (2SR,3RS)-3-[6-(5-Ethyl-2-fluoro-phenyl)-pyridazin-3-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2] octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 342 (MH<sup>+</sup>)

10

3z) (2SR,3RS)-3-[6-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl-pyridazin-3-yloxy)-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 340 (MH<sup>+</sup>)

15 3aa) (2SR,3RS)-3-[6-(3-Methoxy-phenyl)-pyridazin-3-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 326 (MH<sup>+</sup>)

3ab) (2SR,3RS)-3-[6-(2-Chloro-4-methyl-phenyl)-pyridazin-3-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2] octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 344 (MH<sup>+</sup>)

20 3ac) (2SR,3RS)-N-{4-[6-(2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)-pyridazin-3-yl]-phenyl} acetamide, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 353 (MH<sup>+</sup>)

3ad) (2SR,3RS)-2-Methyl-3-[6-(1-methyl-1H-indol-5-yl)-pyridazin-3-yloxy]-1-aza-bicyclo[2.2.2] octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 349 (MH<sup>+</sup>)

25

3ae) (2SR,3RS)-3-[6-(2-Fluoro-5-methoxy-4-methyl-phenyl)-pyridazin-3-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 358 (MH<sup>+</sup>)

30 3af) (2SR,3RS)-3-[5-(3,5-Dimethyl-phenyl)-pyridin-2-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 323.2 (MH<sup>+</sup>)

3ag) (2SR,3RS)-3-[5-(3,4-Difluoro-phenyl)-pyridin-2-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 331.1 (MH<sup>+</sup>)

3ah) (2SR,3RS)-3-[6-(3,4-Dimethyl-phenyl)-pyridazin-3-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 324 (MH<sup>+</sup>)

5 3al) (2SR,3RS)-3-[6-(2-Fluoro-4-methyl-phenyl)-pyridazin-3-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2] octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 328.4 (MH<sup>+</sup>)

3aj) (2SR,3RS)-3-[6-(4-Fluoro-phenyl)-pyridazin-3-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 314 (MH<sup>+</sup>)

10 3ak) (2SR,3RS)-2-Methyl-3-[6-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-pyridazin-3-yloxy]-1-aza-bicyclo[2.2.2] octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 380 (MH<sup>+</sup>)

2al) (2SR,3RS)-3-[6-(4-Ethyl-phenyl)-pyridazin-3-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 324 (MH<sup>+</sup>)

15

3am) (2SR,3RS)-3-[6-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-pyridazin-3-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2] octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 356 (MH<sup>+</sup>)

20 3an) (2SR,3RS)-2-Methyl-3-(5-phenyl-pyridin-2-yloxy)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 295.5 (MH<sup>+</sup>)

3ao) (2SR,3RS)-3-[6-(3-Fluoro-4-methyl-phenyl)-pyridazin-3-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2] octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 328 (MH<sup>+</sup>)

25 3ap) (2SR,3RS)- (2RS,3RS)-2-Methyl-3-(6-p-tolyl-pyridin-3-yloxy)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 309 (MH<sup>+</sup>)

3aq) (2SR,3RS)-3-[6-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-pyridazin-3-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2] octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 356 (MH<sup>+</sup>)

30

3ar) (2SR,3RS)-2-Methyl-3-(5-phenyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yloxy)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 302 (MH<sup>+</sup>)

3as) (2SR,3RS)-3-[6-(3-Chloro-phenyl)-pyridazin-3-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 330 (MH<sup>+</sup>)

5 3at) (2SR,3RS)-3-[5-(2-Fluoro-4-methyl-phenyl)-pyrimidin-2-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2] octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 328 (MH<sup>+</sup>)

3au) (2RS,3RS)-3-[6-(4-Ethyl-phenyl)-pyridazin-3-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 324 (MH<sup>+</sup>)

10 3av) (2RS,3RS)-3-[6-(2,5-Difluoro-4-methyl-phenyl)-pyridazin-3-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 346 (MH<sup>+</sup>)

15 3aw) (2SR,3RS)-2-Methyl-3-[6-(3-trifluoromethyl-phenyl)-pyridazin-3-yloxy]-1-aza-bicyclo[2.2.2] octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 364 (MH<sup>+</sup>)

3ax) (2RS,3RS)-2-Methyl-3-(6-p-tolyl-pyridazin-3-yloxy)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 310 (MH<sup>+</sup>)

20 3ay) (2SR,3RS)-2-Methyl-3-(5-m-tolyl-pyridin-2-yloxy)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 309.1 (MH<sup>+</sup>)

3az) (2SR,3RS)-3-(5-Furan-3-yl-pyridin-2-yloxy)-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 285.1 (MH<sup>+</sup>)

25 3ba) (2SR,3RS)-3-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-pyridin-2-yloxy)-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 339.1 (MH<sup>+</sup>)

3bb) (2SR,3RS)-2-Methyl-3-(5-p-tolyl-pyridin-2-yloxy)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 309.2 (MH<sup>+</sup>)

30 3bc) (2SR,3RS)-3-[5-(1H-Indol-6-yl)-pyridin-2-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 334.2 (MH<sup>+</sup>)

3bd) (2SR,3RS)-3-[6-(6-Methoxy-pyridin-3-yl)-pyridazin-3-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2] octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 327 (MH<sup>+</sup>)

5 3be) (2SR,3RS)-2-Methyl-3-[6-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-pyridazin-3-yloxy]-1-aza-bicyclo[2.2.2] octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 367.4 (MH<sup>+</sup>)

3bg) (2SR,3RS)-3-[6-(3,4-Dichloro-phenyl)-pyridazin-3-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 364 (MH<sup>+</sup>)

10 3bh) (2SR,3RS)-3-[5-(2-Fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 314 (MH<sup>+</sup>)

3bi) (2RS,3RS)-2-Methyl-3-(5-phenyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yloxy)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 302 (MH<sup>+</sup>)

15 3bj) (2SR,3RS)-2-Methyl-3-[5-(1-methyl-1H-Indol-5-yl)-pyridin-2-yloxy]-1-aza-bicyclo[2.2.2] octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 348.2 (MH<sup>+</sup>)

20 3bk) (2SR,3RS)-3-[5-(2-Fluoro-phenyl)-pyridin-2-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 313.1 (MH<sup>+</sup>)

3bl) (2SR,3RS)-3-[6-(3-Chloro-phenyl)-pyridazin-3-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 330 (MH<sup>+</sup>)

25 3bm) (2SR,3RS)-2-Methyl-3-(5-phenyl-pyrimidin-2-yloxy)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 296 (MH<sup>+</sup>)

3bn) (2SR,3RS)-2-Methyl-3-(5-p-tolyl-pyrimidin-2-yloxy)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 310 (MH<sup>+</sup>)

30 3bo) (2RS,3RS)-3-[6-(5-Ethyl-2-fluoro-phenyl)-pyridazin-3-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2] octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 342 (MH<sup>+</sup>)

35 3bp) (2RS,3RS)-3-[6-(2-Fluoro-5-methoxy-4-methyl-phenyl)-pyridazin-3-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 358 (MH<sup>+</sup>)

- 3bq) (2SR,3RS)-3-[5-(2,3-Dimethyl-1H-indol-6-yl)-pyridin-2-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2] octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 362.1 (MH<sup>+</sup>)
- 5 3br) (2RS,3RS)-3-[6-(3-Fluoro-4-methyl-phenyl)-pyridazin-3-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 328 (MH<sup>+</sup>)
- 3bs) (2SR,3RS)-3-[6-(2,3-Difluoro-4-methyl-phenyl)-pyridazin-3-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 346 (MH<sup>+</sup>)
- 10 3bt) (2SR,3RS)-3-[5-(4-Methoxy-phenyl)-pyridin-2-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 325.2 (MH<sup>+</sup>)
- 3bu) (2SR,3RS)-3-[5-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-pyridin-2-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 375.4 (MH<sup>+</sup>)
- 15 3bv) (2RS,3RS)-3-[6-(3,4-Dichloro-phenyl)-pyridazin-3-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 364 (MH<sup>+</sup>)
- 3bw) (2SR,3RS)-3-(5-Biphenyl-4-yl-pyridin-2-yloxy)-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 371.1 (MH<sup>+</sup>)
- 20 3bx) (2SR,3RS)-2-Methyl-3-[6-(3-trifluoromethyl-phenyl)-pyridazin-3-yloxy]-1-aza-bicyclo[2.2.2] octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 364 (MH<sup>+</sup>)
- 25 3by) (2SR,3RS)-3-[5-(2,5-Difluoro-4-methyl-phenyl)-pyridin-2-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2] octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 345.2 (MH<sup>+</sup>)
- 3bz) (2SR,3RS)-3-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-ylethynyl-pyridin-2-yloxy)-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2] octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 363.9 (MH<sup>+</sup>)
- 30 3ca) (2SR,3RS)-5-[6-(2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-quinoline, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 346.4 (MH<sup>+</sup>)
- 35 3cb) (2RS,3RS)-3-[6-(2,3-Difluoro-4-methyl-phenyl)-pyridazin-3-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 346 (MH<sup>+</sup>)
- 3cc) (2SR,3RS)-3-[5-(2-Fluoro-4-methyl-phenyl)-pyridin-2-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2] octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 327.3 (MH<sup>+</sup>)

- 3cd) (2RS,3RS)-2-Methyl-3-(6-phenyl-pyridazin-3-yloxy)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 296.4 (MH<sup>+</sup>)
- 5 3ce) (2RS,3RS)-3-[6-(3,4-Dimethyl-phenyl)-pyridazin-3-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 324 (MH<sup>+</sup>)
- 3cf) (2RS,3RS)-2-Methyl-3-(6-m-tolyl-pyridazin-3-yloxy)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 310 (MH<sup>+</sup>)
- 10 3cg) (2SR,3RS)-3-[6-(4-Methanesulfonyl-phenyl)-pyridazin-3-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2] octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 374 (MH<sup>+</sup>)
- 3ch) (2SR,3RS)-3-[6-(2-Methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yloxy)-pyridin-3-ylethynyl]-quinoline, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 370.0 (MH<sup>+</sup>)
- 15 3ci) (2SR,3RS)- (2RS,3RS)-2-Methyl-3-[6-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-pyridazin-3-yloxy]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 380 (MH<sup>+</sup>)
- 20 3cj) (2SR,3RS)-3-[5-(2,3-Dihydro-benzofuran-5-yl)-pyridin-2-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2] octane, MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 337.1 (MH<sup>+</sup>)
- 3ck) (2SR,3RS)-3-(5-Iodo-pyridin-2-yloxy)-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane MS (ES<sup>+</sup>): m/e = 345.1 (MH<sup>+</sup>)
- 25 3cl) (2SR,3RS)-3-(5-Iodo-pyridin-2-yloxy)-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane
- 3cm) (2SR,3RS)-3-(5-Iodo-pyridin-2-yloxy)-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane
- 30 3cn) (2SR,3RS)-3-(5-Benzo[b]thiophen-2-yl-pyridin-2-yloxy)-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane octane
- 3co) (2SR,3RS)-3-(5-Benzo[b]thiophen-3-yl-pyridin-2-yloxy)-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane
- 35 3cp) (2SR,3RS)-3-(5-Dibenzothiophen-4-yl-pyridin-2-yloxy)-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane
- 3cq) (2SR,3RS)-3-(5-Dibenzofuran-4-yl-pyridin-2-yloxy)-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane

- 3cr) (2SR,3RS)-2-Methyl-3-[5-(1-phenyl-1H-indol-5-yl)-pyridin-2-yloxy]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane
- 5 3cs) (2SR,3RS)-3-[5-[1-(4-Methoxy-phenyl)-1H-indol-5-yl]-pyridin-2-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane
- 3ct) (2SR,3RS)-3-[5-(1H-indol-7-yl)-pyridin-2-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane
- 10 3cu) (2SR,3RS)-3-[5-(1H-indol-4-yl)-pyridin-2-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane
- 3cv) (2SR,3RS)-3-[5-(1H-indol-3-yl)-pyridin-2-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane
- 3cw) (2SR,3RS)-3-[5-(1-Benzenesulfonyl-1H-indol-3-yl)-pyridin-2-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane
- 15 3cx) (2SR,3RS)-3-[5-(1-Benzenesulfonyl-1H-indol-2-yl)-pyridin-2-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane
- 20 3cy) (2SR,3RS)-3-[5-(1H-indol-2-yl)-pyridin-2-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane
- 3cz) (2SR,3RS)-3-(5-Benzo[b]thiophen-4-yl-pyridin-2-yloxy)-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane
- 25 3da) (2SR,3RS)-3-(5-Benzo[b]thiophen-7-yl-pyridin-2-yloxy)-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane
- 3db) (2SR,3RS)-3-(5-Benzo[b]thiophen-6-yl-pyridin-2-yloxy)-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane
- 30 3dc) (2SR,3RS)-3-(5-Benzo[b]thiophen-5-yl-pyridin-2-yloxy)-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane
- 3dd) (2SR,3RS)-3-(5-Benzofuran-5-yl-pyridin-2-yloxy)-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane
- 35 3de) (2SR,3RS)-3-(5-Benzofuran-6-yl-pyridin-2-yloxy)-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane
- 3df) (2SR,3RS)-3-(5-Benzofuran-7-yl-pyridin-2-yloxy)-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane
- 40 3dg) (2SR,3RS)-3-(5-Benzofuran-4-yl-pyridin-2-yloxy)-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane

3dh) (2SR,3RS)-3-(5-Benzofuran-2-yl-pyridin-2-yloxy)-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane

3di) (2SR,3RS)-3-(5-Benzofuran-2-yl-pyridin-2-yloxy)-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane

5

3dj) (2SR,3RS)-3-(5-Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-yl-pyridin-2-yloxy)-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane

3dk) (2SR,3RS)-2-Methyl-3-[5-(5-methyl-thiophen-2-yl)-pyridin-2-yloxy]-1-aza-

10 bicyclo[2.2.2]octane

3dl) (2SR,3RS)-3-[6-(1H-Indol-5-yl)-pyridin-3-yloxy]-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octane

3dm) (2SR,3RS)-2-Methyl-3-[6-(1-methyl-1H-Indol-5-yl)-pyridin-3-yloxy]-1-aza-

15 bicyclo[2.2.2]octane

3dn) (2SR,3RS)-3-[6-(1-Benzyl-1H-Indol-5-yl)-pyridin-3-yloxy]-2-methyl-1-aza-

bicyclo[2.2.2]octane

3do) (2SR,3RS)-2-Methyl-3-[5-(5-methyl-thiophen-2-yl)-pyrimidin-2-yloxy]-1-aza-

20 bicyclo[2.2.2]octane

#### **Example 4: Soft Capsules**

25 5000 soft gelatin capsules, each comprising as active ingredient 0.05 g of one of the compounds of formula I mentioned in the preceding Examples, are prepared as follows:

#### **Composition**

Active ingredient 250 g

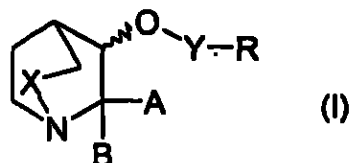
30 Lauroglycol 2 litres

**Preparation process:** The pulverized active ingredient is suspended in Lauroglykol® (propylene glycol laurate, Gattefossé S.A., Saint Priest, France) and ground in a wet pulverizer to produce a particle size of about 1 to 3 µm. 0.419 g portions of the mixture are then introduced into soft gelatin capsules using a capsule-filling machine.

35

**Claims:**

1. A compound of formula I

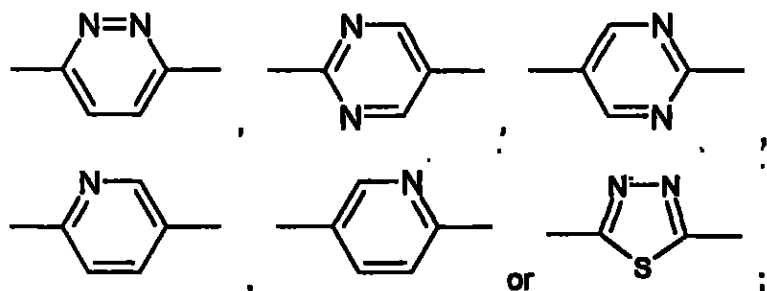


5 wherein

A and B, independently of each other, represent hydrogen or C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>alkyl under the proviso that not both A and B can represent hydrogen at the same time, or A and B together with the carbon atom to which they are attached form a C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>cycloalkyl group; and

10 X represents CH<sub>2</sub> or a single bond ;

Y represents a group of formula



15 wherein the left bond is attached to the oxygen and the right bond is attached to the R group;

R represents a substituted or unsubstituted C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>aryl; a substituted or unsubstituted C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>heteroaryl, a group N(R<sup>1</sup>)(R<sup>5</sup>), or a group N(R<sup>2</sup>)(CHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>);

R<sup>1</sup> represents a hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl, or CF<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> represents a hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl, or CF<sub>3</sub>;

20 R<sup>3</sup> represents a hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl, or CF<sub>3</sub>;

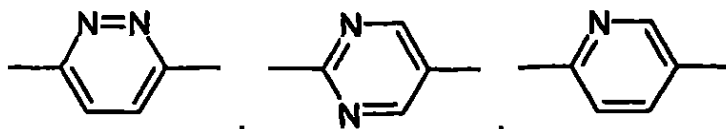
R<sup>4</sup> represents a substituted or unsubstituted C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>aryl or a substituted or unsubstituted C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>heteroaryl;

R<sup>5</sup> represents a substituted or unsubstituted C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>aryl or a substituted or unsubstituted C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>heteroaryl;

25 in free base or acid addition salt form.

2. A compound of formula I according to claim 1 wherein X is CH<sub>2</sub>.

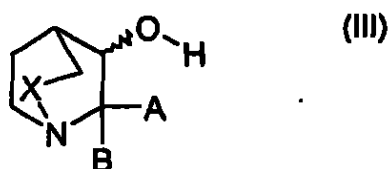
3. A compound of formula I according to claim 1 wherein Y is a group of formula



4. A process for the preparation of a compound of formula I as defined in claim 1, or a salt thereof, which comprises the step of reacting a compound of formula II



wherein Y and R are as defined in claim 1 and Z is a leaving group with a compound of formula III



and recovering the so obtained compound of formula I in free base or acid addition salt form.

5. A compound of any one of claims 1 to 3 in free base or pharmaceutically acceptable acid addition salt form, for use as a pharmaceutical.

6. A compound of any one of claims 1 to 3 in free base or pharmaceutically acceptable acid addition salt form, for use in the prevention and treatment of psychotic and neurodegenerative disorders.

7. A pharmaceutical composition comprising a compound of any one of claims 1 to 3 in free base or pharmaceutically acceptable acid addition salt form, in association with a pharmaceutical carrier or diluent.

8. The use of a compound of any one of claims 1 to 3 in free base or pharmaceutically acceptable acid addition salt form, as a pharmaceutical for the prevention and the treatment of psychotic and neurodegenerative disorders.

9. The use of a compound of any one of claims 1 to 3 in free base or pharmaceutically acceptable acid addition salt form, for the manufacture of a medicament for the prevention and treatment of psychotic and neurodegenerative disorders.

5

10. A method for the prevention and treatment of psychotic and neurodegenerative disorders, in a subject in need of such treatment, which comprises administering to such subject a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 1 to 3 in free base or pharmaceutically acceptable acid addition salt form.

10

11. A compound of any one of claims 1 to 3 in free base or pharmaceutically acceptable acid addition salt form, for use in the treatment or prevention of a disease or condition in which  $\alpha 7$  nAChR activation plays a role or is implicated.

15

12. The use of a compound of any one of claims 1 to 3 in free base or pharmaceutically acceptable acid addition salt form, as a pharmaceutical for the treatment or prevention of a disease or condition in which  $\alpha 7$  nAChR activation plays a role or is implicated.

20

13. A method for treating or preventing a disease or condition in which  $\alpha 7$  nAChR activation plays a role or is implicated, in a subject in need of such treatment, which comprises administering to such subject a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 1 to 3 in free base or pharmaceutically acceptable acid addition salt form.

25

14. A product obtained according to the process of claim 4 characterized in that (+)-trans-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-ol is used as starting material and Y represents pyrimidinyl or pyridazinyl.

30

15. A product obtained according to the process of claim 4, characterized in that (-)-trans-2-methyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-ol is used as starting material and Y represents pyridinyl.

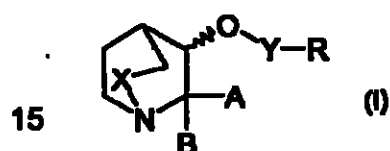
**DERIVADOS DE 3-(HETEROARIL-OXI)-2-ALQUIL-1-AZA-**  
**BICICLOALQUILO COMO LIGANDOS ALFA-7-NACHR PARA EL**  
**TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVI S**  
**CENTRAL (CNS)**

5

**DESCRIPCION DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a derivados 1-aza-bicicloalquilo novedosos, a procedimientos para su producción, su uso como farmacéuticos y a composiciones farmacéuticas que los  
 10 comprenden.

Más particularmente, la presente invención proporciona en un primer aspecto, un compuesto de la fórmula I:



en donde

A y B, independientemente uno del otro, representan hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono siempre que ni A ni B puedan  
 20 representar hidrógeno al mismo tiempo, o

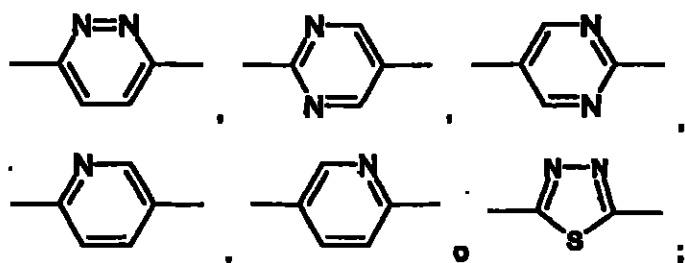
A y B junto con el átomo de carbón al cual están unidos, forman un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; y

X<sup>-</sup> representa CH<sub>2</sub> o un enlace individual;

Y representa un grupo de la fórmula

25

2



5

en donde el enlace izquierdo está unido al oxígeno y el enlace derecho esta unido al grupo R;

R representa un arilo de 5 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido; un heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido, un grupo  $N(R^1)(R^5)$ , o un grupo  $N(R^2)(CHR^3R^4)$ ;

$R^1$  representa hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o  $CF_3$ ;

$R^2$  representa hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o  $CF_3$ ;

15  $R^3$  representa hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o  $CF_3$ ;

$R^4$  representa un arilo de 5 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido, o un heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido;

20  $R^5$  representa un arilo de 5 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido o un heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido;

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

Los términos utilizados anteriormente y de aquí en adelante de  
25 preferencia tienen, dentro del contexto de esta descripción, los

siguientes significados, a menos que se indique otra cosa:

El término "no sustituido o sustituido", como se utiliza aquí, significa que el radical respectivo puede estar sustituido por uno o más, preferiblemente hasta tres, en especial uno o dos sustituyentes.

- 5 Los sustituyentes preferiblemente se seleccionan del grupo que consiste de amino, alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, dialquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilamino de 3 a 5 átomos de carbono, dialquilocicloalquilamino de 3 a 5 átomos de carbono, N-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-N-cicloalquilamino de  
10 3 a 5 átomos de carbono, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 4 a 6 átomos de carbono, hidroxil, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, dialquil amino de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4  
15 átomos de carbono, carbamilo, N-alquil carbamilo de 1 a 4 átomos de carbono, N,N-dialquil carbamilo de 1 a 4 átomos de carbono, nitro, ciano, carboxil, alcóxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcanilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcanolilo de 1 a 4 átomos de carbono, benzoilo, amidino, guanidino, ureido, mercapto, alquiltio de  
20 1 a 4 átomos de carbono, piridilo, fenilo, fenoxil, alcóxilfenilo de 1 a 4 átomos de carbono, feniltio, fenil-alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono, alquil sulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilsulfonilo, alquil fenilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alqueno de 1 a 4 átomos de carbono, alcanilo de 1 a 4 átomos de carbono, alqueno  
25 dióxido de 1 a 4 átomos de carbono unido en átomos C adyacentes del

anillo, y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, el cual está sustituido por halógeno, hidroxil, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, nitró, cloro, carboxi, alcóxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcanoilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcanóiloxi de 1 a 4 átomos de carbono.

Los términos "arilo de 5 a 10 átomos de carbono", "heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono", se debe entender que son residuos aromáticos que en cada caso están no sustituidos o sustituidos por los sustituyentes provistos anteriormente, de preferencia en cada caso no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, CN o alquilo, que puede estar no sustituido o sustituido por halógeno, por ejemplo, trifluorometilo; o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o condensados, por ejemplo, a un anillo benzo[1,3]dioxol o 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxina y/o a un anillo heterocíclico adicional. El heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono es un sistema heterocíclico aromático, en donde uno o más átomos de carbono están reemplazados por átomos heterogéneos. Se prefieren los sistemas de anillo de 5 a 9 miembros que contienen uno, dos o tres átomos heterogéneos. Ejemplos de residuos de arilo de 5 a 10 átomos de carbono o heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono como se mencionó anteriormente, incluyen fenilo, naftilo, isobenzofuranilo, tienilo, indolilo.

El término "alquilo" representa un grupo alquilo de cadena recta o cadena ramificada, de preferencia representa un alquilo de 1 a 7 átomos de carbono de cadena recta o cadena ramificada,

particularmente de preferencia representa un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono de cadena recta o cadena ramificada; por ejemplo, metilo, etilo, n- o iso-propilo, n-, iso-,sec- o ter-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo, con particular preferencia a metilo, etilo, n-propilo e iso-propilo.

Cada parte alquilo de "alcoxi", "alcoxialquilo", "alcoxycarbonilo", "alcoxycarbonilalquilo" y "halogenoalquilo" debe tener el mismo significado como se describió en la definición de "alquilo" anterior. El alcoxi es especialmente alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, en particular metoxi, etoxi o n-propoxi.

"Átomos heterogéneos" son átomos diferentes a los de carbono e hidrógeno; de preferencia son Nitrógeno (N), Oxígeno (O) o Azufre (S).

"Halógeno" representa Fluoro, Cloro, Bromo o Yodo, de preferencia representa Fluoro, Cloro o Bromo y particularmente de preferencia representa Cloro.

En representación de los átomos de carbón asimétricos presentes en los compuestos de la fórmula I y sus sales, los compuestos pueden existir en forma ópticamente activa o en forma de mezclas de isómeros ópticos, por ejemplo, en forma de mezclas racémicas. Todos los isómeros ópticos y sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, son parte de la presente invención.

En vista de la estrecha relación entre los compuestos novedosos en forma libre y aquellos en forma de sus sales, incluyendo aquellas sales que se pueden utilizar como

Intermediarios, por ejemplo, en la purificación o identificación de los compuestos novedosos, cualquier referencia a los compuestos libres antes y después se debe entender que se refiere también a las sales correspondientes, según sea apropiado y conveniente.

- 5            Cuando se utiliza la forma plural de los compuestos, sales y similares, esta se toma como que también representa un compuesto individual, una sal, o similares.

Los sustituyentes preferidos, las escalas preferidas de valores numéricos o escalas preferidas de los radicales presentes en la  
10 fórmula (I) y los compuestos intermediarios correspondientes, se definen más adelante. Estos sustituyentes, escalas preferidas de valores numéricos o escalas preferidas son preferidos independientemente, colectivamente, o en cualquier combinación o sub-combinación:

- 15            X preferiblemente representa  $\text{CH}_2$ .

A y B preferiblemente forman junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono.

A y B particularmente de preferencia forman junto con el átomo de carbono al cual están unidos, un grupo ciclopropilo.

- 20            A y B preferiblemente representan, independientemente uno del otro, hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, siempre que ni A ni B puedan representar hidrógeno al mismo tiempo.

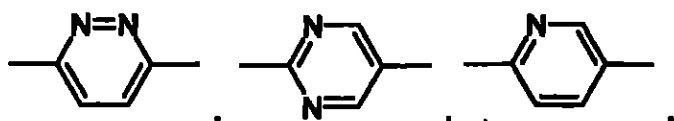
A y B particularmente de preferencia representan, independientemente uno del otro, hidrógeno o alquilo de 1 a 2  
25 átomos de carbono, siempre que ni A ni B puedan representar

hidrógeno al mismo tiempo.

A muy particularmente de preferencia representa hidrógeno y B representa metilo.

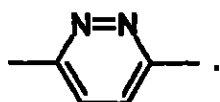
Y de preferencia representa uno de los siguientes grupos:

5



Y particularmente de preferencia representa el siguiente grupo:

10



R de preferencia representa arilo de 5 a 10 átomos de carbono, el cual está no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes, los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, NO<sub>2</sub>; CN; alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, el cual está no sustituido o sustituido por halógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono el cual está no sustituido o sustituido por halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-C(O)NH, alquilsulfonilo de 1 a 4 átomos de carbono.

20 R de preferencia representa heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono, el cual está no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes, los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno; alcoxi de 1 a 2 átomos de carbono; CN o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, el cual está no sustituido o sustituido por halógeno.

25

R de preferencia representa  $N(R^1)(R^2)$  o  $N(R^2)(CHR^3R^4)$ .

R particularmente de preferencia representa fenilo o fenilo sustituido, los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste de cloro, fluoro, metilo, etilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi,  
5 ciano, nitro, acetamida, metilsulfonilo.

R particularmente de preferencia representa heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono no sustituido o sustituido, el heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono se selecciona del grupo que consiste de imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, tiofenilo,  
10 benzo[b]tiofenilo, oxazolilo, isocazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1-isobenzofuranilo, benzo[1,3]-dioxolilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]-dioxinilo, benzo[1,2,5]oxadiazolilo, benzo[1,2,5]tiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo; los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de cloro, fluoro, metilo, etilo, metoxi, trifluorometilo,  
15 trifluorometoxi, ciano, nitro, acetamida.

R muy particularmente representa 5-indolilo.

R muy particularmente representa 5-metil-2-tiofenilo.

$R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  de preferencia representan, Independientemente de H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o  $CF_3$ .

20  $R^4$  de preferencia representa arilo de 5 a 10 átomos de carbono o heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono, el cual está no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes, los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, CN o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, el cual  
25 está no sustituido o sustituido por halógeno.

$R^5$  de preferencia representa anillo de 5 a 10 átomos de carbono o heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono, el cual está no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes, los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, CN o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, el cual está no sustituido o sustituido por halógeno.

Se prefieren los compuestos de la fórmula (I) en donde A representa hidrógeno, B representan metilo y B esta en la posición trans para el oxígeno.

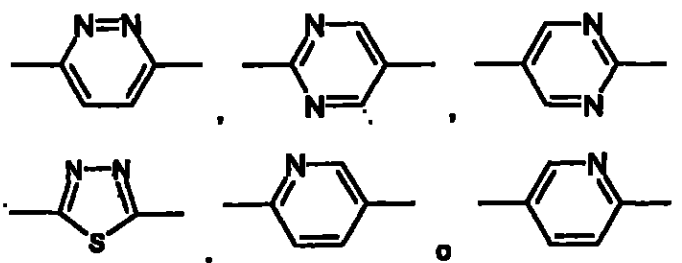
10 Además, se prefieren los compuestos de la fórmula (I) en donde el material de partida de la fórmula (III) es el (-) alcohol y el compuesto de la fórmula (II) es un derivado de piridazina o pirimidina.

15 Además, se prefieren los compuestos de la fórmula (I) en donde el material de partida de la fórmula (III) es el (+) alcohol y el compuesto de la fórmula (II) es un derivado de piridina.

En particular, se prefieren los compuestos de la fórmula I en donde

X es  $CH_2$  o un enlace individual,

20 Y es un grupo de la fórmula



25

A y B, Independientemente uno del otro, representan hidrógeno o-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, siempre que ni A ni B puedan representar hidrógeno al mismo tiempo, o

A y B junto con el átomo de carbono al cual están unidos,  
5 forman un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono,

R es arilo de 5 a 10 átomos de carbono, el cual está no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno,  $\text{NO}_2$ , CN, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, el cual está no sustituido o sustituido por halógeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de  
10 carbono, el cual está no sustituido o sustituido por halógeno; heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono, el cual está no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, CN o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, el cual está no sustituido o sustituido por halógeno;  
15  $\text{N}(\text{R}^1)(\text{R}^4)$  o  $\text{N}(\text{R}^2)(\text{CHR}^3\text{R}^4)$ ;

cada uno de  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  es independientemente H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o  $\text{CF}_3$ ; y

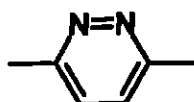
$\text{R}^4$  es arilo de 5 a 10 átomos de carbono, el cual está no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de  
20 halógeno, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, CN o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, el cual está no sustituido o sustituido por halógeno; o heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono, el cual está no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, CN o alquilo de 1 a 2  
25 átomos de carbono, el cual está no sustituido o sustituido por

halógeno.

Además, una modalidad preferida de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I, en donde

X es CH<sub>2</sub> o un enlace individual,

5 Y es un grupo de la fórmula



A y B, independientemente uno del otro, representan hidrógeno  
10 o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, siempre que ni A ni B puedan representar hidrógeno al mismo tiempo, o

A y B junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un grupo cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono,

y R es fenilo, el cual está no sustituido o sustituido por uno o  
15 más sustituyentes seleccionados de halógeno, NO<sub>2</sub>, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, el cual está no sustituido o sustituido por halógeno, o Alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, el cual está no sustituido o sustituido por halógeno.

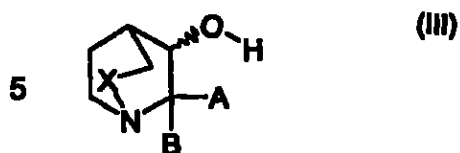
Los compuestos particularmente preferidos de la invención son  
20 los compuestos de los ejemplos.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para la producción de un compuesto de la fórmula I, dicho procedimiento comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:

25 Z-Y-R

(II)

en donde Y y R son como se definieron anteriormente para un compuesto de la fórmula I, y Z es un grupo saliente, por ejemplo, F, Cl Br, I o  $\text{OSO}_2\text{CF}_3$ , con un compuesto de la fórmula III

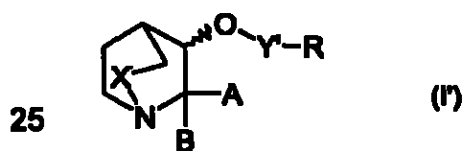


en donde A, B, X e Y tienen los significados definidos para un compuesto de la fórmula I, y recuperar el compuesto así obtenido de la fórmula I en forma de base libre o en forma de sal de adición de  
10 ácido.

La reacción puede ser realizada de acuerdo con procedimientos estándares, por ejemplo, como se ilustra en los ejemplos.

Los compuestos de la fórmula II son conocidos o pueden ser preparados a partir de compuestos conocidos correspondientes, por  
15 ejemplo, como se describe en los ejemplos, por ejemplo, en analogía con Coates WJ, McKillop A (1992) Synthesis 334-342. Los compuestos de la fórmula III son conocidos (Vorob'eva, V. Ya.; Bondarenko, V. A.; Mikhilina, E. E.; Turchin, K. F.; Linberg, L. F.; Yakhontov, L. N. Reaction of 2-methyl-3-oxoquinuclidine with  
20 nucleophilic reagents. Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii (1977), (10), 1370-8).

Alternativamente, los compuestos de la fórmula I'

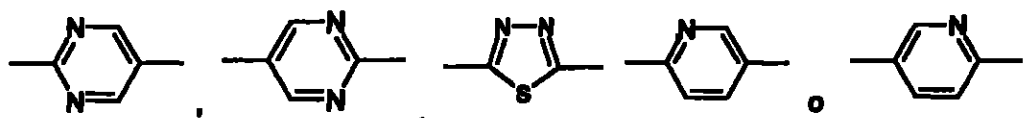


en donde

A, B, X y R son como se definieron anteriormente para un compuesto de la fórmula I e

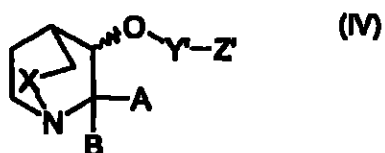
Y' representa uno de los siguientes grupos

5



pueden ser producidos a través de procedimiento que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV

10



en donde

A, B y X son como se definieron anteriormente para un compuesto de la fórmula I e

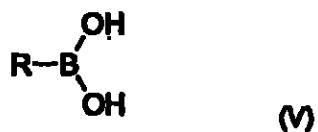
15

Y' es como se definió anteriormente para un compuesto de la fórmula I',

Z' representa

con un compuesto de la fórmula V

20



en donde

R es como se definió anteriormente para un compuesto de la fórmula I,

25

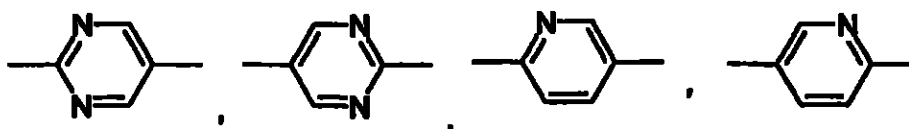
B representa un átomo de Boro,  
y recuperar el compuesto así obtenido de la fórmula I' en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido.

Los compuestos de la fórmula IV son conocidos o pueden ser  
5 preparados a partir de compuestos conocidos correspondientes, por ejemplo, haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula III con los compuestos de la fórmula II':



en donde

10 Y' representa uno de los siguientes grupos:



Z es como se definió anteriormente.

15 Los compuestos de la fórmula V (por ejemplo, ácidos fenil borónicos no sustituidos o sustituidos) son conocidos o pueden ser preparados a partir de compuestos conocidos correspondientes.

Las siguientes consideraciones se aplican a los pasos de reacción individuales descritos anteriormente:

20 a) Uno o más grupos funcionales, por ejemplo, carboxi, hidroxí, amino, o mercapto, pueden necesitar ser protegidos en los materiales de partida a través de grupos protectores. Los grupos protectores empleados pueden ya estar presentes en precursores y deben proteger a los grupos funcionales contra reacciones  
25 secundarias no deseada, tales como acilaciones, éterificaciones,

ésterificaciones, oxidaciones, solvolisis, y reacciones similares. Es una característica de los grupos protectores que por si mismos fácilmente conduzcan, es decir, sin reacciones secundarias no deseadas, a la remoción, típicamente a través de solvolisis, reducción, o fotolisis, o también a través de actividad enzimática, por ejemplo, bajo condiciones análogas a las condiciones fisiológicas, y que no estén presentes en los productos finales. El especialista sabe, o fácilmente puede establecer que grupos protectores son adecuados con las reacciones mencionadas anteriormente y más adelante. La protección de dichos grupos funcionales a través de grupos protectores, los grupos protectores por si mismos, y sus reacciones de remoción se describen en, por ejemplo trabajos de referencia estándares, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York 1981 , in "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981 , in "Methoden der organischen Chemie" (Methods of organic chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H.-D. Jakubke and H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, peptides, proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, and in Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of carbohydrates: monosaccharides and derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart

1974.

b) Se pueden producir sales de adición de ácido a partir de las bases libres en una forma conocida, y viceversa. Alternativamente, se pueden utilizar materiales de partida ópticamente puros. Las sales  
5 de adición de ácido adecuadas para utilizarse de acuerdo con la presente invención incluyen, por ejemplo, el clorhidrato.

c) Se pueden separar las mezclas estereoisoméricas, por ejemplo, mezclas de diaestereómeros, a sus isómeros correspondientes en una forma conocida per se a través de métodos  
10 de separación adecuados. Las mezclas diaestereoméricas, por ejemplo, pueden ser separadas en sus diastereómeros individuales a través de procedimientos de cristalización fraccionada, cromatografía, distribución de solvente, y procedimientos similares. Esta separación puede presentarse ya sea al nivel de un compuesto  
15 de partida o en un compuesto de la misma fórmula I. Los enantiómeros pueden ser separados a través de la formación de sales diaestereoméricas, por ejemplo, a través de la formación de sal con un ácido quiral enantiomérico puro, o través de cromatografía, por ejemplo a través de HPLC, utilizando sustratos cromatográficos  
20 con ligandos quirales. En forma alternativa, se pueden utilizar materiales de partida ópticamente puros.

d) Los diluyentes adecuados para realizar lo anteriormente descrito son especialmente solventes orgánicos inertes. Estos incluyen, en particular, hidrocarburos alifáticos, alicíclico o  
25 aromáticos, opcionalmente halogenados, tales como, por ejemplo,

benzina, benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorobenceno, éter de petróleo, hexano, ciclohexano, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropilo, dioxano, tetrahidrofurano o éter dimetílico de glicol etilénico o éter dietílico de glicol etilénico; cetonas, tales como acetona, butanona o metil isobutilcetona; nitrilos, tales como acetonitrilo, propionitrilo o butironitrilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-formanilida, N-metil-pirrolidona o triamida hexametilfosfórica; ésteres, tales como acetato de metilo o acetato de etilo, sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo, alcoholes, tales como metanol, etanol, n-o l-propanol, éter monometílico de glicoletilénico, éter monometílico de glicoletilénico, éter monometílico de glicol dietilénico, éter monoetilico de glicol dietilénico. Además, se pueden emplear mezclas de diluyentes. Dependiendo de los materiales de partida, condiciones de reacción y auxiliares, puede ser adecuada el agua o agua que contiene diluyentes. También es posible utilizar un material de partida como diluyente, simultáneamente.

e) Las temperaturas de reacción pueden ser variadas dentro de una escala relativamente amplia. En general, los procedimientos se realizan a temperaturas de entre 0°C y 150°C, de preferencia de entre 10°C y 120°C. Las reacciones de desprotonación pueden ser variadas dentro de una escala relativamente amplia. En general, los procedimientos se realizan a temperaturas de entre -150°C y +50°C, preferiblemente de entre -75°C y 0°C.

f) Las reacciones generalmente se realizan bajo presión atmosférica. Sin embargo, también es posible realizar los procedimientos de acuerdo con la invención bajo presión elevada o reducida, en general de entre 0.1 barías y 10 barías.

5 g) Los materiales de partida generalmente son empleados en cantidades aproximadamente equimolares. Sin embargo, también es posible utilizar un exceso relativamente grande de uno de los componentes. La reacción generalmente se realiza en un diluyente adecuado en presencia de un auxillar de reacción, y la mezcla de  
10 reacción en general se agita a la temperatura requerida durante un número de horas.

h) El procesamiento de las mezclas de reacción de acuerdo con los procedimientos anteriores y la purificación de los compuestos así obtenidos se pueden realizar de acuerdo con procedimientos  
15 conocidos (cf. Los ejemplos de preparación).

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, de aquí en adelante denominados como agentes de la invención, exhiben propiedades farmacológicas valiosas, y por lo tanto, son útiles como  
20 farmacéuticos. Los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, de aquí en adelante denominados como compuestos de la invención, exhiben propiedades farmacológicas valiosas cuando se probaron en animales e in vitro, y, por lo tanto, son útiles como farmacéuticos.

25 De esta manera, los compuestos de la invención se encuentra

que son ligandos colinérgicos de nAChR. Además, los compuestos preferidos de la invención muestran actividad selectiva de  $\alpha 7$ -nAChR. Los compuestos de la presente invención en particular pueden encontrarse que son agonistas, agonistas parciales, antagonistas o  
5 moduladores aloestéricos del receptor.

Debido a sus perfiles farmacológicos, los compuestos de la invención se anticipa que son útiles para el tratamiento de enfermedades o condiciones como enfermedades relacionadas con el sistema nervioso central, enfermedades relacionadas con el sistema  
10 nervioso periférico, enfermedades relacionadas con inflamación, dolor y síntomas de retiro causados por el abuso de una sustancia química, enfermedades o trastornos relacionados con el sistema nervioso central que incluyen trastornos en general de ansiedad, trastornos cognoscitivos, déficit de aprendizaje y de memoria y  
15 malos funcionamientos, enfermedad de Alzheimer, ADHD, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, ALS, trastornos priónicos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Creutzfeld-Jacob y enfermedad de kuru, síndrome de Gilles de la Tourette, psicosis, depresión y trastornos depresivos, manía,  
20 depresión maniaca, esquizofrenia, los déficit cognoscitivos en esquizofrenia, trastornos compulsivos obsesivos, trastornos de pánico, trastornos del comer, narcolepsia, nocicepción, demencia por SIDA, demencia senil, disfunciones cognoscitivas moderadas relacionadas con la edad, autismo, dislexia, discinesia tardía,  
25 epilepsia, y trastornos de convulsión, trastornos de tensión post-

traumáticos, anorexia pasajera, pseudo-demencia, síndrome pre-menstrual, síndrome tardío de la fase lútea, síndrome de fatiga crónica y mareos. Además, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos endocrinos, tales como

5 tirotoxicosis, feocromocitoma, hipertensión y arritmias, así como angina de pecho, hiperclinesia, eyaculación prematura y dificultad eréctil. Aún más, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos inflamatorios (Wang et al., Nature 2003, 421 ,384), trastornos o condiciones incluyendo trastornos

10 inflamatorios de la piel, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerativa y diarrea. Los compuestos de la invención además pueden ser útiles para el tratamiento de síntomas de retiro causados por el término del uso de sustancias adictivas, tales como el tabaco, nicotina, opioides,

15 benzodiacepina y alcohol. Finalmente, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de dolor, por ejemplo, causado por migraña, dolor después de operaciones, dolor de extremidades o dolor asociado con cáncer. El dolor puede comprender dolor inflamatorio o neuropático, dolor central, dolor de

20 cabeza crónico, dolor relacionado con neuropatía diabética, con neuralgia post-terapéutica o con daño de los nervios periféricos.

Además, los trastornos oculares degenerativos que pueden ser tratados incluyen enfermedades oculares, las cuales directa o indirectamente pueden involucrar la degeneración de células

25 retinales, incluyendo retinopatías isquémicas en general, neuropatía

óptica isquémica anterior, todas las formas de neuritis óptica, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), en sus formas secas (AMD seca), y formas húmedas (AMD húmedas), retinopatía diabética, edema macular cistoide (CME), separación retinal, retinitis pigmentosa, enfermedad de Stargardt, degeneración retinal vetiliforme de Best, amaurosis congénita de Leber y otras degeneraciones retinales hereditarias, miopía patológica, retinopatía de prematuros y neuropatía óptica hereditaria de Leber.

En otro aspecto, los compuestos de la invención se utilizan como agentes de diagnóstico y/o ligandos de PET, por ejemplo, para la identificación y localización de receptores de nicotina en varios tejidos. Los agentes marcados apropiadamente con isótopo de la invención exhiben propiedades valiosas como agentes de marcación isotopológicos, agentes formadores de imágenes y/o biomarcadores, de aquí en adelante "marcadores", para la marcación selectiva de nAChR. Más particularmente los agentes de la invención son útiles como marcadores para marcar a los receptores alfa7 nAChR in vivo o in vitro. En particular, los compuestos de la invención que están apropiada e isotópicamente marcados, son útiles como marcadores de PET. Dichos marcadores de PET son marcados con uno o más átomos seleccionados del grupo que consiste de  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ .

Los agentes de la invención, por lo tanto, son útiles, por ejemplo, para determinar los niveles de ocupación de receptor de un fármaco que actúa en nAChR, o propósitos de diagnóstico para enfermedades que resultan de un desequilibrio o mal funcionamiento

de nAChR, y para verificar la efectividad de las farmacoterapias de tales enfermedades.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona un agente de la invención para utilizarse como un marcado para la  
5 formación de neuroimágenes.

En un aspecto más, la presente invención proporciona una composición para marcar estructuras del cerebro y del sistema nervioso periférico que involucran nAChR *in vivo* e *in vitro*, que comprende un agente de la invención.

10 En un aspecto más, la presente invención proporciona un método para marcar estructuras del cerebro y del sistema nervioso periférico que involucran nAChR *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto el tejido del cerebro con un agente de la invención.

15 El método de la invención puede comprender un paso adicional dirigido a determinar si el agente de la invención marco la estructura objetivo. Dicho paso adicional puede ser efectuado observando la estructura objetivo, utilizando tomografía de emisión de positrón (PET) o tomografía computada de emisión de fotón (SPECT), o  
20 cualquier dispositivo que permita la detección de radiaciones radioactivas.

En particular, los agentes de la invención son agonistas del receptor de acetilcolina nicotínicos  $\alpha 7$  (nAChR).

En ensayos funcionales, los agentes de la invención presentan  
25 alta afinidad al receptor  $\alpha 7$  nAChR como se muestra en las

**siguientes pruebas:**

a) Un ensayo funcional para afinidad en el  $\alpha 7$  nAChR se realizó con una línea de célula pituitaria de rata expresando establemente el receptor  $\alpha 7$  nAChR. En resumen, se cosecharon células GH3  
5 recombinantemente expresando el receptor nAChR  $\alpha 7$ , durante 72 horas antes del experimento en placas oscuras de 96 cavidades, y se incubaron a 37°C en una atmósfera húmeda (5% CO<sub>2</sub>/95% aire). En el día del experimento, el medio fue removido golpeando las placas y se reemplazo con 100  $\mu$ l de un medio de crecimiento conteniendo  
10 colorante sensible a calcio fluorescente a f, en presencia de 2.5 mM de probenidol (Sigma). Las células se incubaron a 37°C en una atmósfera húmeda (5% CO<sub>2</sub>/95% aire) durante 1 hora. Las placas se golpearon un poco para remover el exceso de Fluo-4, se lavaron dos veces con una solución de sal regulada en su pH de HEPES (en mM:  
15 NaCl 130, KCl 5.4, CaCl<sub>2</sub> 2, MgSO<sub>4</sub> 0.8, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.9, glucosa 25, HEPES 20, pH 7.4; HBS) y se volvió a llenar con 100  $\mu$ l de HBS conteniendo antagonistas cuando fue apropiado. La incubación en presencia del antagonista duro de entre 3 y 5 minutos. Después, las placas se colocaron en un lector de placa de formación de imágenes  
20 y se registró la señal de fluorescencia. En este ensayo, los compuestos de la invención exhibieron valores de pEC<sub>50</sub> de entre 5 a aproximadamente 9. Se prefieren los agonistas parciales y potentes en esta prueba.

b) Para determinar la actividad antagonista de los compuestos  
25 de la invención en el receptor nAChR  $\alpha 4\beta 2$  neuronal humano, se

realizó un ensayo funcional similar utilizando una línea de célula epitelial humana establemente expresando el subtipo  $\alpha 4\beta 2$  humano (Micheltore et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (2002) 366, 235) En este ensayo, los compuestos preferidos de la invención  
5 mostraron selectividad para los subtipos del receptor  $\alpha 7$  nAChR.

c) Para determinar la actividad antagonista de los compuestos de la invención en el "subtipo gangliónico" ( $\alpha 3\beta 4$ ), el tipo de músculo del receptor nicotínico ( $\alpha 1\beta 1\gamma\delta$ ) y el receptor 5-HT<sub>3</sub>, se realizaron pruebas funcionales similares como ya las descritas de acuerdo con  
10 a) con una línea de célula epitelial human establemente expresando el subtipo gangliónico humano, una línea de célula que expresa endógenamente el tipo de músculo humano de receptores nicotínicos o una línea de célula que expresa endógenamente al receptor 5-HT<sub>3</sub> de murino (Micheltore et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch.  
15 Pharmacol. (2002) 366, 235. Los compuestos que presentan poca o ninguna actividad sobre el receptor  $\alpha 3\beta 4$  nAChR, el subtipo de músculo de receptor nicotínico así como el receptor de 5-HT<sub>3</sub> son especialmente preferidos.

En el modelo de ratones que muestran déficit de compuerta  
20 sensorial (ratones DBA/2) descrito por S. Leonard et al. en Schizophrenia Bulletin 22, 431-445 (1996), los compuestos de la invención inducen una compuerta sensorial importante a concentraciones de aproximadamente 10 a aproximadamente 40  $\mu$ M.

Los compuestos de la invención pueden mostrar que  
25 incrementan la atención en una prueba de atención para roedores

(Robbins, J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. (2001) 13, 326-35), principalmente la prueba de tiempo de reacción en serie de 5 elecciones (5-CSRTT). En esta prueba, la rata debe observar una pared que contiene 5 agujeros. Cuando una luz aparece en uno de ellos, la rata debe responder con un golpe de nariz en el agujero  
5 correcto en 5 segundos, con el fin de recibir una pella de alimento como recompensa, suministrada a un alimentador en la pared opuesta.

Los compuestos de la invención también pueden mostrar  
10 efectos mejoradores de aprendizaje/memoria en la prueba de reconocimiento social en ratones y ratas (Ennaceur and Delacour, Behav. Brain Res. (1988) 31, 47- 59).

Los compuestos de la invención, por lo tanto, son útiles para la prevención y el tratamiento (incluyendo mitigación y prevención) de  
15 varios trastornos, especialmente aquellos mencionados antes. La utilidad de los agonistas de  $\alpha 7$  nAChR en neurodegeneración está documentada en la literatura, por ejemplo, por Wang et al., J. Biol. Chem. 275, 5626-5632 (2000).

Para el tratamiento de los trastornos anteriores y otros más, la  
20 dosis apropiada de un compuesto (ingrediente activo) de la invención, por supuesto, variará dependiendo de, por ejemplo, el huésped, el modo de administración y la naturaleza y severidad de la condición que esta siendo tratada, así como la potencia relativa del agente particular de la invención empleado. Por ejemplo, la cantidad  
25 del agente activo requerido puede ser determinada con base en

técnicas conocidas in vitro e in vivo, determinando que tanto una concentración de agente activo particular en el plasma de la sangre debe permanecer a un nivel aceptable para un efecto terapéutico. En general, se pueden obtener resultados satisfactorios en animales a 5 dosis diarias de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 30.0 mg/kg p.o. En seres humanos, una dosis diaria indicada está en la escala de aproximadamente 0.7 a aproximadamente 1400 mg/diario p.o., por ejemplo, de aproximadamente 50 a 200 mg (un hombre de 70 kg), convenientemente administrada en una sola dosis o en dosis 10 divididas de hasta 4 por día o en una forma de liberación sostenida. Las formas de dosis orales por consiguiente convenientemente comprenden de aproximadamente 1.75 ó 2.0 a aproximadamente 700 ó 1400 mg de un compuesto de la invención mezclado con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable y apropiado para 15 lo mismo.

Las composiciones farmacéuticas contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 99.9%, de preferencia de aproximadamente 20% a aproximadamente 60%, de los ingredientes activos.

20 Ejemplos de composiciones que comprenden un compuesto de la invención incluyen, por ejemplo, una dispersión sólida, una solución acuosa, por ejemplo conteniendo un agente insolubilizante, una microemulsión y una suspensión de, por ejemplo, una sal de un compuesto de la fórmula I o un compuesto libre de la fórmula I en la 25 escala de 0.1 a 1%, por ejemplo 0.5%. La composición puede ser

regulada en su pH, a un pH en la escala de, por ejemplo, 3.5 a 9.5, por ejemplo un pH de 4.5, a través de un regulador de pH adecuado.

Los compuestos de la invención también son comercialmente útiles como químicos de investigación.

5        Para usarse de acuerdo con la invención, un compuesto de la fórmula I y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede administrar como único agente activo o en combinación con uno o más de otros agentes activos de la fórmula I y/o un sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o en especial otros agentes  
10    activos comúnmente empleados, en especial para el tratamiento de los trastornos mencionados aquí y otros trastornos más, en una forma de costumbre, por ejemplo, oralmente, por ejemplo en la forma de tabletas, cápsulas, o como una aspersión nasal, o parenteralmente, por ejemplo, en la forma de soluciones o  
15    suspensiones de inyección. Dichos otros agentes activos empleados en tales combinaciones de preferencia se seleccionan del grupo que consiste de benzodiazepinas, inhibidores de reabsorción de serotonina selectivos (SSRIs), inhibidores de reabsorción de serotonina y norepinefrina selectivos (SNRIs), antipsicóticos  
20    convencionales, antipsicóticos atípicos, buspirona, carbamacepina, oxcarbazepina, gabapentina y pregabalina.

Un SSRI adecuado para la presente invención especialmente se selecciona de fluoxetina, fuvoxamina, sertralina, paroxetina, citalopram y escitalopram. Un SNRI adecuado para La presente  
25    invención especialmente se selecciona de venlafaxina y duloxetina.

El término "benzodiacepinas", como se utiliza aquí incluyen, pero no se limita a clonazepam, diazepam y lorazepam. El término "antipsicóticos convencionales" como se utiliza aquí incluye, pero no se limita a haloperidol, flufenazina, tiotixena y flupentixol. El término

5 "antipsicóticos atípicos" como se utiliza aquí, se refiere a clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol.

La buspirona pueden ser administrada en forma libre o como una sal, por ejemplo, como su clorhidrato, por ejemplo en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de Buspar™ o

10 Bespar™. Se pueden preparar y administrar, por ejemplo, como se describe en US 3,717,634. La fluoxetina pueden ser administrada, por ejemplo, en la forma de su clorhidrato como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de Prozac™. Se puede preparar y administrar, por ejemplo, como se describe en CA 2002182. La

15 paroxetina ((3S,4R)-3-[(1,3-benzodioxol-5-iloxi)metil]-4-(4-fluorofenilo)piperidina) pueden ser administrada, por ejemplo, en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de Paxil™. Se puede preparar y administrar, por ejemplo, como se describe en US 3,912,743. La sertralina pueden ser administrada,

20 por ejemplo, en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de Zoloft™. Se puede preparar y administrar, por ejemplo, como se describe en US 4,536,518. La clonazepam puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de Antelepsin™. El diazepam

25 puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se vende,

por ejemplo bajo el nombre comercial de Diazepam Desitin™. El lorazepam puede ser administrado, por ejemplo, en la formen como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de Tavor™. El citalopram puede ser administrado en forma libre o como una sal, por ejemplo, como su bromhidrato, por ejemplo, en la formen como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de Cipramil™. El escitalopram puede ser administrado, por ejemplo, en la formen como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de Cipralex™. Se puede preparar y administrar, por ejemplo, como se describe en AU623144. La venlafaxina pueden ser administrada, por ejemplo, en la formen como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de Trevilor™. La duloxetina pueden ser administrada, por ejemplo, en la formen como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de Cymbalta™. Se puede preparar y administrar por ejemplo, como se describe en CA 1302421. La carbamacepina pueden ser administrada, por ejemplo, en la formen como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de Tegretal™ o Tegretol™. La oxcarbazepina puede ser administrada, por ejemplo, en la formen como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de Trileptal™. La oxcarbazepina es bien conocida de la literatura [ver, por ejemplo, Schuetz H. et al., Xenobiotica (GB), 16(8), 769-778 (1986)]. La gabapentina pueden ser administrada, por ejemplo, en la formen como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de Neurontin™. El haloperidol puede ser administrado, por ejemplo, en la formen como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de

Haloperidol STADA™. La flufenazina puede ser administrada por ejemplo, en la formen de su diclorhidrato como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de Prolixin™. El tlothixeno puede ser administrado, por ejemplo, en la formen como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de Navane™. Se puede preparar, por ejemplo, como se describe en US 3,310,553. El flupentixol puede ser administrado por ejemplo en la formen de su diclorhidrato, por ejemplo en la formen como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de Emergil™ o en la formen de su decanoato, por ejemplo, en la formen como se vende por ejemplo bajo el nombre comercial de Depixol™. Se puede preparar, por ejemplo, como se describe en BP 925,538. El clozaril puede ser administrado, por ejemplo, en la formen como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de Leponex™. Se puede preparar, por ejemplo, como se describe en US 3,539,573. La risperidona puede ser administrada, por ejemplo, en la formen como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de Risperdal™. La olanzapina puede ser administrada, por ejemplo, en la formen como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de Zyprexa™. La quetiapina puede ser administrada, por ejemplo en la formen como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de Seroquel™. La ziprasidona puede ser administrada, por ejemplo en la formen como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de Geodon™. Se puede preparar, por ejemplo, como se describe en GB 281,309. El aripiprazol puede ser administrado, por ejemplo en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de

**Abilify™. Se puede preparar, por ejemplo, como se describe en US 5,006,528.**

**La estructura de los ingredientes activos identificados por número de código, nombres genéricos o nombres comerciales, puede ser tomada de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo IMS World Publications). El contenido correspondiente de las mismas se incorpora aquí por referencia. Cualquier experto en la técnica está totalmente habilitado para identificar los ingredientes activos y, con base en estas referencias, así mismo habilitado para fabricar y probar las indicaciones farmacéuticas y propiedades en modelos de prueba estándares, tanto in vivo como in vitro.**

**En el caso de una combinación, las composiciones farmacéuticas para administración separada de los patrones y/o aquellas para administración en una combinación fija, es decir, una composición galénica individual que comprende por lo menos dos patrones de combinación, de acuerdo con la invención, se pueden preparar en una manera conocida per se y son aquellas adecuadas para administración enteral, tal como oral o rectal, y administración parenteral a mamíferos, incluyendo el hombre, que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un patrón de combinación farmacológicamente activo solo o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, en especial adecuados para aplicación enteral o parenteral. Cuando los patrones de combinación empleados se aplican en la forma como se vende**

como fármacos individuales, su dosis y modo de administración puede presentarse de acuerdo con la información provista en el instructivo del paquete del fármaco vendido respectivo con el fin de dar como resultado el efecto benéfico descrito aquí, si no se  
5 menciona en otro lado.

Las preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquellas en formas de dosis unitaria, tales como tabletas cubiertas con azúcar, tabletas, cápsulas o supositorios, y además  
10 ampollas. Si no se indica otra cosa, estas se preparan en una forma conocida per se, por ejemplo, a través de procedimientos convencionales de mezclado, granulación, recubrimiento con azúcar, disolución o liofilización. Se apreciará que el contenido unitario de un patrón de combinación contenido en una dosis individual de cada  
15 forma de dosis no necesita por sí mismo constituir una cantidad efectiva, ya que la cantidad efectiva necesaria más bien puede reemplazarse con una unidad de dosis individual y también puede ser alcanzada a través de la administración de dos o más unidades de dosis.

20 En particular, una cantidad terapéuticamente efectiva de cada uno de los patrones de combinación puede ser administrada simultánea o secuencialmente y en cualquier orden, y los componentes pueden ser administrados en forma separada (por ejemplo, secuencialmente después de períodos fijos o variables de tiempo), o como una  
25 combinación fija. Por ejemplo, el método de tratamiento (Incluyendo

mitigación) de un trastorno de acuerdo con la invención puede comprender (i) la administración del patrón de combinación (a) (un compuesto de la presente invención) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y (ii) la administración de un patrón de combinación (b) (por ejemplo un compuesto diferente de la presente invención o un ingrediente activo de una fórmula diferente) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, simultánea o secuencialmente o en cualquier orden, en cantidades conjunta y terapéuticamente efectivas, de preferencia en cantidades sinérgicamente efectivas, por ejemplo, en dosis diarias que corresponden a las cantidades descritas aquí. Los patrones de combinación individuales puede ser administrados en forma separada en diferentes tiempos durante el curso de terapia o concurrentemente en formas de combinación divididas o individuales. Además, el término "administrar" también abarca el uso de un fármaco de un patrón de combinación que se convierte in vivo al patrón de combinación como tal. La presente invención, por lo tanto, se debe entender que abarca todos estos regímenes de tratamiento simultáneo y/o alternante y el término "administrar" debe ser interpretado por consiguiente.

La dosis efectiva de los patrones de combinación empleados puede variar, por ejemplo, dependiendo del compuesto particular o composición farmacéutica empleada, el modo de administración, el trastorno que es tratado, y/o la severidad del trastorno que se va a tratar. De esta manera, el régimen de dosis se selecciona de acuerdo

con una variedad de factores, que incluyen la ruta de administración, metabolismo a través de y la función renal y hepática del paciente. Un médico, clínico o veterinario con experiencia técnica fácilmente puede determinar y prescribir la cantidad efectiva de los ingredientes  
5 activos individuales requeridos para prevenir, mitigar, contrarrestar o detener el trastorno. La precisión óptima para lograr la concentración de los ingredientes activos dentro de la escala que produzca eficacia sin toxicidad, requiere de un régimen a base de la cinética de la disponibilidad de los ingredientes activos a los sitios objetivo.

10 De acuerdo con lo anterior, la presente invención también proporciona: (1) Un compuesto de la fórmula I, y/o una sal del mismo, para utilizarse en el tratamiento de diagnóstico o terapéutico de un mamífero, especialmente un ser humano; en especial para utilizarse como un agonista del receptor alpha-7, por ejemplo, para  
15 utilizarse en el tratamiento (incluyendo mitigación) de cualquiera de uno o más trastornos, en especial de cualquier de uno o más de los trastornos particulares establecidos aquí anteriormente y más adelante.

(2) Una composición farmacéutica que comprenden un  
20 compuesto de la fórmula I, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

(2') Una composición farmacéutica para el tratamiento o prevención de un trastorno en el tratamiento de la en donde la  
25 activación del receptor alpha-7 juega un papel importante o está

involucrada y/o en donde está involucrada la actividad del receptor alpha-7, en especial cualquiera de uno o más de los trastornos mencionados aquí anteriormente o más adelante, que comprende un compuesto de la fórmula I, y/o una sal farmacéuticamente aceptable  
5 del mismo, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

(3) Un método para el tratamiento de un trastorno, especialmente cualquier de uno o más de los trastornos particulares establecidos aquí anteriormente, en un sujeto con la necesidad de dicho tratamiento, que comprenden administrar una cantidad  
10 farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(3') Un método para tratar o prevenir un trastorno en el tratamiento del cual la activación del receptor alpha-7 juega un papel importante o está involucrada y/o en donde la actividad del receptor  
15 alpha-7 está involucrada, que comprende administrar a un mamífero con la necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(4) El uso de un compuesto de la fórmula I, y/o una sal  
20 farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición en el tratamiento del cual la activación del receptor alpha-7 juega un papel importante o está involucrada, y/o en donde la actividad del receptor alpha-7 está involucrada, en especial uno o  
25 más de los trastornos mencionados anteriormente.

(5) Un método como se definió anteriormente que comprende la co-administración, por ejemplo, concomitantemente o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista alpha-7 de la fórmula I, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y  
5 un segundo compuesto farmacéuticamente activo y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dicho segundo compuesto farmacéuticamente activo y/o la sal del mismo siendo especialmente para utilizarse en el tratamiento de cualquiera de uno o más de los trastornos mencionados aquí anteriormente o más adelante.

10 (6) Una combinación que comprenden a cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista alpha-7 de la fórmula I, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un segundo compuesto farmacéuticamente activo y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dichos segundo compuesto farmacéuticamente  
15 activo siendo especialmente para utilizarse en el tratamiento de cualquiera de uno o más de los trastornos particulares establecidos aquí anteriormente.

(7) Un producto obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, caracterizado porque (+)-trans-2-metil-1-aza-  
20 biciclo[2.2.2]octan-3-ol se utiliza como material de partida e Y representa pirimidinilo o piridazinilo.

(7') Un producto obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, caracterizado porque (-)-trans-2-metil-1-aza-  
bicyclo[2.2.2]octan-3-ol se utiliza como material de partida e Y  
25 representa piridinilo.

Los ejemplos que siguen sirven para ilustrar la invención sin limitar su alcance.

Se utilizan las siguientes abreviaturas:

AcOEt acetato de etilo

5      aq. Acuoso

DEAD dietilazodicarboxilato

DMF dimetilformamida

EtOH etanol

FC cromatografía de vaporización instantánea

10      HV alto vacío

MeOH MeOH

RP-HPLC cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa

rt temperatura ambiente

15      rac. racemato

soln. solución

Las temperaturas se miden en grados Celsius. A menos que se indique otra cosa, las reacciones se realizan a temperatura ambiente. La estructura de los productos finales, intermediarios y materiales de partida se confirmó a través de métodos analíticos  
20      estándares, por ejemplo, microanálisis y características espectroscópicas (por ejemplo MS, IR, NMR).

25

**Ejemplo 1 : Preparación de Rac.-trans-3-[6-(2-Fluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxil]-2-metilo-1-aza-biciclo[2.2.2]octano**

Una solución de rac.-trans-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octan-3-ol (1.3 mmoles) en 5 ml de DMF se trató con hidruro de sodio (60% en aceite mineral; 1.3 mmoles). Después de 1 hora a temperatura ambiente, se agregó una solución de 3-cloro-6-(2-fluoro-4-metil-fenil)-piridazina (1.5 mmoles) en 30 ml de DMF, y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de DMF se extinguió con una solución de NaCl al 10%, se extrajo con cloruro de metileno (2 X 15 ml), seguido por una solución de cloruro de sodio (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad, y el aceite residual se purificó a través de cromatografía de columna de gel de sílice (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH:NH<sub>3</sub>; 95:5:0.1) para proporcionar rac.-trans-3-[6-(2-Fluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxil]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano como un sólido incoloro. MS (ES<sup>+</sup>): m/e=328.4 (MH<sup>+</sup>).

**Ejemplo 2**

Se prepararon los siguientes compuestos en una forma similar utilizando los materiales de partida apropiados:

Rac.-trans-2-Metilo-3-(6-fenil-piridazin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=296.4 (MH<sup>+</sup>)

**Ejemplo 3**

Se prepararon los siguientes compuestos de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, utilizando materiales de partida apropiados:

5    3a) (2S,3R)-3-[6-(2-Fluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-azabicyclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=328.4 (MH<sup>+</sup>)

3b) (2R,3S)-3-[6-(2-Fluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-azabicyclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=328.4 (MH<sup>+</sup>)

10

3c) (2RS,3RS)-3-[6-(2-Fluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-azabicyclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=328.4 (MH<sup>+</sup>)

3d) (2SR,3RS)-2-Metil-3-(6-fenil-piridazin-3-iloxi)-1-aza-

15    bicyclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=296.4 (MH<sup>+</sup>)

3e) (2SR,3RS)-2-Metil-3-[6-(5-metil-tiofen-2-il)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=316 (MH<sup>+</sup>); p.f. 148-150°C,

20    3f) (2S,3R)-2-Metil-3-[6-(5-metil-tiofen-2-il)-piridazin-3-iloxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octano

3g) (2R,3S)-2-Metil-3-[6-(5-metil-tiofen-2-il)-piridazin-3-iloxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octano

25

**3h) (2SR,3RS)-3-[5-(1H-Indol-5-yl)-piridin-2-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=334.4 (MH<sup>+</sup>)**

**3i) (+)-3-[5-(1H-Indol-5-yl)-piridin-2-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo  
5 [2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=334.4 (MH<sup>+</sup>), [4<sub>0</sub>(25)=+ 210 (c=1, MeOH)**

**3j) (-)-3-[5-(1H-Indol-5-yl)-piridin-2-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo  
10 [2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=334.4 (MH<sup>+</sup>), [α]<sub>D</sub>(25)=-150 (c=1, MeOH)**

**3k) (2SR,3RS)-3-[6-(1H-Indol-5-yl)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=335 (MH<sup>+</sup>), p.f. 210-213°C, cromatografía quiral: [columna: Chiralpak AD, 250-4.6 mm, 10 pm;  
15 Eluyente: hexano/EtOH 60:40 + 0.1% TFA; Flujo: 1.0 ml/min.; detector: UV 254nm], pico 1: 5.533 min., pico 2: 9.258 min**

**3l) (2S,3R)-3-[6-(1H-Indol-5-yl)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano  
20**

**3m) (2R,3S)-3-[6-(1H-Indol-5-yl)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano**

**3n) (2SR,3RS)-3-[5-(1H-Indol-5-yl)-pirimidin-2-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=335 (MH<sup>+</sup>), p.f.: 219-222°C  
25**

- 3o) (2S,3R)-3-[5-(1H-Indol-5-il)-pirimidin-2-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=335(MH<sup>+</sup>)**
- 3p) (2R,3S)-3-[5-(1H-Indol-5-il)-pirimidin-2-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano**
- 5**
- 3q) (2SR,3RS)-3-[6-(2,3-Dimetil-1H-Indol-5-il)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-azabiciclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=363 (MH<sup>+</sup>)**
- 10**
- 3r) (2SR,3RS)-3-[5-(1H-Indol-5-il)-pirimidin-2-iloxi]-2-metil-1-azabiciclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=335.4 (MH<sup>+</sup>)**
- 3s) (2SR,3RS)-3-[6-(2,5-Difluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-azabiciclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=346 (MH<sup>+</sup>)**
- 15**
- 3t) (2SR,3RS)-2-Metil-3-(6-p-tolil-piridazin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=310 (MH<sup>+</sup>)**
- 3u) (2SR,3RS)-2-Metil-3-(6-m-tolil-piridazin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=310 (MH<sup>+</sup>)**
- 20**
- 3v) (2SR,3RS)-2-Metil-3-(6-p-tolil-piridin-3-iloxi)-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=309 (MH<sup>+</sup>)**
- 25**
- 3w) (2SR,3RS)-2-Metil-3-[6-(3-nitro-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-aza-**

biciclo[2.2.2]octano, MS (ES): m/e=341 (MH<sup>+</sup>)

3x) (2SR,3RS)-N-{3-[6-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-iloxi)-piridazin-3-il]-fenil}acetamida, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=353 (MH<sup>+</sup>)

5

3y) (2SR,3RS)-3-[6-(5-Etil-2-fluoro-fenil)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=342 (MH<sup>+</sup>)

3z) (2SR,3RS)-3-(6-Benzo[1,3]dioxol-5-il-piridazin-3-iloxi)-2-metil-1-  
10 azabicyclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=340 (MH<sup>+</sup>)

3aa) (2SR,3RS)-3-[6-(3-Metoxi-fenil)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=326 (MH<sup>+</sup>)

15 3ab) (2SR,3RS)-3-[6-(2-Cloro-4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-azabicyclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=344 (MH<sup>+</sup>)

3ac) (2SR,3RS)-N-{4-[6-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-iloxi)-piridazin-3-il]-fenil}-acetamida, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=353 (MH<sup>+</sup>)

20

3ad) (2SR,3RS)-2-Metil-3-[6-(1-metil-1H-indol-5-il)-piridazin-3-iloxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=349 (MH<sup>+</sup>)

3ae) (2SR,3RS)-3-[6-(2-Fluoro-5-metoxi-4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=358 (MH<sup>+</sup>)  
25

- 3af) (2SR,3RS)-3-[5-(3,5-Dimetil-fenil)-piridin-2-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=323.2 (MH<sup>+</sup>)**
- 3ag) (2SR,3RS)-3-[5-(3,4-Difluoro-fenil)-piridin-2-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=331.1 (MH<sup>+</sup>)**
- 5 3ah) (2SR,3RS)-3-[6-(3,4-Dimetil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-azabicyclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=324 (MH<sup>+</sup>)**
- 10 3ai) (2SR,3RS)-3-[6-(2-Fluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-azabicyclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=328.4 (MH)**
- 3aj) (2SR,3RS)-3-[6-(4-Fluoro-fenil)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=314 (MH<sup>+</sup>)**
- 15 3ak) (2SR,3RS)-2-Metil-3-[6-(3-trifluorometoxi-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=380 (MH<sup>+</sup>)**
- 2al) (2SR,3RS)-3-[6-(4-Etil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=324 (MH<sup>+</sup>)**
- 20 3am) (2SR,3RS)-3-[6-(3,4-Dimetoxi-fenil)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=356 (MH<sup>+</sup>)**
- 25 3an) (2SR,3RS)-2-Metil-3-(5-fenil-piridin-2-iloxi)-1-aza-**

biciclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=295.5 (MH<sup>+</sup>)

3ao) (2SR,3RS)-3-[6-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-azabicyclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=328 (MH<sup>+</sup>)

5

3ap) (2SR,3RS)-(2RS,3RS)-2-Metil-3-(6-p-tolil-piridin-3-iloxi)-1-azabicyclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=309 (MH<sup>+</sup>)

3aq) (2SR,3RS)-3-[6-(2,5-Dimetoxi-fenil)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-  
10 aza-biciclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=356 (MH<sup>+</sup>)

3ar) (2SR,3RS)-2-Metil-3-(5-fenil-[1,3,4]tiadiazol-2-iloxi)-1-azabicyclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=302 (MH<sup>+</sup>)

15 3as) (2SR,3RS)-3-[6-(3-Cloro-fenil)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-azabicyclo[2.2.2]octano, MS (ES): m/e=330 (MH<sup>+</sup>)

3at) (2SR,3RS)-3-[5-(2-Fluoro-4-metil-fenil)-pirimidin-2-iloxi]-2-metil-1-azabicyclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=328 (MH<sup>+</sup>)

20

3au) (2RS,3RS)-3-[6-(4-Etil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-azabicyclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=324 (MH<sup>+</sup>)

3av) (2RS,3RS)-3-[6-(2,5-Difluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-2-  
25 metil-1-azabicyclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=346 (MH<sup>+</sup>)

- 3aw) (2SR,3RS)-2-Metil-3-[6-(3-trifluorometil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-1-azabicciclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=364 (MH<sup>+</sup>)**
- 3ax) (2RS,3RS)-2-Metil-3-(6-p-tolil-piridazin-3-iloxi)-1-aza-bicciclo**  
**5 [2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=310 (MH<sup>+</sup>)**
- 3ay) (2SR,3RS)-2-Metil-3-(5-m-tolil-piridin-2-iloxi)-1-aza-bicciclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=309.1 (MH<sup>+</sup>)**
- 10 3az) (2SR, 3RS)-3-(5-Furan-3-il-piridin-2-iloxi)-2-metil-1-aza-bicciclo [2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=285.1 (MH<sup>+</sup>)**
- 3ba) (2SR,3RS)-3-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-piridin-2-iloxi)-2-metil-1-azabicciclo[2.2.2]octano, MS (ES): m/e=339.1 (MH<sup>+</sup>)**  
**15**
- 3bb) (2SR,3RS)-2-Metil-3-(5-p-tolil-piridin-2-iloxi)-1-aza-bicciclo [2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=309.2 (MH<sup>+</sup>)**
- 3bc) (2SR,3RS)-3-[5-(1H-Indol-6-il)-piridin-2-iloxi]-2-metil-1-aza-bicciclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=334.2 (MH<sup>+</sup>)**  
**20**
- 3bd) (2SR,3RS)-3-[6-(6-Metoxi-piridin-3-il)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-azabicciclo[2.2.2]octano, MS (ES): m/e=327 (MH<sup>+</sup>)**
- 25 3be) (2SR,3RS)-2-Metil-3-[6-(2-metil-benzotiazol-5-il)-piridazin-3-**

iloxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=367.4 (MH<sup>+</sup>)

3bg) (2SR,3RS)-3-[6-(3,4-Dicloro-fenil)-piridazln-3-iloxi]-2-metil-1-azabicyclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=364 (MH<sup>+</sup>)

5

3bh) (2SR,3RS)-3-[5-(2-Fluoro-fenil)-pirimidln-2-iloxi]-2-metil-1-azabicyclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=314 (MH<sup>+</sup>)

3bi) (2RS,3RS)-2-Metil-3-(5-fenil-[1,3,4]tiazol-2-iloxi)-1-azabicyclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=302 (MH<sup>+</sup>)

10

3bj) (2SR,3RS)-2-Metil-3-[5-(1-metil-1H-Indol-5-il)-piridin-2-iloxi]-1-aza-bicyclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=348.2 (MH<sup>+</sup>)

15 3bk) (2SR,3RS)-3-[5-(2-Fluoro-fenil)-piridin-2-iloxi]-2-metil-1-azabicyclo[2.2.2]octano, MS (ES): m/e=313.1 (MH<sup>+</sup>)

3bl) (2SR,3RS)-3-[6-(3-Cloro-fenil)-piridazln-3-iloxi]-2-metil-1-azabicyclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=330 (MH<sup>+</sup>)

20

3bm) (2SR,3RS)-2-Metil-3-(5-fenil-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=296 (MH<sup>+</sup>)

3bn) (2SR,3RS)-2-Metil-3-(5-p-tolil-pirimidin-2-iloxi)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=310 (MH<sup>+</sup>)

25

- 3bo) (2RS,3RS)-3-[6-(5-Etil-2-fluoro-fenil)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-azabicciclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=342 (MH<sup>+</sup>)**
- 3bp) (2RS,3RS)-3-[6-(2-Fluoro-5-metoxi-4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-bicciclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=358 (MH<sup>+</sup>)**
- 3bq) (2SR,3RS)-3-[5-(2,3-Dimetil-1H-Indol-6-il)-piridin-2-iloxi]-2-metil-1-azabicciclo[2.2.2]octano, MS (ES): m/e=362.1 (MH<sup>+</sup>)**
- 10 3br) (2RS,3RS)-3-[6-(3-Fluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-azabicciclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=328 (MH<sup>+</sup>)**
- 3bs) (2SR,3RS)-3-[6-(2,3-Difluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-aza bicciclo[2.2.2]octano, MS (ES): m/e=346 (MH<sup>+</sup>)**
- 15 3bt) (2SR,3RS)-3-[5-(4-Metoxi-fenil)-piridin-2-iloxi]-2-metil-1-aza-bicciclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=325.2 (MH<sup>+</sup>)**
- 3bu) (2SR,3RS)-3-[5-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-piridin-2-iloxi]-2-metil-1-azabicciclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=375.4 (MH<sup>+</sup>)**
- 20 3bv) (2RS,3RS)-3-[6-(3,4-Dicloro-fenil)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-aza-bicciclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=364 (MH<sup>+</sup>)**
- 25 3bw) (2SR,3RS)-3-(5-Bifenil-4-il-piridin-2-iloxi)-2-metil-1-aza-bicciclo**

[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=371.1 (MH<sup>+</sup>)

3bx) (2SR,3RS)-2-Metil-3-[6-(3-trifluorometil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-  
1-azabicciclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=364 (MH<sup>+</sup>)

5

3by) (2SR,3RS)-3-[5-(2,5-Difluoro-4-metil-fenil)-piridin-2-iloxi]-2-  
metil-1-azabicciclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=345.2 (MH<sup>+</sup>)

3bz) (2SR,3RS)-3-(5-Benzo[1,3]dioxol-5-iletinil-piridin-2-iloxi)-2-  
10 metil-1-azabicciclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=363.9 (MH<sup>+</sup>)

3ca) (2SR,3RS)-5-[6-(2-Metil-1-aza-bicciclo[2.2.2]oct-3-iloxi)-piridin-3-  
il]-quinolina, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=346.4 (MH<sup>+</sup>)

15 3cb) (2RS,3RS)-3-[6-(2,3-Difluoro-4-metil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-2-  
metil-1-azabicciclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=346 (MH<sup>+</sup>)

3cc) (2SR,3RS)-3-[5-(2-Fluoro-4-metil-fenil)-piridin-2-iloxi]-2-metil-1-  
azabicciclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=327.3 (MH<sup>+</sup>)

20

3cd) (2RS,3RS)-2-Metil-3-(6-fenil-piridazin-3-iloxi)-1-aza-bicciclo  
[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=296.4 (MH<sup>+</sup>)

3ce) (2RS,3RS)-3-[6-(3,4-Dimetil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-1-  
25 aza-bicciclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=324 (MH<sup>+</sup>)

**3cf) (2RS,3RS)-2-Metil-3-(6-m-tolil-piridazin-3-iloxi)-1-aza-biciclo  
[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=310 (MH<sup>+</sup>)**

**3cg) (2SR,3RS)-3-[6-(4-Metansulfonil-fenil)-piridazin-3-iloxi]-2-metil-  
5 1-azabicciclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=374 (MH<sup>+</sup>)**

**3ch) (2SR,3RS)-3-(6-(2-Metil-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-iloxi)-piridin-  
3-iletinil]-quinolina, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=370.0 (MH<sup>+</sup>)**

**10 3di) (2SR,3RS)-(2RS,3RS)-2-Metil-3-[6-(3-trifluorometoxi-fenil)  
piridazin-3-iloxi]-1-aza-biciclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=380  
(MH<sup>+</sup>)**

**3cj) (2SR,3RS)-3-[5-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-piridin-2-iloxi]-2-  
15 metil-1-azabicciclo[2.2.2]octano, MS (ES<sup>+</sup>): m/e=337.1 (MH<sup>+</sup>)**

**3ck) (2SR,3RS)-3-(5-Iodo-piridin-2-iloxi)-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]  
octano MS (ES<sup>+</sup>): m/e=345.1 (MH<sup>+</sup>)**

**20 3cl) (2SR,3RS)-3-(5-Iodo-piridin-2-iloxi)-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]  
octano**

**3cm) (2SR,3RS)-3-(5-Iodo-piridin-2-iloxi)-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]  
octano**

- 3cn) (2SR,3RS)-3-(5-Benzo[b]tlofen-2-il-piridin-2-iloxi)-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano octano**
- 3co) (2SR,3RS)-3-(5-Benzo[b]tlofen-3-il-piridin-2-iloxi)-2-metil-1-aza-**  
**5 biciclo[2.2.2]octano**
- 3cp) (2SR,3RS)-3-(5-Dibenzotiofen-4-il-piridin-2-iloxi)-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano**
- 10 3cq) (2SR,3RS)-3-(5-Dibenzofuran-4-il-piridin-2-iloxi)-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano**
- 3cr) (2SR,3RS)-2-Metil-3-[5-(1-fenil-1H-Indol-5-il)-piridin-2-iloxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octano**
- 15 3cs) (2SR,3RS)-3-[5-[1-(4-Metoxi-fenil)-1H-Indol-5-il]-piridin-2-iloxi]-2-metil-1-azabicyclo[2.2.2]octano**
- 3ct) (2SR,3RS)-3-[5-(1H-Indol-7-il)-piridin-2-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano**
- 20 3cu) (2SR,3RS)-3-[5-(1H-Indol-4-il)-piridin-2-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano 3cv) (2SR,3RS)-3-[5-(1H-Indol-3-il)-piridin-2-iloxi]-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano**
- 25 3cw) (2SR,3RS)-3-[5-(1-Bencensulfonil-1H-Indol-3-il)-piridin-2-iloxi]-**

**2-metil-1-azabicyclo[2.2.2]octano**

**3cx) (2SR,3RS)-3-[5-(1-Bencensulfonil-1H-indol-2-il)piridin-2-iloxi]-2-metil-1-azabicyclo[2.2.2]octano**

**5**

**3cl) (2SR,3RS)-3-[5-(1H-Indol-2-il)-piridin-2-iloxi]-2-metil-1-azabicyclo[2.2.2]octano**

**3cz) (2SR,3RS)-3-(5-Benzo[b]tiofen-4-il-piridin-2-iloxi)-2-metil-1-azabicyclo[2.2.2]octano**

**10**

**3da) (2SR,3RS)-3-(5-Benzo[b]tiofen-7-il-piridin-2-iloxi)-2-metil-1-azabicyclo[2.2.2]octano**

**3db) (2SR,3RS)-3-(5-Benzo[b]tiofen-6-il-piridin-2-iloxi)-2-metil-1-azabicyclo[2.2.2]octano**

**15**

**3dc) (2SR,3RS)-3-(5-Benzo[b]tiofen-5-il-piridin-2-iloxi)-2-metil-1-azabicyclo[2.2.2]octano**

**3dd) (2SR,3RS)-3-(5-Benzofuran-5-il-piridin-2-iloxi)-2-metil-1-azabicyclo[2.2.2]octano**

**20**

**3de) (2SR,3RS)-3-(5-Benzofuran-6-il-piridin-2-iloxi)-2-metil-1-azabicyclo[2.2.2]octano**

**25**

**3df) (2SR,3RS)-3-(5-Benzofuran-7-il-piridin-2-iloxi)-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano**

**3dg) (2SR,3RS)-3-(5-Benzofuran-4-il-piridin-2-iloxi)-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano**

**5**

**3dh) (2SR,3RS)-3-(5-Benzofuran-2-il-piridin-2-iloxi)-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano**

**3di) (2SR,3RS)-3-(5-Benzofuran-2-il-piridin-2-iloxi)-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octano**

**10**

**3dj) (2SR,3RS)-3-(5-Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-piridin-2-iloxi)-2-metil-1-azabicyclo[2.2.2]octano**

**3dk) (2SR,3RS)-2-Metil-3-[5-(5-metil-tiofen-2-il)-piridin-2-iloxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octano**

**15**

**3dl) (2SR,3RS)-3-[6-(1H-Indol-5-il)-piridin-3-iloxi]-2-metil-1-azabicyclo[2.2.2]octano**

**20**

**3dm) (2SR,3RS)-2-Metil-3-[6-(1-metil-1H-Indol-5-il)-piridin-3-iloxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octano**

**3dn) (2SR,3RS)-3-[6-(1-Benzil-1H-indol-5-il)-piridin-3-iloxi]-2-metil-1-azabicyclo[2.2.2]octano**

**25**

3do) (2SR,3RS)-2-Metil-3-[5-(5-metil-tiofen-2-il)-pirimidin-2-iloxi]-1-azabicyclo[2.2.2]octano

#### **Ejemplo 4: Cápsulas Suaves**

5 A continuación se presenta la preparación de 5000 cápsulas de gelatina suave, cada una comprendiendo como ingrediente activo 0.05 g de uno de los compuestos de la fórmula I mencionados en los ejemplos precedentes:

#### **Composición**

|    |                    |          |
|----|--------------------|----------|
| 10 | Ingrediente activo | 250 g    |
|    | Lauroglicol        | 2 litros |

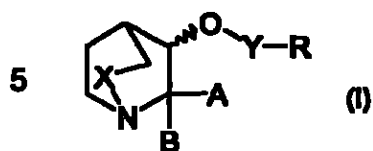
**Procedimiento de Preparación:** El ingrediente activo pulverizado se suspendió en Lauroglykol® (laurato de glicol proplénico, Gattefosse S.A., Saint Priest, Francia) y se molió en un pulverizador húmedo para producir un tamaño de partícula de aproximadamente 1 a 3 µm. Después se introdujeron porciones de 0.419 g de la mezcla en cápsulas de gelatina suave utilizando una máquina llenadora de cápsulas.

20

25

**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto de la fórmula I



en donde

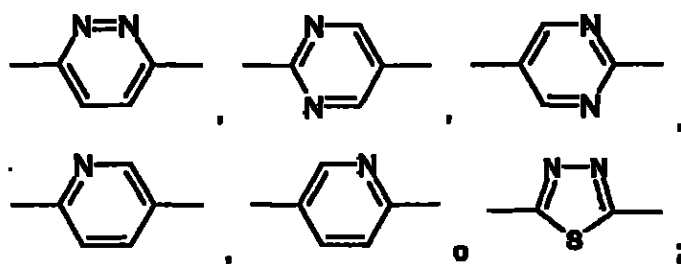
A y B, Independientemente uno del otro, representan hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono siempre que ni A ni B puedan  
10 representar hidrógeno al mismo tiempo, o

A y B junto con el átomo de carbón al cual están unidos, forman un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono; y

X<sup>-</sup> representa CH<sub>2</sub> o un enlace individual;

Y representa un grupo de la fórmula

15



20

en donde el enlace izquierdo está unido al oxígeno y el enlace derecho esta unido al grupo R;

R representa un arilo de 5 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido; un heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono sustituido  
25 o no sustituido, un grupo N(R<sup>1</sup>)(R<sup>5</sup>), o un grupo N(R<sup>2</sup>)(CHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>);

$R^1$  representa hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o  $CF_3$ ;

$R^2$  representa hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o  $CF_3$ ;

5  $R^3$  representa hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o  $CF_3$ ;

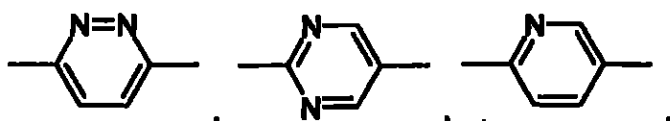
$R^4$  representa un arilo de 5 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido, o un heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido;

10  $R^5$  representa un arilo de 5 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido o un heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono sustituido o no sustituido;

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

2. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la  
15 reivindicación 1, en donde X es  $CH_2$ .

3. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es un grupo de la fórmula:

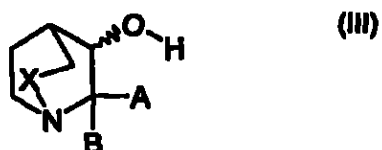


4. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la  
20 fórmula I como se definió en la reivindicación 1, o una sal del mismo, el cual comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:



en donde Y y R son como se definieron en la reivindicación 1 y Z es

un grupo saliente, con un compuesto de la fórmula III:



y recuperar el compuesto así obtenido de la fórmula I en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido.

5            5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma de base libre o forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, para utilizarse como un fármaco.

10           6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, para utilizarse en la prevención y el tratamiento de trastornos psicóticos y neurodegenerativos.

15           7. Una composición farmacéutica que comprenden un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, junto con un vehículo o diluyente farmacéutico.

20           8. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, como un fármaco para la prevención y el tratamiento de trastornos psicóticos y neurodegenerativos.

9. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para la prevención y tratamiento de trastornos  
5 psicóticos y neurodegenerativos.

10. Un método para la prevención y tratamiento trastornos psicóticos y neurodegenerativos, en un sujeto con la necesidad de dicho tratamiento, el cual comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera  
10 de las reivindicaciones 1 a 3, en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, para utilizarse en el  
15 tratamiento o prevención de una enfermedad o condición en donde la activación de  $\alpha 7$  nAChR juega un papel importante o está implicada.

12. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, como un farmacéutico  
20 para el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición en donde la activación de  $\alpha 7$  nAChR juega un papel importante o está implicada.

13. Un método para tratar o prevenir una enfermedad o condición en donde la activación de  $\alpha 7$  nAChR juega un papel  
25 importante o está implicada, en un sujeto con la necesidad de dicho

tratamiento, el cual comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

5           14. Un producto obtenido de acuerdo con el procedimiento de la reivindicación 4, en donde se utiliza (+)-trans-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octan-3-ol como material de partida e Y representa pirimidinilo o piridazinilo.

10           15. Un producto obtenido de acuerdo con el procedimiento de la reivindicación 4, en donde se utiliza (-)-trans-2-metil-1-aza-biciclo[2.2.2]octan-3-ol como material de partida e Y representa piridinilo.

15

20

25

**RESUMEN**

La presente invención se refiere a derivados de 1-aza-bicicloalquilo de la fórmula (I), en donde los sustituyentes son como  
5 se definen en la especificación, a procedimientos para su producción, su uso como farmacéuticos en la prevención y tratamiento de trastornos psicóticos y neurodegenerativos. Los compuestos reclamados actúan como ligandos de receptores de acetilcolina nicotínicos (NACHR).

10

15

20

25

100

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 C07D453/02 C07D487/08 A61K31/439 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                         | Relevant to claim No. |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X          | WO 2004/022556 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; FEUERBACH, DOMINIK; HURTH, KONSTANZ) 18 March 2004 (2004-03-18)<br>the whole document | 1-15                  |
| X          | WO 2004/016608 A (NEUROSEARCH A/S; PETERS, DAN; OLSEN, GUNNAR, M; NIELSEN, ELSEBET, OEST) 26 February 2004 (2004-02-26)<br>claims 1,10     | 1-15                  |
| E          | WO 2005/066166 A (ABBOTT LABORATORIES; JI, JIANGUO; LI, TAO; WANG, YING)<br>21 July 2005 (2005-07-21)<br>claims 1,2,5,7                    | 1-15                  |
| E          | WO 2005/066167 A (ABBOTT LABORATORIES; JI, JIANGUO; LI, TAO)<br>21 July 2005 (2005-07-21)<br>claims 1,2,5,9                                | 1-15                  |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- 'E' earlier document but published on or after the international filing date
- 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- 'A' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 September 2005

Date of mailing of the international search report

13/10/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schuemacher, A

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP2005/007630

101

## Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 8, 10, 12 and 13 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date |    | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---|---------------------|----|----------------------------|---------------------|
| WO 2004022556                             | A | 18-03-2004          | AU | 2003260486 A1              | 29-03-2004          |
|                                           |   |                     | BR | 0314325 A                  | 05-07-2005          |
|                                           |   |                     | CA | 2495685 A1                 | 18-03-2004          |
|                                           |   |                     | EP | 1537104 A1                 | 08-06-2005          |
| WO 2004016608                             | A | 26-02-2004          | AU | 2003250322 A1              | 03-03-2004          |
|                                           |   |                     | BR | 0313153 A                  | 28-06-2005          |
|                                           |   |                     | CA | 2493245 A1                 | 26-02-2004          |
|                                           |   |                     | EP | 1532144 A1                 | 25-05-2005          |
| WO 2005066166                             | A | 21-07-2005          | US | 2005137203 A1              | 23-06-2005          |
| WO 2005066167                             | A | 21-07-2005          | US | 2005137398 A1              | 23-06-2005          |

**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE  
PCT**

**PATENTE DE INVENCION**

☒

**MODELO DE UTILIDAD** ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ◆ Descripción de la invención
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas

☒  
☒  
☒  
☒  
☒

**COMPLETA** ☒

**INCOMPLETA** ☐

**DISEÑO INDUSTRIAL** ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

**COMPLETA** ☐

**INCOMPLETA** ☐

**ESQUEMA DE TRAZADO** ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

**COMPLETA** ☐

**INCOMPLETA** ☐

Fdo B

Firma Responsable

Fecha

11 - ene - 6

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10  
Conmutador: 3 82 08 40  
Fax: 350 52 20  
E-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co)  
[www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co)  
Bogotá, D.C., Colombia

101

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Bogotá,  
2020

Doctor(a)  
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 07 2330           |
|            | Solicitud internacional    | PCT/EP2005/007630 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 14/02/2007        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 | 1539              |

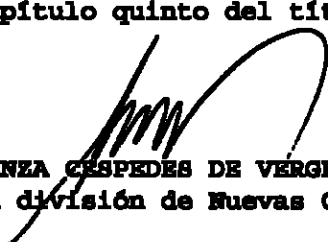
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

  
ALIX CARMENZA CRESPEDES DE VERGEL  
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 02 FEB. 2007  
adpa10