



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 352 199**

51 Int. Cl.:  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/407** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04752844 .3**  
96 Fecha de presentación : **20.05.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1626973**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.02.2006**

54 Título: **(1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano es un agente analgésico eficaz.**

30 Prioridad: **27.05.2003 US 445555**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.02.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.02.2011**

73 Titular/es: **ABBOTT LABORATORIES**  
**Dept. 377, Bldg Ap6A-1 100 Abbott Park Road**  
**Abbott Park, Illinois 60064-6008, US**

72 Inventor/es: **Ji, Jianguo y**  
**Buckley, Michael, J.**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 352 199 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

(1S,5S)-3-(5,6-DICLORO-3-PIRIDINIL)-3,6-DIAZABICICLO[3.2.0]HEPTANO  
ES UN AGENTE ANALGÉSICO EFICAZ

DESCRIPCION

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano y su uso para tratar el dolor, en particular, dolor neuropático.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 La búsqueda de analgésicos potentes y eficaces continúa siendo un objetivo de la investigación significativo en la comunidad médica. Un número sustancial de afecciones y trastornos médicos produce dolor como parte del trastorno o afección. El alivio de este dolor es un aspecto principal de la mejora o tratamiento de todo el trastorno o afección. El dolor y el posible alivio del  
15 mismo también se pueden atribuir a la condición mental del paciente individual y la condición física.

Los fármacos opioides y no opioides son dos clases principales de analgésicos (A. Dray y L. Urban, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 36: 253-280, (1996)). Los opioides, tales como morfina, actúan en receptores de opioides en  
20 el cerebro para bloquear la transmisión de las señales de dolor en el cerebro y médula espinal (N. I. Cherney, Drug, 51: 713-737, (1996)). Los no opioides tales como los agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) típicamente, pero no exclusivamente, bloquean la producción de prostaglandinas para prevenir la sensibilización de las terminaciones nerviosas que facilitan la señal  
25 de dolor al cerebro (Dray, *et al.*, Trends in Pharmacol. Sci., 15: 190-197, (1994); T. J. Carty y A. Marfat, "COX-2 Inhibitors. Potential for reducing NSAID side-effects in treating inflammatory diseases", Emerging Drugs: Prospect for Improved Medicines. (Ed. W. C. Bowman, J.D. Fitzgerald, y J. B. Taylor), Ashley Publications Ltd., Londres, Cap. 19, pág. 391-411).

30 Se ha mostrado que determinados compuestos, con indicaciones terapéuticas principales distintas a la analgesia, son eficaces en algunos tipos de control del dolor. Estos se clasifican como adyuvantes analgésicos e incluyen antidepresivos tricíclicos (TCA) y algunos anticonvulsivos tales como gabapentina (Williams *et al.*, J. Med. Chem., 42: 1481-1500 (1999)). Estos se  
35 usan cada vez más para el tratamiento del dolor, especialmente para el dolor

que es el resultado de daño nervioso debido a trauma, radiación o enfermedad.

(1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano es un compuesto nuevo que tiene utilidad en el tratamiento del dolor y trastornos asociados con el receptor de acetilcolina nicotínico (nAChR). (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano también puede tener utilidad cuando se administra en combinación con un opioide tal como morfina, un agente antiinflamatorio no esteroideo tal como aspirina, un antidepresivo tricíclico o un anticonvulsivo tal como gabapentina o pregabalina para el tratamiento del dolor o trastornos asociados con el receptor de acetilcolina nicotínico.

El documento WO 01-81347 describe diazabicyclo[3.2.0]heptanos que son agentes analgésicos.

#### SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención desvela (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y su uso para tratar el dolor, en particular, dolor neuropático.

#### DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

En su realización principal, la presente invención desvela (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente invención se refiere a (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Para su uso en el tratamiento del dolor incluyendo, pero sin limitación, dolor neuropático, administrando a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente invención se refiere a (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Para su uso en el tratamiento del dolor incluyendo, pero sin limitación, dolor neuropático que comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un opioide incluyendo, pero sin limitación morfina.

En otra realización, la presente invención se refiere a (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo. Para su uso en el tratamiento del dolor incluyendo, pero sin limitación, dolor neuropático administrando a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo  
5 junto con un agente antiinflamatorio no esteroideo incluyendo, pero sin limitación aspirina.

En otra realización, la presente invención se refiere a (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Para su uso en el tratamiento del dolor incluyendo, pero  
10 sin limitación, dolor neuropático administrando a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un anticonvulsivo incluyendo, pero sin limitación, gabapentina o pregabalina.

En otra realización, la presente invención se refiere a (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Para su uso en el tratamiento del dolor incluyendo, pero  
15 sin limitación, dolor neuropático administrando a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo  
20 junto con un antidepresivo tricíclico.

En otra realización, la presente invención se refiere a (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Para su uso en el tratamiento de la enfermedad de  
25 Alzheimer, enfermedad de Parkinson, disfunción de la memoria, síndrome de Tourette, trastornos del sueño, trastorno hiperactivo de déficit de atención, neurodegeneración, inflamación, neuroprotección, ansiedad, depresión, manía, esquizofrenia, anorexia y otros trastornos alimentarios, demencia inducida por SIDA, epilepsia, incontinencia urinaria, abuso de sustancias, tabaquismo o  
30 síndrome inflamatorio intestinal, administrando a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-  
35 diazabicyclo[3.2.0]heptano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Preparación de (1S,5S)-3-(5,6-Dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano

Ejemplo 1

(1R,5S)-3,6-Diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-carboxilato de terc-butilo

5 Ejemplo 1A

2,2-Dimetoxietilcarbamato de bencilo

Se añadió gradualmente cloroformiato de bencilo (231,3 g, 1,3 mol) a una mezcla de aminoacetaldehído dimetil acetal (152,0 g, 1,3 mol) en tolueno (750 ml) y NaOH acuoso (72,8 g, 1,82 mol; en 375 ml de agua) a 10-20°C.

10 Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 horas. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (2 x 100 ml) y se concentró para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 3,33 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,39 (s, 6H), 4,37 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 7,30 (m, 5H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 257 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 240 (M+H)<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 1B

Alil(2,2-dimetoxietil)carbamato de bencilo

El producto del Ejemplo 1A (281,0 g, 1,18 mol) en tolueno seco (1,0 l) se trató con KOH en polvo (291,2 g, 5,20 mol) y cloruro de trietilbencilamonio (4,4 g, 0,02 mol). Después, la solución de bromuro de alilo (188,7 g, 1,56 mol) en tolueno (300 ml) se añadió gota a gota durante 1 hora a 20-30°C. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se añadió agua (300 ml) durante 20 minutos a 20-30°C. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con tolueno (2 x 300 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), se filtraron y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, 300 MHz) δ 3,32 (s, 3H) 3,37 (m, 5H), 3,97 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,40-4,50 (m, 1H), 5,15 (m, 4H), 5,75 (m, 1H), 7,23 (m, 5H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 297 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 280 (M+H)<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 1C

Alil(2-oxoetil)carbamato de bencilo

El producto del Ejemplo 1B (314,0 g, 1,125 mol) se trató con ácido fórmico (88%, 350 ml) a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 15 horas. La mayor parte del ácido fórmico se retiró mediante concentración a presión reducida a 40-50°C. El residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 500

ml). Los extractos se combinaron y se lavaron con salmuera hasta que el lavado tuvo un pH = 6-7. La fase orgánica se concentró para proporcionar el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  3,20 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 5,10 (m, 4H), 5,75 (m, 1H), 7,45 (m, 5H), 9,50 (d, J = 6,4 Hz, 1H);  
 5 MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) m/z 234 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 1D

##### Alil[2-(hidroxiimino)etil]carbamato de bencilo

El producto del Ejemplo 1C (260 g, 1,115 mol) en acetonitrilo (1,5 l) se trató con acetato sódico trihidrato (170,6 g, 4,41 mol) en agua destilada (750  
 10 ml) y clorhidrato de  $\text{NH}_2\text{OH}$  (98,0 g, 4,41 mol) en una atmósfera de  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 horas. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo (2 x 750 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera hasta que el lavado tuvo un pH = 7. La fase orgánica se concentró para  
 15 proporcionar el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{MeOH}-d_4$ , 300 MHz)  $\delta$  3,94 (m, 2H), 3,98 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,30 (m, 4H), 5,60 (m, 1H), 7,40 (m, 5H). MS ( $\text{DCI}/\text{NH}_3$ ) m/z 266  $\text{M}+\text{NH}_4$ <sup>+</sup>, 249 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 1E

##### (cis)-3-Amino-4-(hidroximetil)-1-pirrolidinacarboxilato de bencilo

Una solución del producto del Ejemplo 1D (240 g, 0,97 mol) en xileno (1,0 l) se calentó a reflujo en una atmósfera de  $\text{N}_2$  durante aproximadamente 10  
 20 horas. La solución de color pardo resultante se enfrió a 10-15°C y se añadió ácido acético (1,0 l) en una atmósfera de  $\text{N}_2$ . Se añadió gradualmente polvo de cinc (100 g, 1,54 mol), y la mezcla de color gris se agitó a temperatura  
 25 ambiente durante 3 horas. La mezcla se filtró y al filtrado se le añadió agua (1,0 l). El filtrado se agitó durante 10 minutos y la capa orgánica se separó. La fase acuosa se lavó bien con xilenos (4 x 400 ml) y después se concentró a presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 200 ml. Este residuo se  
 basificó a pH 9-10 mediante la adición de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso saturado. El sólido  
 30 precipitado de color blanco se retiró por filtración y el filtrado se extrajo con  $\text{CHCl}_3$  (3 x 600 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 x 50 ml) y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  anhidro. La mezcla se filtró a través de una columna corta de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN  
 35 ( $\text{MeOH}-d_4$ , 300 MHz)  $\delta$  2,40 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,80-3,50 (m, 5H), 5,10 (s,

2H), 7,35 (m, 5H); MS (DCUNH<sub>3</sub>) m/z 251 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 1F

(R)-Mandelato de (4aS.7aS)-2,2-dimetilhexahidropirrol[3,4-d][1,3]oxazina-6(4H)-carboxilato de bencilo

5 El producto del Ejemplo 1E (140 g, 0,56 mol) en acetona seca (150 ml) se trató con 2-metoxipropeno (55 ml, 0,57 mol) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetona seca (750 ml). Se añadió ácido (R)-mandélico (85 g, 0,56 mol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. El  
10 precipitado se aisló por filtración y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. <sup>1</sup>H RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, 300 MHz) δ 1,20-1,40 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,48-3,75 (m, 6H), 4,20 (m, 1H), 5,10 (m, 3H), 7,25-7,52 (m, 10H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 291 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 1G

15 (3S,4S)-3-[(Terc-butoxicarbonil)amino]-4-(hidroximetil)-1-pirrolidinacarboxilato de bencilo

El producto del Ejemplo 1F (56 g, 127 mmol) en etanol (50 ml) se trató con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> acuoso al 5% (100 ml) a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 16 horas. La mezcla se basificó a pH ~10 con NaOH acuoso  
20 al 20% (50 ml) y después la mezcla se trató con dicarbonato de di-terc-butilo (41,5 g, 190 mmol) en etanol (50 ml) a 10-20°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, el etanol se eliminó a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 ml) y se concentraron para  
25 proporcionar el compuesto del título. La enantiopureza del compuesto del título se determinó que era mayor o igual al 99% de exceso enantiomérico por HPLC (condiciones de HPLC: columna Chiracel AD; etanol/hexanos = 20/80, caudal, 1,0 ml/minuto; uv 220 nm; tiempo de retención 10,8 minutos). <sup>1</sup>H RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, 300 MHz) δ 1,46 (s, 9H), 2,50 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,50-3,75  
30 (m, 4H), 4,20 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 7,35 (m, 5H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 368 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 351 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 1H

(3S,4S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-[[[(metilsulfonil)oxi]metil]-1-pirrolidincarboxilato de bencilo

35 El producto del Ejemplo 1G (43,7 g, 125 mmol) y trietilamina (25,2 g, 250

mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (600 ml) se trataron con cloruro de metanosulfonilo (12,6 ml, 163 mmol) durante 30 minutos a  $-10^\circ\text{C}$ . La solución se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora y se inactivó con agua (100 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 400 ml). Las

5 fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1,46 (s, 9H), 2,80 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,75 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 7,30 m, 5H); MS (DCT/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  446 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$ , 429 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### 10 Ejemplo 1I

Trifluoroacetato de (3S,4S)-3-amino-4-[[[(metilsulfonil)oxi]metil]-1-pirrolidinacarboxilato de bencilo

El producto del Ejemplo 1H (43,7 g, 125 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 ml) se trató con ácido trifluoroacético (50 ml) a temperatura ambiente y se dejó en

15 agitación durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  2,80 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,40(m, 1H), 3,70 (m, 3H), 4,10 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,44 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,30-7,50 (m, 5H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  329 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Ejemplo 1J

#### 20 (1S,5S)-3,6-Diazabicyclo[3.2.0]heptano-3-carboxilato de bencilo

El producto del Ejemplo 1I se disolvió en etanol (250 ml) y se basificó a pH ~12 con NaOH acuoso al 25%. La mezcla se calentó a  $60^\circ\text{C}$  durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se eliminó una muestra analítica

25 (~1 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con  $\text{CHCl}_3$  (2 x 5 ml). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera (3 x 2 ml) y después se pasaron a través de una columna corta de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró para proporcionar una cantidad analítica del compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{MeOH}-d_4$ , 300 MHz)  $\delta$  3,30-3,16 (m, 3H), 3,36 (m, 1H), 3,82 (m, 3H), 4,55 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 7,36 (m, 5H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ )  $m/z$  250 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$ , 233 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

30

#### Ejemplo 1K

(1R,5S)-3,6-Diazabicyclo[3.2.0]heptano-3,6-dicarboxilato de 3-bencilo, 6-terc-butilo

35 La solución del Ejemplo 1J se añadió lentamente a dicarbonato de di-

terc-butilo (40,9 g, 188 mmol) en etanol (50 ml) durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5-1 horas más. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). Los extractos de acetato de

5 etilo se combinaron, se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), se agitaron con KHSO<sub>4</sub> (5%, 100 ml) durante 10 minutos y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 50 ml) y se pasó a través de una columna corta de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 <sup>1</sup>H RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, 300 MHz) δ 1,4 (s, 9H), 3,10 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,90 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,06 (m, 2H), 4,66 (dd, J = 6,4, 2,0 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 7,36 (m, 5H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 333 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 1L

(1R,5S)-3,6-Diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-carboxilato de terc-butilo

15 El producto del Ejemplo 1K (40,0 g, 0,120 mol) se disolvió en metanol (400 ml) y se trató con Pd/C (10% en peso, 4,0 g) en una atmósfera de H<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una columna corta de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, 300 MHz) δ 1,43

20 (s, 9H), 2,47 (dd, J = 12,6, 3,8 Hz, 1H), 2,62 (dd, J = 12,2, 5,7 Hz, 1H), 2,96 (m, 1H), 3,05 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,63 (dd, J = 6,1, 3,7 Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 199 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 2

5-Bromo-2,3-dicloropiridina

25 Ejemplo 2A

3-Cloro-5-nitro-2-piridinol

Un matraz de 5 l con un agitador mecánico, un termopar y un embudo de adición se cargó con 2-hidroxi-5-nitropiridina (200 g, 1,43 mol, Aldrich) y HCl concentrado (890 ml). La mezcla se calentó a 50-55°C y se añadió gota a gota una solución de KClO<sub>3</sub> (61,3 g, 0,5 mol) en agua (850 ml) durante 75 minutos

30 manteniendo la temperatura de reacción a 55-59°C. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo-agua a una temperatura interna de <6°C y después se filtró. La torta de filtro se lavó con agua fría (700 ml) y se secó al vacío a 50°C durante 12 horas para

35 proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7,43 (d, J = 3

Hz, 1H), 7,59 (d, J = 3 Hz, 1H).

#### Ejemplo 2B

##### 2,3-dicloro-5-nitropiridina

Un matraz de 2 l con un agitador mecánico y un termopar se cargó con  
5 POCl<sub>3</sub> (200 g, 1,30 mol). El matraz se enfrió en un baño de hielo a una  
temperatura interna de 0-5°C y según se añadía quinolina (84 g, 0,65 mol). El  
producto del Ejemplo 2A (227 g, 1,30 mol) se añadió en porciones para  
mantener la temperatura de reacción por debajo de 10°C. El baño frío se retiró  
y la mezcla se calentó a 120°C durante 90 minutos. La temperatura se redujo a  
10 100°C y la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (500 ml)  
manteniendo la temperatura interna entre 100-110°C. Después de que se  
completara la adición, la mezcla se enfrió en hielo a 0-5°C durante 1 hora y se  
filtró. La torta de filtro se lavó con agua fría y se secó al vacío a 40°C para  
proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 8,39 (d, J = 3  
15 Hz, 1H), 9,16 (d, J = 3 Hz, 1H).

#### Ejemplo 2C

##### 5-Amino-2,3-dicloropiridina

Se cargaron SnCl<sub>2</sub> anhidro (300 g, 1,58 mol) y HCl concentrado (350 ml)  
a un matraz de 5 l con un agitador mecánico y un termopar. El matraz se enfrió  
20 en hielo y el producto del Ejemplo 2B (100 g, 0,518 mol) se añadió en  
porciones manteniendo la temperatura por debajo de 65°C. Después de que se  
completara la adición, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó  
durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió en hielo según se  
añadía NaOH acuoso al 25% (1000 ml) para llevar la mezcla a pH >10. La  
25 mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 x 600 ml, 2 x 400 ml) y los extractos  
combinados se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se  
concentraron al vacío. El sólido residual se cristalizó en una mezcla de agua  
(500 ml) y etanol (100 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma  
de un sólido. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 3,80 (s a, 2H), 7,10 (d, J = 3 Hz, 1H),  
30 7,77 (d, J = 3 Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 180/182/184 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup> 163/165/167  
(M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 2D

##### 5-Bromo-2,3-dicloropiridina

Un matraz de 5 l con un agitador mecánico, un termopar y un embudo  
35 de adición se cargó con el producto del Ejemplo 2C (70 g, 429 mmol) y HBr<sub>ac.</sub> al

48% (240 ml). La suspensión se mantuvo a 0-5°C según se añadía gota a gota una solución de NaNO<sub>2</sub> (32,0 g, 464 mmol) en agua (100 ml) durante 1 hora. Se añadió más cantidad de agua (200 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos a 0-5°C. La mezcla se trató en porciones con CuBr (32,6 g, 227 mmol) durante 20 minutos seguido de más cantidad de agua para mantener una mezcla de reacción fluida. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La mezcla se destiló a presión ambiente, hasta que el destilado se volvió transparente (1,5 l recogidos). El destilado se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml) y los extractos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron para proporcionar 5-bromo-2,3-dicloropiridina en forma de un sólido. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 7,94 (d, J = 3 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 3 Hz, 1H).

#### Ejemplo 3

(L)-Tartrato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano

#### 15 Ejemplo 3A

(1R,5S)-3-(5,6-Dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-carboxilato de terc-butilo

Un matraz de 1 l con un agitador mecánico se cargó con una solución de (1R,5S)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-carboxilato de terc-butilo (10,0 g, 50 mmol, producto del Ejemplo 1I) y 5-bromo-2,3-dicloropiridina (14,0 g, del Ejemplo 2D) en tolueno (400 ml). El matraz se evacuó y se purgó tres veces con nitrógeno. Al matraz se le añadieron sucesivamente Xantphos (1,74 g, 3 mmol, Strem Chemicals), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (916 mg, 1 mmol, Strem Chemicals) y terc-butóxido sódico (7,20 g, 75 mmol) frente a una purga de gas nitrógeno. El matraz se evacuó de nuevo, se purgó (3 veces) con nitrógeno y la mezcla se calentó a 85-90°C en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Después de 2 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (1000 ml) y agua (200 ml) y se agitó durante 5 minutos. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (200 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró a través de Celite® y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (MeOH-d<sub>4</sub>, 300 MHz) δ 1,45 (s, 9H), 2,94 (dd, J = 11,6, 4,4 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 10,2, 6,4 Hz, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,78 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,83 (m, 1H) 7,39 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,7 Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z 344/346/348 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 3B

p-Toluenosulfonato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano

El producto del Ejemplo 3A (23,2 g) se disolvió en acetato de etilo (250 ml) y se añadió ácido p-toluenosulfónico mono-hidrato (11,4 g, 60 mmol). La solución se calentó a reflujo, se agitó durante 90 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y se dejó en reposo durante 12 horas para completar la precipitación. El sólido se aisló por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título, p.f. 174-178°C;  $[\alpha]_D^{20} = -20,0^\circ$  (MeOH, 0,105);  $^1\text{H}$  RMN (MeOH- $d_4$ , 300 MHz)  $\delta$  2,36 (s, 3H), 3,06 (dd, J = 10,5, 6,1 Hz, 1H), 3,17 (dd, J = 12,2, 4,8 Hz, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,72 (dd, J = 11,2, 5,4 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,25 (dd, J = 11,2, 9,8 Hz, 1H), 5,05 (dd, J = 6,7, 5,1 Hz, 1H) 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 2,7 Hz, 1H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/z 244/246/248 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 3C

(1S,5S)-3-(5,6-Dicloropiridin-3-il)-3,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptano

El producto del Ejemplo 3B (33 g, 79 mmol) se agitó en 330 ml de NaOH al 5% en agua durante 10 minutos y se extrajo con  $\text{CHCl}_3$ :i-PrOH (10:1) (4 x 500 ml). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 100 ml) y se concentraron para dar el compuesto del título en forma de un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (MeOH- $d_4$ , 300 MHz)  $\delta$  3,04 (dd, J = 10,9, 4,8 Hz, 1H), 3,11 (dd, J = 10,2, 6,8 Hz, 1H), 3,26 (dd, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,73 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 3,84 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 6,8, 4,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,7 Hz, 1H); MS (DCI/ $\text{NH}_3$ ) m/z 244/246/248 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 3D

(L)-Tartrato de (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano

El producto del Ejemplo 3C (12,0 g, 50 mmol) en MeOH (400 ml) se calentó a 65°C y se trató gota a gota con ácido (L)-tartárico (9,0 g, 60 mmol) en MeOH (60 ml). Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 horas, la mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con metanol enfriado (10 ml). El sólido se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título, p.f. 210-212°C (descomp.);  $[\alpha]_D^{20} = -27,02^\circ$  (MeOH, 0,105);  $^1\text{H}$  RMN (MeOH- $d_4$ , 300

MHz)  $\delta$  3,12 (dd, J = 10,9, 6,1 Hz, 1H), 3,22 (dd, J = 12,9, 5,1 Hz, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,76 (dd, J = 11,6, 5,1 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 11,2, 8,5 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 5,13 (dd, J = 7,2, 5,1 Hz, 1H) 7,54 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,7 Hz, 1H); MS (DCI/NH<sub>3</sub>) m/z  
 5 244/246/248 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Datos *In Vitro*

##### Determinación de la Potencia de Unión

El (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano se sometió a un ensayo *in vitro* frente al receptor de acetilcolina nicotínico como  
 10 se describe a continuación.

La unión de [<sup>3</sup>H]-citisina ([<sup>3</sup>H]-CYT) a receptores de acetilcolina nicotínicos neuronales se consiguió usando preparaciones de membranas sinápticas en bruto de todo el cerebro de rata (Pabreza *et al.*, Molecular Pharmacol., 1990, 39: 9). Las membranas lavadas se almacenaron a -80°C  
 15 antes de su uso. Las alícuotas congeladas se descongelaron lentamente y se resuspendieron en 20 volúmenes de tampón (que contenía: NaCl 120 mM, KCl 5 mM, MgCl<sub>2</sub> 2 mM, CaCl<sub>2</sub> 2 mM y Tris-Cl 50 mM, pH 7,4 a 4°C). Después de centrifugar a 20.000x g durante 15 minutos, se resuspendieron los sedimentos en 30 volúmenes de tampón.

20 Cada compuesto de ensayo se disolvió en agua para preparar soluciones madre 10 mM, diluidas (1:100) con tampón (como anteriormente) y sometidas adicionalmente a siete diluciones logarítmicas en serie para producir soluciones de ensayo de 10<sup>-5</sup> a 10<sup>-11</sup> M.

Se añadió homogenado (que contenía 125-150 µg de proteína) a tubos por triplicado que contenían el intervalo de concentraciones de compuestos de  
 25 ensayo descrito anteriormente y [<sup>3</sup>H]-CYT (1,25 nM) en un volumen final de 500 µl. Se incubaron las muestras durante 60 minutos a 4°C, después se filtraron rápidamente a través de filtros Whatman GFB preimpregnados en polietilenimina al 0,5% usando 3 x 4 ml de tampón helado. Los filtros se  
 30 recuentan en 4 ml de Ecolume® (ICN). Se determinó la unión no específica en la presencia de (-)-nicotina 10 µM y los valores se expresaron como un porcentaje de la unión total. El valor de Cl<sub>50</sub> se determinó por el programa de ajuste de curvas por mínimos cuadrados no lineal RS-1 (BBN) y el valor de Cl<sub>50</sub> se convirtió a un valor K<sub>i</sub> usando la corrección de Cheng y Prusoff (K<sub>i</sub>=Cl<sub>50</sub>/(1  
 35 +[ligando]/K<sub>d</sub> de ligando). Se determinó que el valor de K<sub>i</sub> para (1S,5S)-3-(5,6-

dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano era 0,10 nM.

Datos *In Vivo*

#### Determinación del Efecto Analgésico

Se adquirieron ratas Macho Sprague Dawley (80-100 g) de Charles  
5 River (Portage, MI). Antes de la cirugía, los animales se alojaron en grupo y se  
mantuvieron en un ambiente con temperatura regulada (luz entre las 7:00 a.m.  
y 8:00 p.m.). Después de la cirugía de ligación de nervios, los animales se  
alojaron en grupo. Las ratas tuvieron acceso a la comida y agua a voluntad.

Los nervios espinales L5 y L6 de ratas anestesiadas se ligaron  
10 estrechamente del modo descrito previamente por S. H. Kim y J. M. Chung,  
PAIN 50: 355 (1992). En resumen, se hizo una incisión en la parte dorsal de la  
cadera y se sometió al músculo a disección roma para dejar al descubierto las  
apófisis espinales. Se extirpó la apófisis transversa de L6 y los nervios  
espinales izquierdos L6 y L5 se ligaron estrechamente con sutura de seda  
15 trenzada 5.0. Se limpió herida, se cosió la membrana con sutura Vicryl 4.0  
disoluble y se cerró la piel con grapas.

Para la evaluación del dolor neuropático, se evaluó la alodinia mecánica  
en la pata afectada de animales que habían experimentado ligación de nervio  
espinal usando filamentos de von Frey. Como se describe anteriormente por S.  
20 R. Chaplan, F. W. Bach, J. W. Pogrel, J.M. Chung, y T. L. Yaksh, "Quantitative  
assessment of tactile allodynia in the rat paw" J. Neurosci. Meth., 53: 55-63  
(1994) dos semanas después de la cirugía, se aclimató a las ratas a la caja de  
ensayo que se construyó de plexiglás con un suelo de malla de alambre para  
permitir el acceso a la superficie plantar de las patas traseras. Usando el  
25 método de Dixon de aumento-disminución (*Up-Down*), se determinó que un  
nivel inicial de alodinia tenía un umbral de retirada de  $\leq 4$  g de presión. El  
(1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano, administrado  
por vía intraperitoneal 15 minutos antes del ensayo, provocó un aumento dosis-  
dependiente en el umbral de retirada hasta un efecto máximo de 15 g. Se  
30 determinó que CE<sub>50</sub> era 1  $\mu$ mol/kg.

#### Determinación de la Tendencia a Desarrollar Efectos Secundarios

Se mantuvieron células de la línea clonal de neuroblastoma humano  
IMR-32 (ATCC, Rockville, MD) en una fase de crecimiento logarítmica de  
acuerdo con procedimientos establecidos por R. J. Lukas, "Expression of  
35 ganglia-type nicotinic acetylcholine receptors and nicotinic ligand binding sites

by cells of IMR-32 human neuroblastoma clonal line" J. Pharmacol. Exp. Ther. 265: 294-302 (1993). Se sembraron en placas células a una densidad de  $1 \times 10^6$  células por pocillo en placas de 96 pocillos de fondo transparente y paredes negras (Costar, Cambridge, MA) y se usaron aproximadamente 72 horas después de la siembra en placas. Todas las placas estaban recubiertas con polietilenimina para favorecer la adherencia de las células a la placa.

Se midieron los cambios en el contenido de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular de células IMR-32 usando el tinte quelante de calcio Fluo-4 (Molecular Probes, Eugene, OR) junto con un Lector de Placas de Imágenes Fluorescentes (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Se preparó la forma de acetoximetil éster (AM) que se puede filtrar en células de Fluo-3 a una concentración de 1 mM en DMSO anhidro y ácido plurónico al 10%. Después se diluyó el tinte a una concentración final de 4 mM en medio de crecimiento y se situó sobre las células durante 1 hora a  $37^\circ\text{C}$ . Se utilizaron placas de 96 pocillos de paredes negras para reducir la dispersión de luz. El tinte no incorporado se eliminó de las células por lavado excesivo con el tampón de ensayo (tampón HETES, Hepes 20 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM,  $\text{MgCl}_2$  1 mM, glucosa 5 mM, atropina 500 mM y  $\text{CaCl}_2$  5 mM). Después de la adición de diversas concentraciones de (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano, se observó la dinámica del  $\text{Ca}^{2+}$  en el aparato Lector de Placas de Imágenes Fluorescentes (FLIPR) equipado con un láser Argón (longitud de onda, 480 nm), una pipeta automática de 96 canales y una cámara CCD. Se capturó la intensidad de la fluorescencia por la cámara CCD cada segundo durante el primer minuto después de la adición de antagonista con lecturas adicionales cada 5 segundos durante un periodo de tiempo total de 5 minutos. Estas imágenes se transfirieron digitalmente a un ordenador conectado y se procesó el cambio en la intensidad de fluorescencia para cada pocillo. Las condiciones de la exposición de la cámara fueron 0,4 s con una abertura relativa de 2 micras. El porcentaje de intensidad máxima en relación al inducido por nicotina 100  $\mu\text{M}$  se representó gráficamente frente a la concentración de (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano y se calculó un valor de  $\text{CE}_{50}$  de 5,5  $\mu\text{M}$ . Se realizaron medidas independientes de nicotina 100  $\mu\text{M}$  (100%) y células no cargadas (0%) en cada placa de células con intervalo medio de 20.000 unidades de fluorescencia. (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano indujo una descarga de calcio en células IMR-32 con

una  $CE_{50}$  de 5,5  $\mu$ M, con una eficacia máxima del 73% de la de la nicotina.

El ensayo FLIPR de IMR-32 descrito en el presente documento mide la descarga de cationes que está mediada a través del subtipo del receptor de acetilcolina nicotínico de tipo ganglionar (nAChR). Se ha vinculado a los  
 5 agentes que facilitan la descarga de calcio del subtipo nAChR ganglionar con una tendencia a desarrollar efectos secundarios tales como efectos hipertensores cardiovasculares. Por ejemplo, se determinó que la epibatidina, un agente nAChR conocido con tendencia hipertensora cardiovascular, tenía una  $CE_{50}$  de 24 nM y una eficacia máxima del 137% (en comparación con  
 10 nicotina) en el ensayo FLIPR de IMR-32. Tanto la  $CE_{50}$  más alta (menos potente) como la eficacia más baja medida para (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano demostraron una tendencia a desarrollar efectos secundarios reducida para (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano en comparación con epibatidina.

15 El efecto analgésico y la actividad IMR-32 de (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano se comparó con análogos relacionados como se ilustra en la Tabla 1.

Tabla 1

|                                                                                | Efecto<br>Analgésico<br>$DE_{50}$ ( $\mu$ mol/kg) | Actividad<br>IMR-32 $CE_{50}$<br>(nM) | Actividad<br>IMR-32 %<br>eficacia |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|
| (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-<br>3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano         | 1                                                 | 5,5                                   | 73                                |
| (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-<br>3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano         |                                                   | 0,078                                 | 106                               |
| (1S,5S)-3-(6-cloro-5-metil-3-<br>piridinil)-3,6-diazabicyclo<br>[3.2.0]heptano | >19                                               | 3,4                                   | 94                                |
| (1S,5S)-3-(5-metoxi-3-piridinil)-3,6-<br>diazabicyclo[3.2.0]heptano            | >19                                               | 3,8                                   | 147                               |
| (1S,5S)-3-(3-piridinil)-3,6-<br>diazabicyclo[3.2.0]heptano                     | 20                                                | 23,2                                  | 100                               |
| (1S,5S)-3-(6-cloro-3-piridinil)-3,6-<br>diazabicyclo[3.2.0]heptano             | 11                                                | 1,4                                   | 102,                              |
| 5-[(1S,5S)-3,6-                                                                | >19                                               | 19,9                                  | 85                                |

|                                                                        | Efecto<br>Analgésico<br>DE <sub>50</sub> (μmol/kg) | Actividad<br>IMR-32 CE <sub>50</sub><br>(nM) | Actividad<br>IMR-32 %<br>eficacia |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------|
| diazabicyclo[3.2.0]hept-3-il]nicotinonitrilo                           |                                                    |                                              |                                   |
| 2-bromo-5-[(1S,5S)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]hept-3-il]nicotinonitrilo    | >19                                                | 1,2                                          | 103                               |
| (1S,5S)-3-(6-bromo-5-cloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano | >19                                                | 1,4                                          | 81                                |

Los datos en la Tabla 1 demuestran que, en comparación con análogos relacionados, (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano es un potente analgésico con tendencia a desarrollar efectos secundarios reducida. El potencial de efectos secundarios del enantiómero 1R,5R mostrado por su potencia en el ensayo FLIPR de IMR-32 impidió que se ensayara en el modelo analgésico.

Los datos de unión *in vitro*, ensayo analgésico *in vivo* y ensayo FLIPR IMR-32 demuestran que (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano se une al receptor de acetilcolina nicotínico, es útil para el tratamiento del dolor, en particular del dolor neuropático y tiene una tendencia a desarrollar efectos secundarios reducida.

Se evaluó la capacidad de los compuestos para mejorar la función cognitiva usando la versión de discriminación espacial del laberinto acuático de Morris (Decker *et al.*, Eur. J. Pharmacol. 261: 217-222 (1994). Este ensayo mide la capacidad de un animal para utilizar el contexto de señales visuales de fuera del laberinto para memorizar la localización de una plataforma que proporciona escape seguro del agua. Los animales normales exhiben una ejecución mejorada de esta tarea en el ensayo diario en un periodo de cinco días, mientras que los animales con déficit cognitivo inducido por escopolamina no exhiben la consolidación de la memoria y aprendizaje requeridos para una ejecución mejorada en este ensayo.

En este estudio se usaron ratas macho Long-Evans de 300-400 g, obtenidas de Charles River laboratories. Durante dos sesiones de habituación diarias, se entrena a ratas para encontrar una plataforma de escape visible en

una piscina (180 cm de diámetro y 60 cm de altura) llena hasta una profundidad de 37 cm con agua transformada en opaca con leche en polvo. La temperatura del agua se mantiene a 26°C. El segundo día de entrenamiento de habituación, se obtienen medidas del tiempo de escape para asegurar que los animales se  
5 asignan a grupos sin sesgo de velocidad de natación. Para el entrenamiento de discriminación espacial, están presentes dos plataformas cubiertas con papel plata. Las plataformas permanecen en la misma posición (diagonales entre ellas) a través de 5 días de entrenamiento. Sólo una de las plataformas proporciona el escape; la otra, formada de poliestireno expandido, no soportará  
10 el peso de los animales. Las ratas recibieron seis ensayos/día, con cambio de la posición de inicio de ensayo a ensayo. El número de contactos con la plataforma incorrecta (errores) sirve como la variable dependiente.

Se induce un déficit cognitivo, como se mide por número de errores aumentado en el ensayo de laberinto acuático por administración  
15 intraperitoneal del antagonista muscarínico escopolamina HBr (0,3 mg/kg), dosificado 15 min antes de cada sesión de entrenamiento de diferenciación diaria (en un periodo de cinco días en total). La administración de (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano a dosis en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 5 µmol/kg, 30 minutos antes del  
20 ensayo (15 minutos antes de escopolamina) invirtió el déficit cognitivo y normalizó la actuación de los animales en el laberinto acuático.

El laberinto acuático de Morris indica que (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano tiene utilidad en patologías que implican déficit cognitivos, incluyendo, pero sin limitación, enfermedad de Alzheimer,  
25 disfunción de memoria, enfermedad de Parkinson, demencia senil, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, esquizofrenia y otras alteraciones cognitivas.

Debe entenderse que (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano tiene utilidad en patologías que implican déficit  
30 cognitivos y que se pueden usar en combinación con otros compuestos activos potenciadores cognitivos farmacéuticamente aceptables.

(1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano se puede usar para tratar dolor mediante receptores de acetilcolina nicotínicos y como se describe adicionalmente por M. Williams y S. P. Arneric, "Beyond the Tobacco  
35 Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine" Exp. Opin. Invest.

Adicionalmente, (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano es útil para mejorar o prevenir trastornos afectados por receptores de acetilcolina nicotínicos, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, disfunción de memoria, síndrome de Tourette, trastornos del sueño, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, neurodegeneración, inflamación, neuroprotección, ansiedad, depresión, manía, esquizofrenia, anorexia y otros trastornos de la alimentación, demencia inducida por SIDA, epilepsia, incontinencia urinaria, abuso de sustancias, cese del tabaquismo y síndrome inflamatorio intestinal.

Se pueden usar compuestos que se unan al receptor de acetilcolina nicotínico para tratar enfermedad de Alzheimer como se describe por M. Williams y S. P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine" *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(8): 1035-1045 (1996); S. P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics" *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. F. E. Bloom y D. J. Kupfer (Ed.), Raven Press, Nueva York 95-109 (1995); S. P. Arneric, M. W. Holladay, J. P. Sullivan, "Cholinergic channel modulators as a novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease" *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 5(1): 79-100 (1996); J. Lindstrom, "Nicotinic Acetylcholine Receptors in Health and Disease" *Molecular Neurobiology* 15: 193-222 (1997); y G. K. Lloyd, *et al.*, "The potential of subtype selective neuronal nicotinic acetylcholine receptor agonists as therapeutic agents" *Life Sciences* 62(17/18): 1601 -1606 (1998).

Se pueden usar compuestos que se unan al receptor de acetilcolina nicotínico para tratar enfermedad de Parkinson como se describe por M. Williams y S. P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine" *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(8):1035-1045 (1996); J. Lindstrom, "Nicotinic Acetylcholine Receptors in Health and Disease" *Molecular Neurobiology* 15:193-222 (1997); y G. K. Lloyd, *et al.*, "The potential of subtype selective neuronal nicotinic acetylcholine receptor agonists as therapeutic agents" *Life Sciences* 62(17/18): 1601-1606 (1998).

Se pueden usar compuestos que se unan al receptor de acetilcolina nicotínico para tratar disfunción de memoria como se describe por M. Williams y S. P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine" *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(8): 1035-1045 (1996); S. P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics" *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. F. E. Bloom y D. J. Kupfer (Ed.), Raven Press, Nueva York 95-109 (1995); y J. Lindstrom, "Nicotinic Acetylcholine Receptors in Health and Disease" *Molecular Neurobiology* 15: 193-222 (1997).

Se pueden usar compuestos que se unan al receptor de acetilcolina nicotínico para tratar el síndrome de Tourette como se describe por M. Williams y S. P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine" *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(8): 1035-1045 (1996); S. P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics" *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. F. E. Bloom y D. J. Kupfer (Ed.), Raven Press, Nueva York 95-109 (1995); y J. Lindstrom, "Nicotinic Acetylcholine Receptors in Health and Disease" *Molecular Neurobiology* 15: 193-222 (1997).

Se pueden usar compuestos que se unan al receptor de acetilcolina nicotínico para tratar trastornos del sueño como se describe por M. Williams y S. P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine" *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(8): 1035-1045 (1996).

Se pueden usar compuestos que se unan al receptor de acetilcolina nicotínico para tratar trastorno de hiperactividad con déficit de atención como se describe por M. Williams y S. P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine" *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(8): 1035-1045 (1996); y S. P. Arneric, M. W. Holladay, J. P. Sullivan, "Cholinergic channel modulators as a novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease" *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(1): 79-100(1996).

Se pueden usar compuestos que se unan al receptor de acetilcolina nicotínico para tratar neurodegeneración y para proporcionar neuroprotección como se describe por S. P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics" *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. F. E. Bloom y D. J. Kupfer (Ed.), Raven Press, Nueva York 95-109 (1995); y S. P.

Arneric, M. W. Holladay, J. P. Sullivan, "Cholinergic channel modulators as a novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease" *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(1):79-100(1996).

Se pueden usar compuestos que se unan al receptor de acetilcolina nicotínico para tratar inflamación como se describe por S. P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics" *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. F. E. Bloom y D. J. Kupfer (Ed.), Raven Press, Nueva York 95-109 (1995); y S. P. Arneric, M. W. Holladay, J. P. Sullivan, "Cholinergic channel modulators as a novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease" *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(1): 79-100 (1996).

Se pueden usar compuestos que se unan al receptor de acetilcolina nicotínico para tratar esclerosis lateral amiotrófica como se describe por M. Williams y S. P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine" *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(8): 1035-1045 (1996); S. P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics" *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. F. E. Bloom y D. J. Kupfer (Ed.), Raven Press, Nueva York 95-109 (1995); y S. P. Arneric, M. W. Holladay, J. P. Sullivan, "Cholinergic channel modulators as a novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease" *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(1 ): 79-100 (1996).

Se pueden usar compuestos que se unan al receptor de acetilcolina nicotínico para tratar ansiedad como se describe por M. Williams y S. P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine" *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(8): 1035-1045 (1996); S. P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics" *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. F. E. Bloom y D. J. Kupfer (Ed.), Raven Press, Nueva York 95-109 (1995); y S. P. Arneric, M. W. Holladay, J. P. Sullivan, "Cholinergic channel modulators as a novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease" *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(1): 79-100(1996).

Se pueden usar compuestos que se unan al receptor de acetilcolina nicotínico para tratar depresión como se describe por S. P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics" *Psychopharmacology: The Fourth*

Generation of Progress. F. E. Bloom y D. J. Kupfer (Ed.), Raven Press, Nueva York 95-109 (1995).

Se pueden usar compuestos que se unan al receptor de acetilcolina nicotínico para tratar manía y esquizofrenia y se pueden demostrar por M. Williams y S. P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine" *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(8): 1035-1045 (1996); S. P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics" *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. F. E. Bloom y D. J. Kupfer (Ed.), Raven Press, Nueva York 95-109 (1995); y J. Lindstrom, "Nicotinic Acetylcholine Receptors in Health and Disease" *Molecular Neurobiology* 15: 193-222 (1997).

Se pueden usar compuestos que se unan al receptor de acetilcolina nicotínico para tratar anorexia y otros trastornos de alimentación como se describe por M. Williams y S. P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine" *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(8): 1035-1045 (1996); S. P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics" *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. F. E. Bloom y D. J. Kupfer (Ed.), Raven Press, Nueva York 95-109 (1995); y J. Lindstrom, "Nicotinic Acetylcholine Receptors in Health and Disease" *Molecular Neurobiology* 15: 193-222 (1997).

Se pueden usar compuestos que se unan al receptor de acetilcolina nicotínico para tratar demencia inducida por SIDA descritos por M. Williams y S. P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine" *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(8): 1035-1045 (1996); S. P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics" *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. F. E. Bloom y D. J. Kupfer (Ed.), Raven Press, Nueva York 95-109 (1995); y J. Lindstrom, "Nicotinic Acetylcholine Receptors in Health and Disease" *Molecular Neurobiology* 15: 193-222 (1997).

Se pueden usar compuestos que se unan al receptor de acetilcolina nicotínico para tratar epilepsia como se describe por M. Williams y S. P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine" *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(8): 1035-1045 (1996); S. P. Arneric, J. P.

Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics" *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. F. E. Bloom y D. J. Kupfer (Ed.), Raven Press, Nueva York 95-109 (1995); y J. Lindstrom, "Nicotinic Acetylcholine Receptors in Health and Disease" *Molecular Neurobiology* 15: 193-222 (1997).

Se pueden usar compuestos que se unan al receptor de acetilcolina nicotínico para tratar incontinencia urinaria como se describe por M. Williams y S. P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine" *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(8): 1035-1045 (1996).

Se pueden usar compuestos que se unan al receptor de acetilcolina nicotínico para tratar síndrome premenstrual y se pueden demostrar por M. Williams y S. P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine" *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(8): 1035-1045 (1996); y S. P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics" *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. F. E. Bloom y D. J. Kupfer (Ed.), Raven Press, Nueva York 95-109 (1995).

Se pueden usar compuestos que se unan al receptor de acetilcolina nicotínico para tratar abuso de sustancias como se describe por M. Williams y S. P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine" *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(8): 1035-1045 (1996); y S. P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics" *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. F. E. Bloom y D. J. Kupfer (Ed.), Raven Press, Nueva York 95-109 (1995).

Se pueden usar compuestos que se unan al receptor de acetilcolina nicotínico para tratar cese del tabaquismo como se describe por M. Williams y S. P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine" *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(8): 1035-1045 (1996); y S. P. Arneric, J. P. Sullivan, M. Williams, "Neuronal nicotinic acetylcholine receptors. Novel targets for central nervous system therapeutics" *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. F. E. Bloom y D. J. Kupfer (Ed.), Raven Press, Nueva York 95-109 (1995).

Se pueden usar compuestos que se unan al receptor de acetilcolina nicotínico para tratar síndrome inflamatorio intestinal como se describe por M.

Williams y S. P. Arneric, "Beyond the Tobacco Debate: dissecting out the therapeutic potential of nicotine" Exp. Opin. Invest. Drugs 5(8): 1035-1045 (1996); y J. Lindstrom, "Nicotinic Acetylcholine Receptors in Health and Disease" Molecular Neurobiology 15: 193-222 (1997).

5           La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano. Las composiciones farmacéuticas comprenden (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano formulados  
15           junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos.

10           Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar a humanos y otros mamíferos por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, tópica (como por polvos, pomadas o gotas), bucal o como un pulverizador oral o nasal. El término "vía parental", como se usa en el presente documento, se refiere a modos de administración que incluyen  
15           infusión e inyección intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, subcutánea e intraarticular.

          La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento, significa un agente de relleno no tóxico, inerte, sólido, semisólido o líquido, diluyente, material de encapsulación o auxiliar de  
20           formulación de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que sirven como vehículos farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como, pero sin limitación, lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como, pero sin limitación, almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como, pero sin limitación, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de  
25           celulosa; goma tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como, pero sin limitación, manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites tales como, pero sin limitación, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol; ésteres tales como, pero sin  
30           limitación, oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes tales como, pero sin limitación, hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes no tóxicos compatibles tales como, pero sin limitación, lauril sulfato sódico y  
35           estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación,

agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saporíferos y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el criterio del formulador.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención para inyección  
5 parenteral comprenden soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones  
acuosas o no acuosas estériles así como polvos estériles, para la  
reconstitución en dispersiones o soluciones inyectables estériles justo antes del  
uso, farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de vehículos, diluyentes,  
disolventes o transportadores no acuosos y acuosos adecuados incluyen agua,  
10 etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares),  
aceites vegetales (tales como aceite de oliva), ésteres orgánicos inyectables  
(tales como oleato de etilo) y mezclas adecuadas de los mismos. Se puede  
mantener la fluidez adecuada, por ejemplo, por el uso de materiales de  
recubrimiento tales como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula  
15 requerido en el caso de dispersiones y por el uso de tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como  
conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes  
dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos se puede  
asegurar por la inclusión de varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por  
20 ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido sórbico fenol y similares. También  
puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro  
sódico y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica  
inyectable se puede conseguir por la inclusión de agentes que retrasan la  
absorción como un monoestearato de aluminio y gelatina.

25 En algunos casos, para prolongar el efecto de (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-  
piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano, es deseable ralentizar la absorción de  
(1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano de inyección  
intramuscular o subcutánea. Esto se puede conseguir por el uso de una  
suspensión líquida de material amorfo o cristalino con poca solubilidad acuosa.  
30 La velocidad de absorción de (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-  
diazabicyclo[3.2.0]heptano por lo tanto depende de su velocidad de disolución  
que, a su vez, puede depender del tamaño de cristal y forma cristalina. Como  
alternativa, la absorción retardada de un (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-  
diazabicyclo[3.2.0]heptano administrado por vía parenteral se consigue  
35 disolviendo o suspendiendo (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-

diazabicyclo[3.2.0]heptano en un vehículo oleoso.

Las formas de depósito inyectables se producen formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como poliactina-poliglicolida. Dependiendo de la relación de (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano frente a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, la velocidad de liberación de (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano se puede controlar. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectables también se preparan incluyendo el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejidos corporales.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes del uso.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación, (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano puede mezclarse con al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable inerte, tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) agentes de relleno o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de tapioca o patata, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio; e) agentes retardantes de solución tales como parafina; f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico y mezclas de los mismos. En caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación puede comprender también agentes tamponantes.

También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar

como agentes de relleno en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando tales vehículos como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

La forma de dosificación sólida de comprimidos, grageas, cápsulas, 5 píldoras y gránulos se puede preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición de modo que liberan el 10 ingredientes o ingredientes activos solos o preferencialmente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de un modo retardado. Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

El (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano 15 también pueden estar en una forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los vehículos mencionados anteriormente.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6- 20 diazabicyclo[3.2.0]heptano, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, 25 dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, germen maíz, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos.

Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y 30 de suspensión, agentes edulcorantes, saporíferos y perfumantes.

Las suspensiones, además de (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6- 35 diazabicyclo[3.2.0]heptano, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, goma de tragacanto y mezclas de los mismos.

Las composiciones para la administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que se pueden preparar mezclando (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano con vehículos o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una  
5 cera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y por tanto se funden en el recto o cavidad vaginal y liberan (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano.

El (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano también se puede administrar en forma de liposomas. Como se sabe en la  
10 técnica, los liposomas generalmente proceden de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas se forman por cristales líquidos hidratados mono- o multilamelares que están dispersados en un medio acuoso. Se puede usar cualquier lípido no tóxico fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de  
15 liposomas pueden contener, además de (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0] heptano, estabilizantes, conservantes, excipientes y similares. Los lípidos preferidos son fosfatidilcolinas (lecitinas) y fosfolípidos naturales y sintéticos usados por separado o juntos.

En la técnica se conocen los métodos para formar liposomas. Véase, por  
20 ejemplo, Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York, N. Y. (1976), pág. 33 y siguientes.

Las formas de dosificación para administración tópica de (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano incluyen polvos, pulverizadores, pomadas e inhalantes. Se puede mezclar (1S,5S)-3-(5,6-  
25 dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante, tampón o propulsor necesitado que pueda requerirse. También se contempla que formulaciones oftálmicas, soluciones, polvos o pomadas oculares están dentro del alcance de esta invención.

Los niveles de dosificación reales de (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-  
3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano en las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden variar para obtener una cantidad de (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-  
piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano que es eficaz para conseguir la  
35 respuesta terapéutica deseada para un paciente, composiciones y modo de administración particulares. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de

la actividad de (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano, la vía de administración, la gravedad de la afección a tratar y la condición e historia médica anterior del paciente a tratar.

Cuando se usa en los tratamientos anteriores o en otros, una cantidad terapéuticamente eficaz de (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano se puede emplear en forma pura o cuando dichas formas existan, en forma de sal farmacéuticamente aceptable, éster o profármaco. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" de (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano significa una cantidad suficiente del compuesto para tratar trastornos, a una relación de beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de (1S, 5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano y composiciones de la presente invención se decidirán por el médico a cargo del caso dentro del alcance del buen criterio médico. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno a tratar y la gravedad del trastorno; la actividad de (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la velocidad de excreción de (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o coincidentes con (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano y factores similares bien conocidos en la técnica médica.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en este documento, se refiere a sales obtenidas a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación final de (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano o por separado haciendo reaccionar la base libre de (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano con un ácido inorgánico u orgánico. Las sales de adición de ácidos representativas incluyen, pero sin limitación, acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato,

diclorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato (isetionato), lactato, maleato, fumarato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfato, (L) tartrato, bis((L) tartrato), (D) tartrato, bis((D) tartrato), (DL) tartrato, bis((DL) tartrato), tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluenosulfonato y undecanoato.

La expresión "amida farmacéuticamente aceptable", como se usa en este documento, se refiere a amidas de (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano que están dentro del alcance, dentro del alcance del criterio médico, adecuadas para su uso en el contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin demasiada toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares. Pueden prepararse amidas de (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano de acuerdo con métodos convencionales. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, (1R,5S)-6-acetil-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano y (1R,5S)-6-benzoil-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano.

Puede existir (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano en sin solvatar, así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas, tales como hemi-hidratos. En general, las formas solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua y etanol entre otros, son equivalentes a las formas sin solvatar para los fines de la invención.

La dosis diaria total de (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano administrada a un ser humano o animal inferior, puede variar de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1000 mg/kg/día. Para propósitos de administración por vía oral, las dosis más preferibles pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg/día. Si se desea, la dosis diaria eficaz puede dividirse en múltiples dosis para fines de administración; por consiguiente, las composiciones de dosis individuales pueden contener dichas cantidades o submúltiples de las mismas para componer la dosis diaria.

## REIVINDICACIONES

1. (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.  
5
2. (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado con receptores nicotínicos de acetilcolina en un mamífero mediante la administración a un mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano.  
10
3. (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del dolor en un mamífero mediante la administración a un mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo.  
15
4. (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un déficit cognitivo en un mamífero mediante la administración a un mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo.  
20
5. El (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 4 siendo el trastorno enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, disfunción de memoria, síndrome de Tourette, trastornos del sueño, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, neurodegeneración, inflamación, neuroprotección, ansiedad, depresión, manía, esquizofrenia, anorexia y otros trastornos de la alimentación, demencia inducida por SIDA, epilepsia, incontinencia urinaria, abuso de sustancias, cese del tabaquismo o síndrome inflamatorio intestinal.  
25  
30
6. El (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano o la  
35

sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 5 siendo el trastorno enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, disfunción de memoria, trastorno de hiperactividad con déficit de atención o esquizofrenia.

5

7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10

8. (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del dolor en un mamífero mediante la administración a un mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente antiinflamatorio no esteroideo.

15

9. (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del dolor en un mamífero mediante la administración a un mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un opioide.

20

10. (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del dolor en un mamífero mediante la administración a un mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un antidepresivo tricíclico.

25

30

11. (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del dolor en un mamífero mediante la administración a un mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho (1S,5S)-3-(5,6-dicloro-3-piridinil)-3,6-

35

diazabicyclo[3.2.0]heptano o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un anticonvulsivo.