



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 269 774**

51 Int. Cl.:
C07D 211/58 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 211/24 (2006.01)
C07D 211/22 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02778485 .9**
86 Fecha de presentación : **08.10.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1434766**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **07.07.2004**

54 Título: **Compuestos de piperidina como antagonistas muscarínicos.**

30 Prioridad: **10.10.2001 US 328356 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2007

73 Titular/es: **SCHERING CORPORATION**
2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, New Jersey 07033-0530, US

72 Inventor/es: **Wang, Yuguang y**
Chackalamanni, Samuel

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 269 774 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de piperidina como antagonistas muscarínicos.

5 **Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los Estados Unidos No. 60/328.356 presentada el 10 de octubre del 2001.

10 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos útiles en el tratamiento de trastornos cognitivos, a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos, a métodos de tratamiento que utilizan estos compuestos de la presente invención, y al uso de dichos compuestos en asociación con inhibidores de la acetilcolinesterasa.

15 **Antecedentes de la invención**

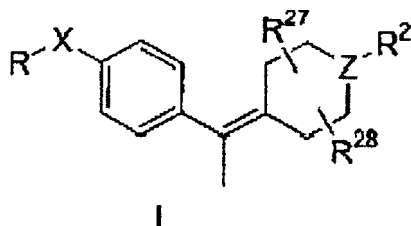
20 La enfermedad de Alzheimer y otros trastornos cognitivos han recibido mucha atención últimamente, aunque los tratamientos para estas enfermedades no han sido muy satisfactorios. De acuerdo con Melchiorre *et al.* (J. Med. Chem. (1993), 36, 3734-3737), los compuestos que son antagonistas selectivos de los receptores muscarínicos M2, especialmente en relación con los receptores muscarínicos M1, deberían poseer actividad frente a los trastornos cognitivos. Baumgold *et al.* (Eur. J. of Pharmacol., 251, (1994) 315-317) describen la 3- α -cloroimperialina como un antagonista altamente selectivo de los receptores muscarínicos M2,

25 La presente invención afirma el descubrimiento de una clase de piperidinas 1,4-di-sustituidas, algunas de las cuales tienen selectividad M2 incluso mayor que la de la 3- α -cloroimperialina. Logemann *et al.* (Brit. J. Pharmacol. (1961), 17, 286-296) describen ciertas piperazinas di-N-sustituidas, pero éstas son diferentes de los compuestos de la presente invención. Además, no se describe que los compuestos de Logemann *et al.*, tengan actividad en contra de trastornos cognitivos.

30 La presente invención afirma el descubrimiento de una clase de piperidinas 1,4-disustituidas, alguna de las cuales tienen selectividad M2 incluso mayor que la de la 3- α -cloroimperialina. Logemann *et al.* (Brit. J. Pharmacol. (1961), 17, 286-296) describen ciertas piperazinas di-N-sustituidas, pero éstas son diferentes de los compuestos de la presente invención. Además, los compuestos de Logemann *et al.*, no están descritos como poseedores de actividad frente a los trastornos cognitivos. Además los derivados de piperidina 1,4-disustituida, que son antagonistas muscarínicos útiles en el tratamiento de trastornos cognitivos tales como la enfermedad de Alzheimer están descritos en los documentos WO 98/05292 y US 6 294 554, El documento WO 98/05292 describe también compuestos de piperazina 1,4-disustituida para el mismo uso.

40 **Sumario de la invención**

En un aspecto, la presente solicitud proporciona un compuesto que tiene la estructura general mostrada en la fórmula I:

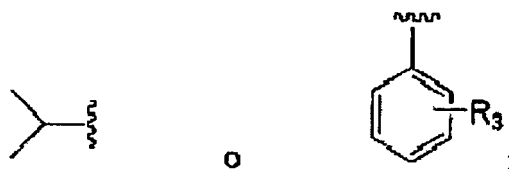


55 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, donde:

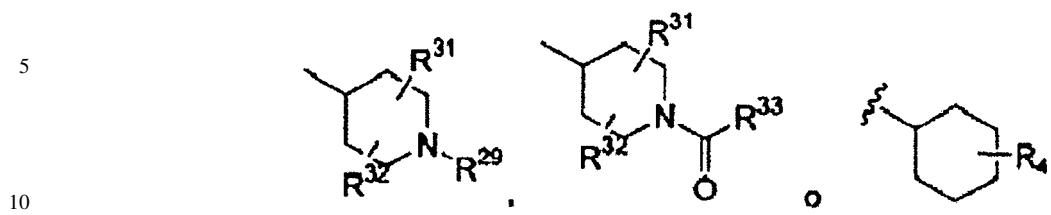
Z es N;

X es -O-, -S-, -SO-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CH₂-, o -C(S);

60 R es



R² es



R³ es 1 a 5 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, siendo cada uno de dichos sustituyentes o alcoxi o halo;

R⁴ es hidrógeno o 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, siendo cada uno de dichos sustituyentes o alquilo o haloalquilo;

R²⁷ es hidrógeno o 1 o 2 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, siendo independientemente seleccionado cada uno de dichos sustituyentes del grupo que consiste en alquilo, hidroxialquilo, arilalquilo, aminoalquilo, haloalquilo, alquiltio, alquiltioalquileno, carboxialquilo, imidazolilalquilo e indolilalquilo;

R²⁸ es hidrógeno o 1 o 2 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, siendo independientemente seleccionado cada uno de dichos sustituyentes del grupo que consiste en alquilo, hidroxialquilo, arilalquilo, aminoalquilo, haloalquilo, alquiltio, alquiltioalquileno, carboxialquilo, imidazolilalquilo e indolilalquilo; o R²⁷ y R²⁸ pueden unirse entre sí para formar un grupo alquileno;

R²⁹ es hidrógeno, alquilo, -C(O)-alquilo, -C(O)-cicloalquilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, ariloxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo o -SO₂-NH-R³⁵;

R³¹ es hidrógeno o 1 o 2 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, siendo independientemente seleccionado cada uno de dichos sustituyentes del grupo que consiste en alquilo, arilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, hidroxilo, -N(R³⁵)₂, -O-acilo, -N(R³⁵)acilo, -OC(O)OR³⁵ y -OC(O)N(OR³⁵)₂;

R³² es hidrógeno o 1 o 2 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, siendo independientemente seleccionado cada uno de dichos sustituyentes del grupo que consiste en alquilo, arilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, hidroxilo, -N(R³⁵)₂, -O-acilo, -N(R³⁵)acilo, -OC(O)OR³⁵ y -OC(O)N(OR³⁵)₂, o R³¹ y R³² pueden unirse entre sí para formar el grupo -(CH₂)_r-, en el que r es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

R³³ es arilo o heteroarilo con la condición de que cuando R³³ es heteroarilo, el C(O)-R³³ se une a un átomo de carbono en el grupo R³³; y

R³⁵ es hidrógeno, arilo o alquilo;

donde

“Alquilo” significa un grupo hidrocarburo alifático, que puede ser lineal o ramificado y que comprende 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 12 átomos de carbono, y más preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono;

“Alquilo inferior” significa un grupo que tiene 1 a 6 átomos de carbono en la cadena, que puede ser lineal o ramificada;

“Alqueno” significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que comprende 2 a 15 átomos de carbono, preferiblemente 2 a 12 átomos de carbono, y más preferiblemente 2 a 6 átomos de carbono en la cadena;

“Alquino” significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que comprende 2 a 15 átomos de carbono, preferiblemente 2 a 12 átomos de carbono, y más preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono en la cadena;

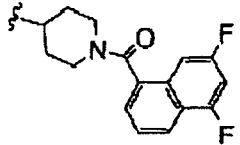
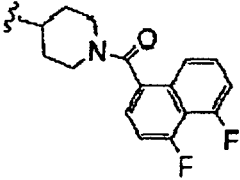
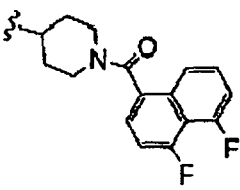
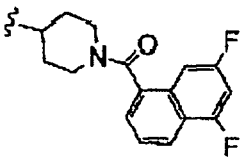
“Alquileno” significa un grupo difuncional obtenido por la separación de un átomo de hidrógeno de un grupo alquilo como se ha definido antes;

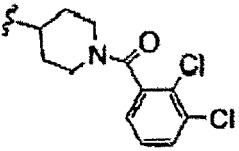
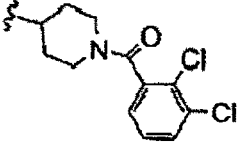


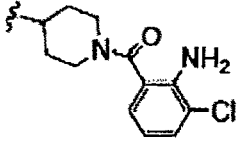
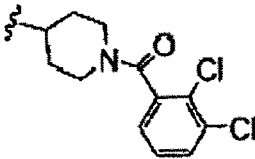
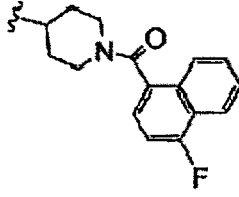
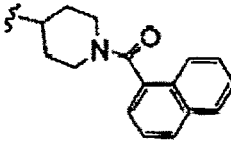
“Arilo” significa un sistema anular aromático monocíclico o multicíclico que comprende 6 a 14 átomos de carbono, preferiblemente 6 a 10 átomos de carbono, y dicho arilo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido en el anillo con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, siendo seleccionado cada uno de ellos independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, aralqueno, heteroaralquilo, alquilheteroarilo, heteroaralqueno, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, acilo, aroilo, halo, nitro,

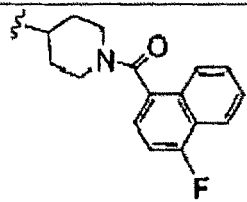
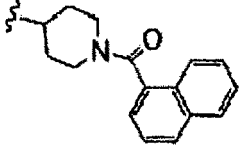
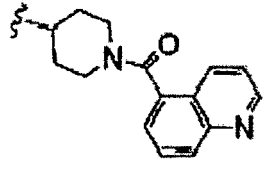
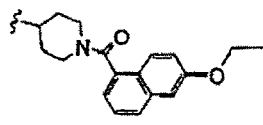
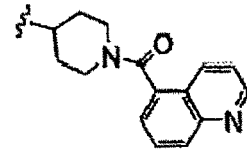
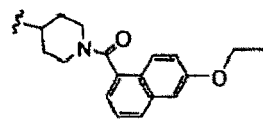
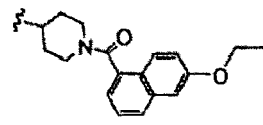
ES 2 269 774 T3

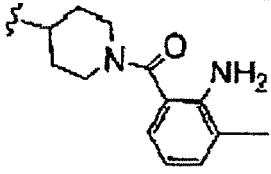
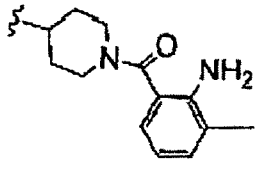
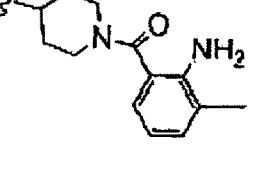
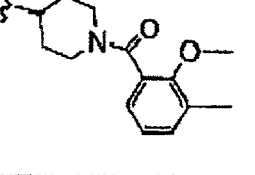
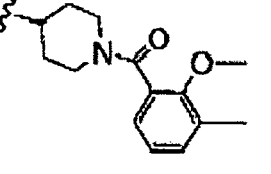
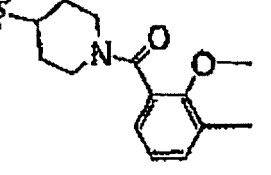
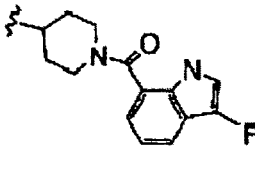
En una realización preferida de la fórmula I, R² y X se definen como sigue:

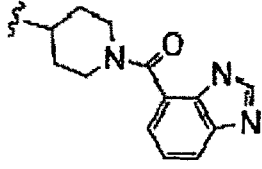
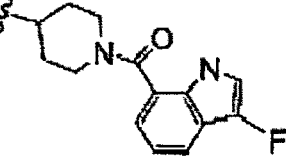
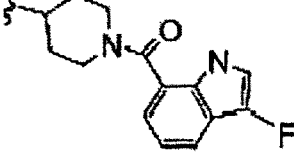
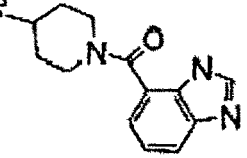
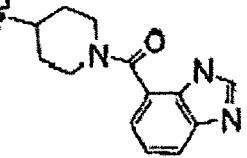
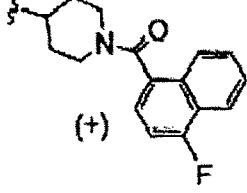
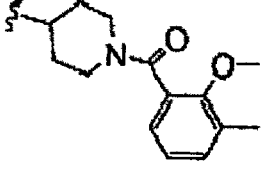
TABLA 1

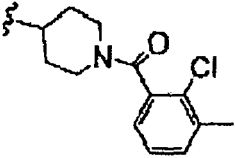
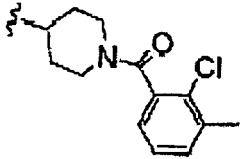
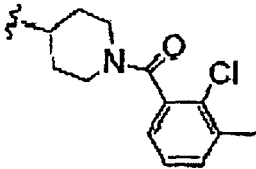
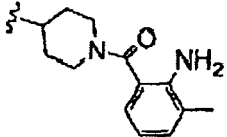
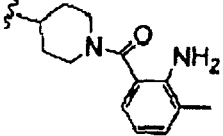
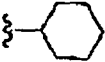
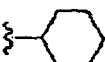
Nº de la tabla de compuestos	R ²	X
1		O
2		O
3		S
4		S

Nº de la tabla de compuestos	R ²	X
5		SO
6		S
7		S
8		O
9		O
10		O
11		S
12		S

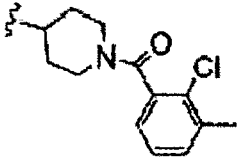
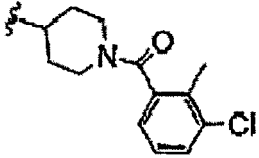
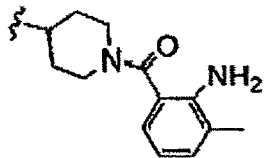
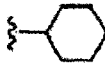
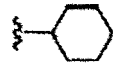
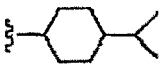
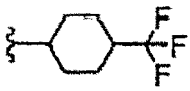
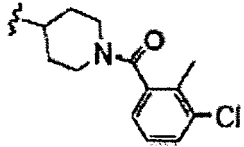
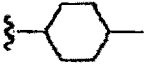
Nº de la tabla de compuestos	R ²	X
13		SO ₂
14		SO ₂
15		S
16		S
17		SO
18		SO ₂
19		SO

Nº de la tabla de compuestos	R^2	X
20		SO ₂
21		SO
22		S
23		S
24		SO ₂
25		SO
26		S

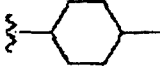
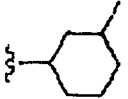
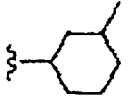
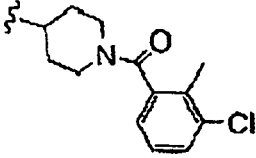
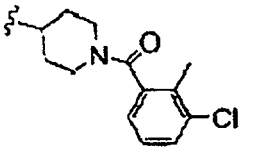
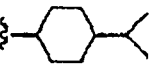
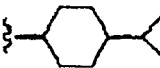
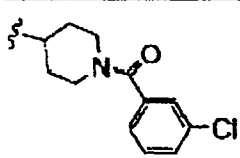
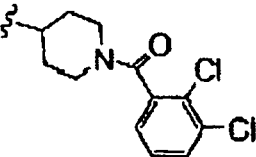
Nº de la tabla de compuestos	R ²	X
27		S
28		SO ₂
29		SO
30		SO ₂
31		SO
32		SO
33		SO

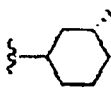
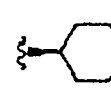
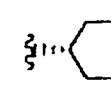
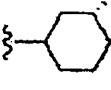
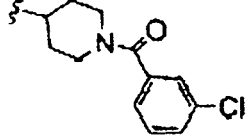
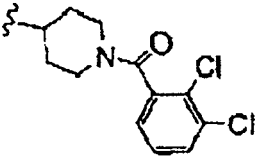
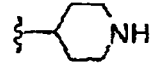

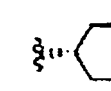
Nº de la tabla de compuestos	R^2	X
34		SO ₂
35		SO
36		S
37	 <p data-bbox="695 1205 884 1240">(+) Enantiómero</p>	SO
38	 <p data-bbox="711 1447 893 1482">(-) Enantiómero</p>	SO
39		O
40		S

ES 2 269 774 T3

Nº de la tabla de compuestos	R ²	X
41		O
42		O
43		O
44		SO ₂
45		SO
46		S
47		S
48		S
49		SO ₂

ES 2 269 774 T3

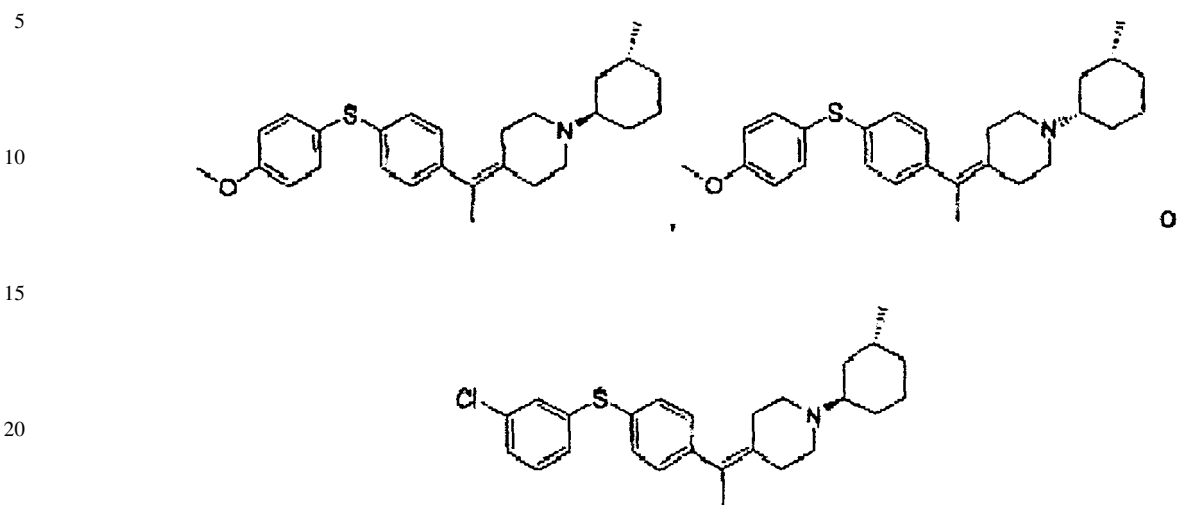
Nº de la tabla de compuestos	R ²	X
50		SO
51		SO ₂
52		SO
53		SO ₂
54		SO
55		SO ₂
56		SO
57		SO
58		SO

Nº de la tabla de compuestos	R ²	X
59		O
60		S
61		S
62		SO
63		SO
64		O
65		
66		SO
67		SO

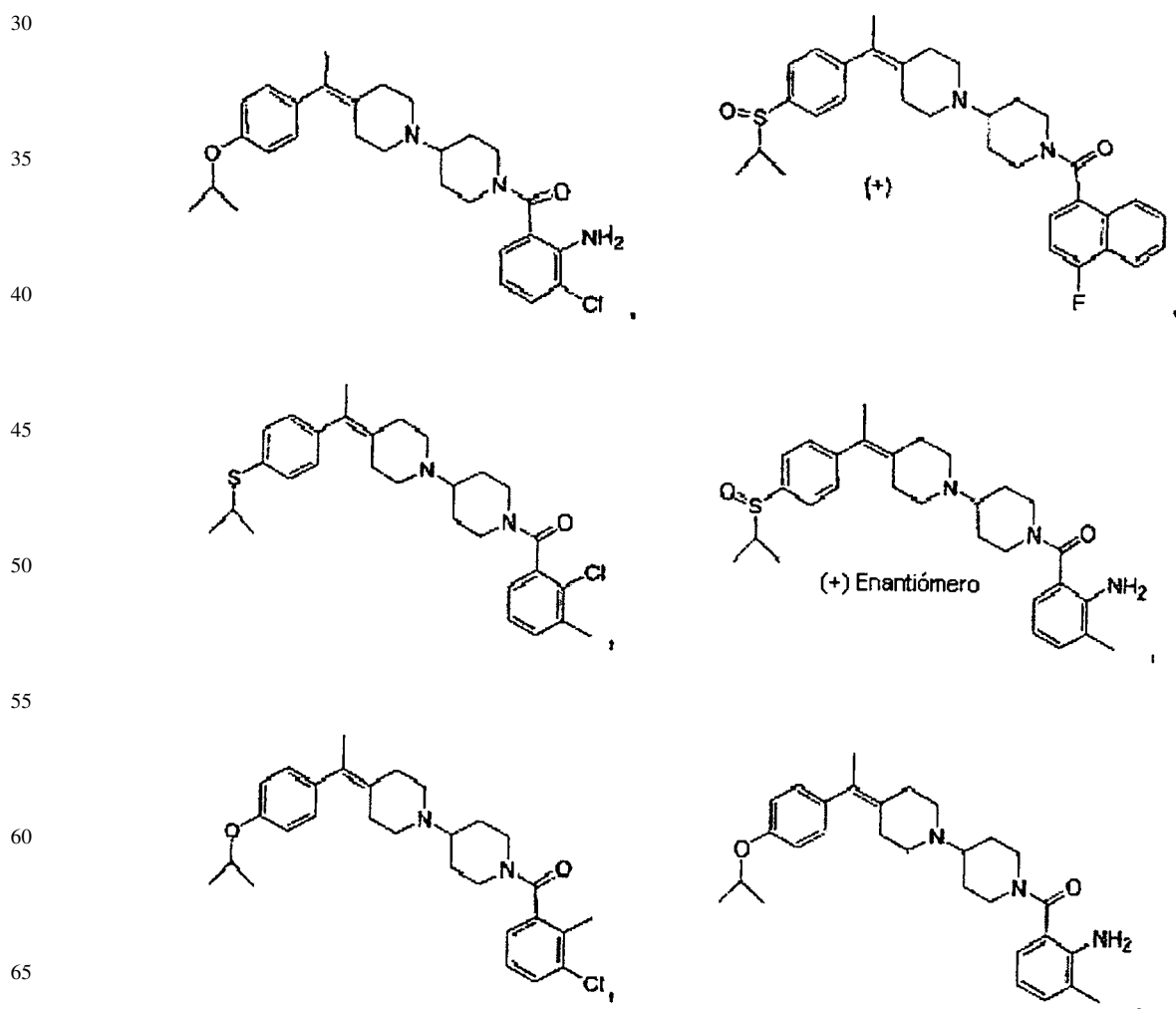
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

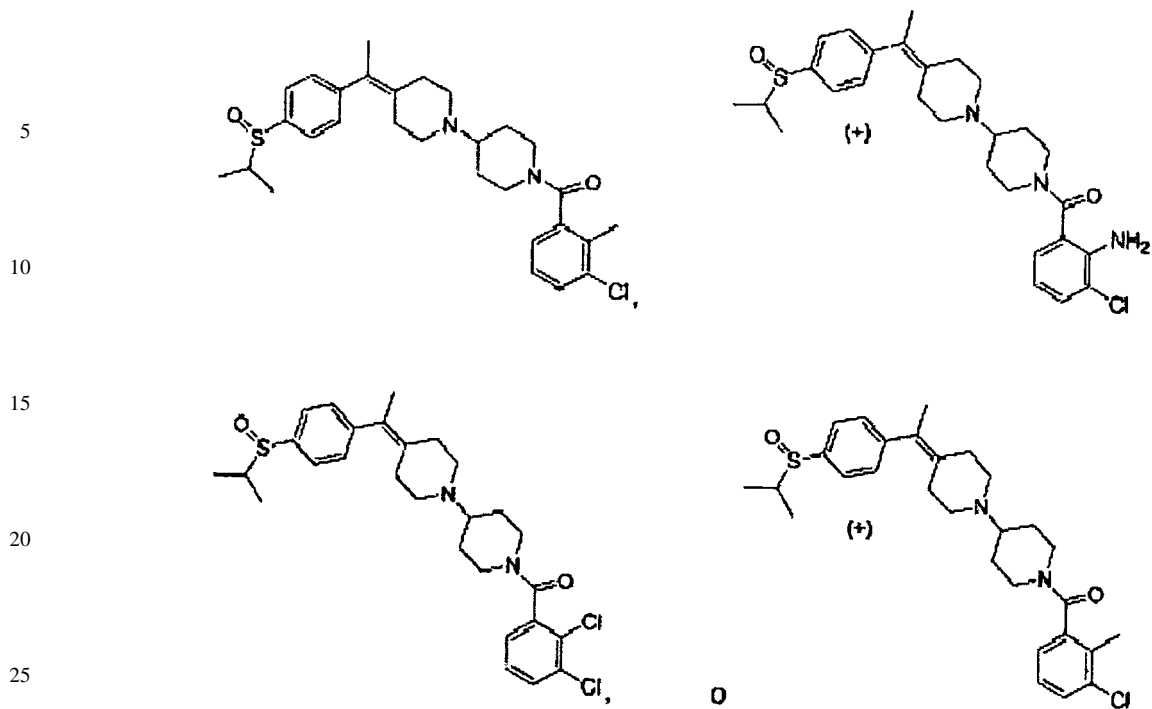
ES 2 269 774 T3

En las realizaciones preferidas de la fórmula I, el compuesto de la presente invención tiene las siguientes fórmulas, incluyendo las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de las mismas:



En otra realización preferida, el compuesto de la presente invención tiene las siguientes fórmulas, incluyendo las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de las mismas:





Excepto cuando se indique otra cosa, las siguientes definiciones se aplican a lo largo de la presente memoria descriptiva y reivindicaciones. Estas definiciones se aplican sin tener en cuenta si el término se utiliza por sí mismo o en combinación con otros términos. Por tanto la definición de “alquilo” se aplica a “alquilo” así como a las porciones “alquilo” de “alcoxi”, “haloalquilo”, etc.

A menos que se conozca, establezca o muestre de otra manera como lo contrario, el punto de unión para un sustituyente de términos múltiples (términos múltiples que se combinan para identificar un único resto) con respecto a la estructura sujeto es a través del término nombrado en último lugar del término múltiple. Por ejemplo, un sustituyente “arilalquilo” se une a la estructura objetivo a través de la porción “alquilo” del sustituyente. Inversamente, cuando el sustituyente es “alquilarilo”, éste se une a la estructura objetivo a través de la porción “arilo” del sustituyente. De manera similar, un sustituyente cicloalquilalquilo se une a un objetivo a través de la última porción “alquilo” del sustituyente (por ejemplo, estructura-alquil-cicloalquilo).

“Paciente” incluye tanto el ser humano como otros mamíferos.

“Mamífero” significa los seres humanos y otros animales.

“Alquilo” significa un grupo hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo preferidos contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo más preferidos contienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más de los grupos alquilo inferiores tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena de alquilo lineal. “Alquilo inferior” significa un grupo que tiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. El término “alquilo sustituido” significa que el grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, siendo seleccionado cada sustituyente independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, amino, -NH(alquilo), -NH(cicloalquilo), -N(alquilo)₂, carboxi y -C(O)O-alquilo. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, y t-butilo.

“Alquenilo” significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquenilo preferidos tienen de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferiores tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena de alquenilo lineal. “Alquenilo inferior” significa de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. El término “alquenilo sustituido” significa que el grupo alquenilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, siendo seleccionado cada sustituyente independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo, arilo, cicloalquilo, ciano, y alcoxi. Los ejemplos no limitantes de grupos alquenilo adecuados incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, y 3-metilbut-2-enilo.

ES 2 269 774 T3

“Alquinilo” significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquinilo preferidos tienen de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena.

5 Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferiores tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena de alquinilo lineal. “Alquinilo inferior” significa de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos no limitantes de los grupos alquinilo adecuados incluyen etinilo, propinilo, y 2-butinilo. El término “alquinilo sustituido” significa que el grupo alquinilo puede estar

10 sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, siendo seleccionado cada sustituyente independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo y cicloalquilo.

“Alquilenilo” significa un grupo difuncional obtenido por separación de un átomo de hidrógeno de un grupo alquilo como se ha definido antes. Los ejemplos no limitantes de alquilenilo incluyen metileno, etileno y propileno.

15 “Arilo” significa un sistema anular aromático monocíclico o multicíclico que comprende de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono, preferiblemente de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. El grupo arilo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido en el anillo con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, siendo seleccionado cada uno de ellos independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, aralquenilo, heteroaralquilo, alquilheteroarilo, heteroaralquenilo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, acilo, aroilo, halo, nitro, ciano, carboxi, alcocixarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquiltio, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclenilo, Y_1Y_2N- , Y_1Y_2N -alquil-, $Y_1Y_2NC(O)-$ y $Y_1Y_2NSO_2-$, donde Y_1 y Y_2 pueden ser iguales o diferentes siendo seleccionado cada uno de ellos independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, y

20 aralquilo. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo.

“Heteroarilo” significa un sistema anular aromático monocíclico o multicíclico que comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos en el anillo, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el cual uno o más de los átomos del anillo es un elemento diferente del carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación. Los heteroarilos preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El “heteroarilo” puede estar opcionalmente sustituido en el anillo mediante el reemplazo de un hidrógeno disponible del anillo por uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, siendo seleccionado cada uno de ellos independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, aralquenilo, heteroaralquilo, alquilheteroarilo, heteroaralquenilo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, acilo, aroilo, halo, nitro, ciano, carboxi, alcocixarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquiltio, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclenilo, Y_1Y_2N- , Y_1Y_2N -alquil-, $Y_1Y_2NC(O)-$ y $Y_1Y_2NSO_2-$, donde Y_1 y Y_2 pueden ser iguales o diferentes, siendo seleccionado cada uno de ellos independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, y aralquilo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre de la raíz heteroarilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente, está presente como un átomo del anillo. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede estar opcionalmente oxidado al N-óxido correspondiente. Los ejemplos no limitantes de heteroarilos adecuados incluyen piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirrolilo, tiazolilo, y similares.

30

35

40

45 “Aralquilo” o “arilalquilo” significa un grupo aril-alquilo en el que el arilo y alquilo son como se han descrito previamente. Los aralquilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos aralquilo adecuados incluyen bencilo, 2-fenetilo y naftilenilmetilo. El enlace con el resto parental es a través del alquilo.

50 “Alquilarilo” significa un grupo alquil-arilo en el que el alquilo y arilo son como se han descrito previamente. Los alquilarilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilarilo adecuados incluyen o-tolilo, p-tolilo y xililo. El enlace con el resto parental es a través del arilo.

“Cicloalquilo” significa un sistema anular no aromático mono- o multicíclico que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los anillos cicloalquilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos en el anillo. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido en el anillo mediante el reemplazo de un hidrógeno disponible en el anillo por uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, siendo seleccionado cada uno de ellos independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, aralquenilo, heteroaralquilo, alquilheteroarilo, heteroaralquenilo, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, acilo, aroilo, halo, nitro, ciano, carboxi, alcocixarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquiltio, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclenilo, Y_1Y_2N- , Y_1Y_2N -alquil-, $Y_1Y_2NC(O)-$ y $Y_1Y_2NSO_2-$, donde Y_1 y Y_2 pueden ser iguales o diferentes, siendo seleccionado cada uno de ellos independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y aralquilo. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos monocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos multicíclicos adecuados incluyen 1-decalinilo, norbornilo, adamantilo y similares.

55

60

65

ES 2 269 774 T3

“Halo” significa grupos fluoro, cloro, bromo, o yodo. Los preferidos son fluoro, cloro o bromo, y los más preferidos son fluoro y cloro.

5 “Halógeno” significa flúor, cloro, bromo, o yodo. Los preferidos son flúor, cloro o bromo, y los más preferidos son flúor y cloro.

“Haloalquilo” significa un alquilo como se ha definido antes donde uno o más átomos de hidrógeno del alquilo están reemplazados por un grupo halo como se ha definido antes.

10 “Cicloalqueno” significa un sistema anular no aromático mono o multicíclico que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono, el cual contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Los anillos cicloalqueno preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 7 átomos en el anillo. El cicloalqueno puede estar opcionalmente sustituido en el anillo mediante el reemplazo de un hidrógeno disponible en el anillo por uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, siendo seleccionado cada uno de ellos independientemente del grupo que
15 consiste en alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, aralqueno, heteroaralquilo, alquilheteroarilo, heteroaralqueno, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, acilo, aroilo, halo, nitro, ciano, carboxi, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquilsulfino, arilsulfino, heteroarilsulfino, alquiltio, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, heterociclenilo, Y_1Y_2N- , Y_1Y_2N -alquil-, $Y_1Y_2NC(O)-$ y $Y_1Y_2NSO_2-$, donde Y_1 y Y_2 pueden ser iguales o diferentes, siendo seleccionado cada uno de ellos independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, y aralquilo. Los ejemplos no limitantes de cicloalquenos monocíclicos adecuados incluyen ciclohexeno, ciclohepteno, y similares. El ejemplo no limitante de un cicloalqueno multicíclico adecuado es norbornileno.

25 “Heterociclenilo” significa un sistema anular no aromático monocíclico o multicíclico que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el cual uno o más de los átomos del sistema anular es un elemento diferente al carbono, por ejemplo un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación, y el cual contiene al menos un doble enlace carbono-carbono o un doble enlace carbono-nitrógeno. No existen átomos adyacentes de oxígeno y/o de azufre presentes en el sistema anular. Los anillos heterociclenilo preferidos contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre de la raíz heterociclenilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente está presente como un átomo en el anillo. El heterociclenilo puede estar opcionalmente sustituido en el anillo mediante el reemplazo de un hidrógeno disponible en el anillo por uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, siendo seleccionado cada uno de ellos independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, aralqueno, heteroaralquilo, alquilheteroarilo, heteroaralqueno, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, acilo, aroilo, halo, nitro, ciano, carboxi, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquilsulfino, arilsulfino, heteroarilsulfino, alquiltio, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, heterociclenilo, Y_1Y_2N- , Y_1Y_2N -alquil-, $Y_1Y_2NC(O)$ y $Y_1Y_2NSO_2-$, donde Y_1 y Y_2 pueden ser iguales o diferentes, siendo seleccionado cada uno de ellos independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, y aralquilo. El átomo de nitrógeno o de azufre del heterociclenilo puede estar opcionalmente oxidado hasta el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos no limitantes de grupos azaheterociclenilo monocíclicos adecuados incluyen 1,2-dihidropiridilo, 1, 4-dihidropiridilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo y similares. Los ejemplos no limitantes de grupos oxaheterociclenilo adecuados incluyen 3,4-dihidro-2H-pirano, dihidrofuranilo, y similares. El ejemplo no limitante de un grupo oxaheterociclenilo multicíclico adecuado es 7-oxabicyclo[2,2,1]hepteno. Los ejemplos no limitantes de anillos tiaheterociclenilo monocíclicos adecuados incluyen dihidrotiofenilo, dihidrotiopirano, y similares.

50 “Heterociclilo” significa un sistema anular no aromático monocíclico o multicíclico saturado que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, en el cual uno o más de los átomos del sistema anular es un elemento diferente al carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación. No existen átomos adyacentes de oxígeno y/o de azufre presentes en el sistema del anillo. Los heterociclilos preferidos contienen de aproximadamente 5
55 a aproximadamente 6 átomos en el anillo. El prefijo aza, oxa o tia antes del nombre de la raíz heterociclilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre respectivamente está presente como un átomo del anillo. El heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido en el anillo mediante el reemplazo de un hidrógeno disponible en el anillo por uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, siendo seleccionado cada uno de ellos independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, aralqueno, heteroaralquilo, alquilheteroarilo, heteroaralqueno, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, acilo, aroilo, halo, nitro, ciano, carboxi, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquilsulfino, arilsulfino, heteroarilsulfino, alquiltio, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, heterociclenilo, Y_1Y_2N- , Y_1Y_2N -alquil-, $Y_1Y_2NC(O)-$ y $Y_1Y_2NSO_2-$, donde Y_1 y Y_2 pueden ser iguales o diferentes, siendo seleccionado cada uno de ellos independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, y aralquilo. El átomo de nitrógeno o de azufre del heterociclilo puede estar opcionalmente oxidado hasta el N-óxido, S-óxido o S,S-dióxido correspondiente. Los ejemplos no limitantes de anillos heterociclilo monocíclicos adecuados incluyen piperidilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolinilo y similares.

ES 2 269 774 T3

“Aralquenilo” significa un grupo aril-alquenilo en el cual el arilo y alquenilo son como se han descrito previamente. Los aralquenilos preferidos contienen un grupo alquenilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos aralquenilo adecuados incluyen 2-fenetenilo y 2-naftiletlenilo. El enlace al resto parental es a través del alquenilo.

5 “Heteroaralquilo” significa un grupo heteroaril-alquilo en el cual el heteroarilo y alquilo son como se han descrito previamente. Los heteroaralquilos preferidos contienen un grupo alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos aralquilo adecuados incluyen piridilmetilo, 2-(furan-3-il)etilo y quinolin-3-ilmetilo. El enlace al resto parental es a través del alquilo.

10 “Heteroaralquenilo” significa un grupo heteroaril-alquenilo en el cual el heteroarilo y alquenilo son como se han descrito previamente. Los heteroaralquenilos preferidos contienen un grupo alquenilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroaralquenilo adecuados incluyen 2-(pirid-3-il)etenilo y 2-(quinolin-3-il)etenilo. El enlace al resto parental es a través del alquenilo.

15 “Hidroxialquilo” significa un grupo HO-alquilo en el cual el alquilo es como se ha definido previamente. Los hidroxialquilos preferidos contienen alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos hidroxialquilo adecuados incluyen hidroximetilo y 2-hidroxietilo.

20 “Sulfonilo” significa un grupo de la fórmula $-S(O)_2-$.

“Sulfinilo” significa un grupo de la fórmula $-S(O)-$.

25 “Acilo” significa un grupo H-C(O)-, alquil-C(O)-, alquenil-C(O)-, alquini-C(O)-, cicloalquil-C(O)-, cicloalquenil-C(O)-, o cicloalquini-C(O)- en el cual los diferentes grupos son como se han descrito previamente. El enlace al resto parental es a través del carbonilo. Los acilos preferidos contienen un alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos acilo adecuados incluyen formilo, acetilo, propanoilo, 2-metilpropanoilo, y ciclohexanoilo.

30 “Aroilo” significa un grupo aril-C(O)- en el cual el grupo arilo es como se ha descrito previamente. El enlace al resto parental es a través del carbonilo. Los ejemplos no limitantes de grupos adecuados incluyen benzoilo y 1- y 2-naftoilo.

35 “Alcoxi” significa un grupo alquil-O- en el cual el grupo alquilo es como se ha descrito previamente. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxi adecuados incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi, y n-butoxi. El enlace al resto parental es a través del oxígeno del éter.

“Arioxi” significa un grupo aril-O- en el cual el grupo arilo es como se ha descrito previamente. Los ejemplos no limitantes de grupos arioxi adecuados incluyen fenoxi y naftoxi. El enlace al resto parental es a través del oxígeno del éter.

40 “Alquilamino” significa un grupo $-NH_2$ o $-NH_3^+$ en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno en el nitrógeno están reemplazados por un grupo alquilo como se ha definido anteriormente.

45 “Alquiltio” significa un grupo alquil-S- en el cual el grupo alquilo es como se ha descrito previamente. Los ejemplos no limitantes de grupos alquiltio adecuados incluyen metiltio, etiltio, i-propiltio y heptiltio. El enlace al resto parental es a través del azufre.

50 “Alquiltioalquilenilo” significa un grupo alquil-S-alquilo en el cual el grupo alquilenilo y alquiltio son como se han descrito previamente. Los ejemplos no limitantes de grupos alquiltioalquilo adecuados incluyen metiltiometileno y etiltioetileno. El enlace al resto parental es a través del grupo alquilo.

“Ariltio” significa un grupo aril-S- en el cual el grupo arilo es como se ha descrito previamente. Los ejemplos no limitantes de grupos ariltio adecuados incluyen feniltio y naftiltio. El enlace al resto parental es a través del azufre.

55 “Aralquiltio” significa un grupo aralquil-S- en el cual el grupo aralquilo es como se ha descrito previamente. El ejemplo no limitante de un grupo aralquiltio adecuado es benciltio. El enlace al resto parental es a través del azufre.

“Alcoxycarbonilo” significa un grupo alquil-O-CO-. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxycarbonilo adecuados incluyen metoxycarbonilo y etoxycarbonilo. El enlace al resto parental es a través del carbonilo.

60 “Ariloxycarbonilo” significa un grupo aril-O-C(O)-. Los ejemplos no limitantes de grupos ariloxycarbonilo adecuados incluyen fenoxycarbonilo y naftoxycarbonilo. El enlace al resto parental es a través del carbonilo.

“Aralcoxycarbonilo” significa un grupo aralquil-O-C(O)-. El ejemplo no limitante de un grupo aralcoxycarbonilo adecuado es benciloxycarbonilo. El enlace al resto parental es a través del carbonilo.

65 “Aminocarbonilo” significa un grupo amino-O-C(O)-. El ejemplo no limitante de un grupo aminocarbonilo adecuado es $NH_2-O-C(O)-$. El enlace al resto parental es a través del carbonilo.

ES 2 269 774 T3

“Alquilaminocarbonilo” significa un grupo alquil-aminocarbonilo. El ejemplo no limitante de un grupo alquilaminocarbonilo adecuado es metil-NH-O-C(O)-. El enlace al resto parental es a través del carbonilo.

5 “Alquilsulfonilo” significa un grupo alquil-S(O₂)-. Los grupos preferidos son aquellos en los cuales el grupo alquilo es alquilo inferior. El enlace al resto parental es a través del sulfonilo.

“Alquilsulfinilo” significa un grupo alquil-S(O)-. Los grupos preferidos son aquellos en los cuales el grupo alquilo es alquilo inferior. El enlace al resto parental es a través del sulfinilo.

10 “Ariulfonilo” significa un grupo aril-S(O₂)-. El enlace al resto parental es a través del sulfonilo.

“Ariulfilino” significa un grupo aril-S(O)-. El enlace al resto parental es a través del sulfinilo.

15 El término “opcionalmente sustituido” significa la sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados.

Como se utiliza en la presente memoria, se pretende que el término “composición” incluya un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

20 Los profármacos y solvatos de los compuestos de la invención se contemplan también en esta memoria. El término “profármaco”, como se emplea aquí, indica un compuesto que es un precursor del fármaco el cual, después de la administración a un sujeto, sufre una conversión química mediante procesos metabólicos o químicos para producir un compuesto de la fórmula I o una sal y/o solvato del mismo. Una discusión de los profármacos se proporciona en T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) volumen 14 de la A. C. S. Symposium Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, ambos incorporados en la presente invención como referencias a esto.

30 “Solvato” significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica grados variables de formación de enlaces iónicos y covalentes, incluyendo la formación de enlaces de hidrógeno. En ciertos casos el solvato podrá ser aislado, por ejemplo cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan a la red cristalina del sólido cristalino. “Solvato” engloba tanto los solvatos en fase de solución como los solvatos aislables. Los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos, y similares. “Hidrato” es un solvato en el que la molécula de disolvente es H₂O. En general, las formas solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, son equivalentes a las formas no solvatadas para los propósitos de esta invención.

40 “Cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz” se pretende que describa una cantidad del compuesto de la presente invención que se une de forma eficaz a los subtipos de receptores muscarínicos y de este modo produce el efecto terapéutico deseado.

Los profármacos y solvatos de los compuestos de la invención se contemplan también en esta memoria. El término “profármaco”, como se emplea aquí, indica un compuesto que es un precursor del fármaco que, después de la administración a un sujeto, sufre una conversión química mediante procesos metabólicos o químicos para producir un compuesto de la fórmula I o una sal y/o solvato del mismo. Una discusión de los profármacos se proporciona en T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) volumen 14 de la A. C. S. Symposium Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, ambos incorporados en la presente invención como referencias a esto.

50 Los compuestos de la fórmula I forman sales que están también dentro del alcance de esta invención. La referencia a un compuesto de la fórmula I en la presente invención se entiende que incluye la referencia a las sales del mismo, a menos que se indique otra cosa. El término “sal(es)”, como se emplea aquí, indica las sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como las sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de la fórmula I contiene tanto un resto básico, tal como piridina o imidazol, pero sin limitarse a ellos, y un resto ácido, tal como ácido carboxílico, pero sin limitarse a él, se pueden formar zwitteriones (“sales internas”) y están incluidos dentro del término “sal(es)” como se utiliza en esta memoria. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (esto es, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales. Las sales de los compuestos de la fórmula I se pueden formar, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula I con una cantidad de ácido o de base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que precipita la sal o en un medio acuoso seguido por liofilización.

65 Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen acetatos, adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, hidroclouros, hidrobromuros, hidroyoduros, 2-hidroxiitanosulfonatos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, 2-naftalensulfonatos, nicotinos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, sulfonatos (tales como los mencionados aquí), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosilatos), undecanoatos, y similares. Adicionalmente,

ES 2 269 774 T3

los ácidos que generalmente se consideran adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos básicos se discuten, por ejemplo, por S. Berge *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson *et al.*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; y en *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D. C. en su web en la red). Estas descripciones se incorporan aquí como referencias a esto.

Los ejemplos de sales básicas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, de litio, y de potasio, sales de metales alcalino-térreos tales como sales de calcio y de magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como benzatinas, dicitclohexilaminas, hidrabaminas (formadas con N,N-bis (deshidroabietil)-etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas, t-butilaminas, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo cloruros de metilo, etilo, propilo, y butilo, bromuros y yoduros), sulfatos de dialquilo (por ejemplo sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

Se pretende que todas estas sales ácidas y básicas sean sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención y se considera que todas las sales ácidas y básicas son equivalentes a las formas libres de los compuestos correspondientes para los propósitos de la invención.

Los compuestos de la fórmula I, y las sales, solvatos y profármacos de los mismos, pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, como una amida o imino-éter). Todas las formas tautoméricas se contemplan aquí como parte de la presente invención.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo los de las sales, solvatos y profármacos de los mismos) así como las sales y solvatos de los profármacos, tales como aquellos que pueden existir debido a los carbonos asimétricos sobre diferentes sustituyentes, incluyendo las formas enantioméricas (las cuales pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), las formas rotaméricas, atropisoméricas, y diastereoisoméricas, se contemplan dentro del alcance de esta invención. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden estar, por ejemplo, sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden estar mezclados, por ejemplo, como racematos o con todos los otros estereoisómeros, u otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R como se define por las IUPAC 1974 Recommendations. Se pretende que el uso de los términos "sal", "solvato", "profármaco" y similares, se apliquen igualmente a la sal, solvato y profármaco de los enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de los compuestos de la invención.

Cuando aparece una variable más de una vez en la fórmula estructural, por ejemplo R^5 cuando X es $-C(OR^5)_2-$, la identidad de cada variable que aparece más de una vez se puede seleccionar independientemente a partir de la definición de esa variable.

Los isómeros individuales se pueden preparar utilizando procedimientos de resolución convencionales, por ejemplo, tratamiento con un ácido ópticamente activo apropiado, separando los diastereómeros y después recuperando el isómero deseado. Además, los isómeros ópticos individuales se pueden preparar mediante síntesis asimétrica.

También, en el caso de que esté presente un grupo ácido (-COOH) o alcohol, se pueden emplear los ésteres farmacéuticamente aceptables tales como los de metilo, etilo, butilo, acetato, maleato, pivaloiloximetilo, y similares, y aquellos ésteres conocidos en la técnica para modificar las características de solubilidad o de hidrólisis para uso como formulaciones de liberación sostenida o formulaciones de profármaco.

En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula estructural I en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la presente invención proporciona un método para preparar una composición farmacéutica que comprende la mezcla de un compuesto de la fórmula I con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I para tratar una enfermedad cognitiva o neurodegenerativa administrando a un paciente que sufre dicha enfermedad una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I.

Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I para tratar una enfermedad cognitiva o neurodegenerativa mediante una terapia de asociación que comprende administrar a un paciente que sufre dicha enfermedad una cantidad eficaz de una asociación de un compuesto de la fórmula I con un inhibidor de acetilcolinesterasa.

Otro aspecto de la invención se refiere a un kit para tratar una enfermedad cognitiva o neurodegenerativa que comprende, en recipientes separados en un único paquete, compuestos farmacéuticos para uso en asociación, en un recipiente un compuesto de la fórmula I que mejora la liberación de acetilcolina y en un segundo recipiente un inhibidor de la acetilcolinesterasa, estando cada uno de dichos compuesto e inhibidor en un vehículo farmacéuticamente aceptable y siendo sus cantidades asociadas una cantidad eficaz.

ES 2 269 774 T3

Los compuestos de la fórmula I presentan actividad antagonista selectiva de los receptores muscarínicos M2 y/o M4, la cual ha sido correlacionada con la actividad farmacéutica para tratar los trastornos cognitivos tales como la enfermedad de Alzheimer y la demencia senil.

5 Para el tratamiento de asociación con más de un agente activo, donde los agentes activos están en formulaciones de dosificación separadas, los agentes activos se pueden administrar separadamente o conjuntamente. Además, la administración de un elemento puede ser anterior, concurrente, o subsiguiente a la administración del otro agente.

10 Para preparar composiciones farmacéuticas, se mezclan uno o más compuestos activos con vehículos inertes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos activos incluyen, pero sin limitarse a ellos, el compuesto de la presente invención, los compuestos capaces de mejorar la liberación de ACh, y los inhibidores de ACh'asa. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos.

15 Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias las cuales pueden actuar también como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes o agentes para desintegración del comprimido; el vehículo puede ser también un material para encapsulación. Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como un ejemplo se puede mencionar agua o soluciones de agua-propilenglicol para inyección parenteral.

20 Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, pastillas, comprimidos para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones que se destinan para uso oral se pueden preparar según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente bien presentadas y de sabor agradable. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de los comprimidos. Estos excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes para granulación y agentes desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden ser no recubiertos o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas para retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y con ello proporcionar una acción sostenida durante un período más prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un material para retardar el tiempo tal como el monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Los comprimidos se pueden recubrir también mediante la técnica descrita en las patentes de Estados Unidos Nos. 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada.

40 Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o con un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

45 Las suspensiones acuosas contienen el material activo en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido que se presenta de manera natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilen-oxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno-sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilensorbitán. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo, o de n-propilo, o uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartamo.

60 Las suspensiones oleosas se pueden formular mediante la suspensión del ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de ajonjolí o aceite de coco, o en aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes tales como los indicados anteriormente, y agentes para proporcionar una preparación oral de sabor agradable. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico. Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de suspensiones acuosas mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Ejemplos de agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión son los mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo edulcorantes, agentes aromatizantes y colorantes.

ES 2 269 774 T3

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar también en forma de emulsiones aceite-en-agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser fosfátidos naturales, por ejemplo lecitina de soja, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitán. Las emulsiones pueden contener también agentes edulcorantes y aromatizantes.

Los jarabes y elixires se pueden formular también con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden contener también un emoliente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes.

El compuesto de la presente invención, o las composiciones farmacéuticas del mismo, puede estar en la forma de una suspensión estéril acuosa u oleosa inyectable. Esta suspensión se puede formular según la técnica conocida utilizando los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión que han sido mencionados antes. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles, se emplean convencionalmente como un disolvente o un medio de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo la adición de mono- o diglicéridos sintéticos, los ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

El compuesto de la presente invención, o las composiciones farmacéuticas del mismo, se pueden administrar también en la forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente adecuado no irritante que es sólido a las temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y por tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, geles, soluciones o suspensiones, etc., que contienen el compuesto de la fórmula I. (Para los fines de esta solicitud, la aplicación tópica debe incluir lavados bucales y gargarismos).

El compuesto de la presente invención, o las composiciones farmacéuticas del mismo, se pueden administrar en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o por vía transdérmica, utilizando las formas de parches transdérmicos para la piel bien conocidos por los expertos en la técnica. Para ser administrada en la forma de un sistema de liberación transdérmica, la administración posológica será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

El compuesto de la presente invención, o las composiciones farmacéuticas del mismo, se pueden administrar también como un supositorio empleando bases tales como manteca de cacao, gelatina glicerizada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de diferentes pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos y polietilenglicol.

Preferiblemente, la preparación farmacéutica está en una forma farmacéutica unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en unidades de dosis que contienen cantidades apropiadas de los componentes activos. La forma farmacéutica unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de la preparación tales como comprimidos y cápsulas envasados, y polvos en viales o ampollas. La forma farmacéutica unitaria puede ser también una cápsula, sello o el propio comprimido, o puede tener el número apropiado de cualquiera de estos en una forma envasada.

El régimen posológico que utiliza los compuestos de la presente invención se selecciona de acuerdo con una variedad de factores que incluyen el tipo, especie, edad, peso, sexo y condición médica del paciente; la gravedad de la enfermedad a ser tratada; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular empleado. Un médico o veterinario de experiencia ordinaria puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar, detener o invertir el progreso de la enfermedad. La precisión óptima para lograr la concentración del fármaco dentro del intervalo que produce eficacia sin toxicidad requiere un régimen basado en la cinética de la disponibilidad del fármaco en los sitios diana. Esto implica la consideración de la distribución, equilibrio, y eliminación de un fármaco. La cantidad de compuesto activo en una preparación de dosis unitaria se puede variar o ajustar de 1 mg a 100 mg según la aplicación particular y la potencia del ingrediente activo y el tratamiento pretendido. Esto podría corresponder a una dosis de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 20 mg/kg que se puede dividir en 1 a 3 administraciones al día. La composición puede contener también, si se desea, otros agentes terapéuticos.

De forma ventajosa, el agente activo de la presente invención se puede administrar en una única dosis al día, o la dosis total diaria se puede administrar en dosis divididas en dos, tres o cuatro veces al día.

La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales vehículos para producir una única forma farmacéutica variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración.

No obstante, se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración, velocidad de excreción, asociación del fármaco y la gravedad de la enfermedad particular que se somete a terapia.

5

Cuando un compuesto de la fórmula I o un compuesto capaz de mejorar la liberación de ACh se utiliza en asociación con un inhibidor de la acetilcolinesterasa para tratar los trastornos cognitivos, estos dos componentes activos pueden ser co-administrados simultáneamente o secuencialmente, o se puede administrar una única composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I o un compuesto capaz de mejorar la liberación de ACh y un inhibidor de la acetilcolinesterasa en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los componentes de la asociación se pueden administrar individualmente o juntos en cualquier forma farmacéutica convencional oral o parenteral tal como cápsulas, comprimidos, polvo, sellos, suspensión, solución, supositorios, pulverización nasal, etc. La dosis del inhibidor de la acetilcolinesterasa puede variar de 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal.

Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto según la invención para tratar una enfermedad cognitiva o neurodegenerativa administrando a un paciente que sufre dicha enfermedad una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención.

Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto según la invención para tratar una enfermedad cognitiva o neurodegenerativa mediante una terapia de asociación que comprende administrar a un paciente que sufre dicha enfermedad una cantidad eficaz de una asociación de un compuesto de la presente invención con un inhibidor de la acetilcolinesterasa.

Se considera otra terapia de asociación para tratar una enfermedad cognitiva o neurodegenerativa que comprende administrar a un paciente que sufre dicha enfermedad una cantidad eficaz de una asociación de un compuesto que mejora la liberación de acetilcolina con un inhibidor de la acetilcolinesterasa. Preferiblemente el inhibidor de la acetilcolinesterasa es un antagonista muscarínico selectivo de M2 o M4.

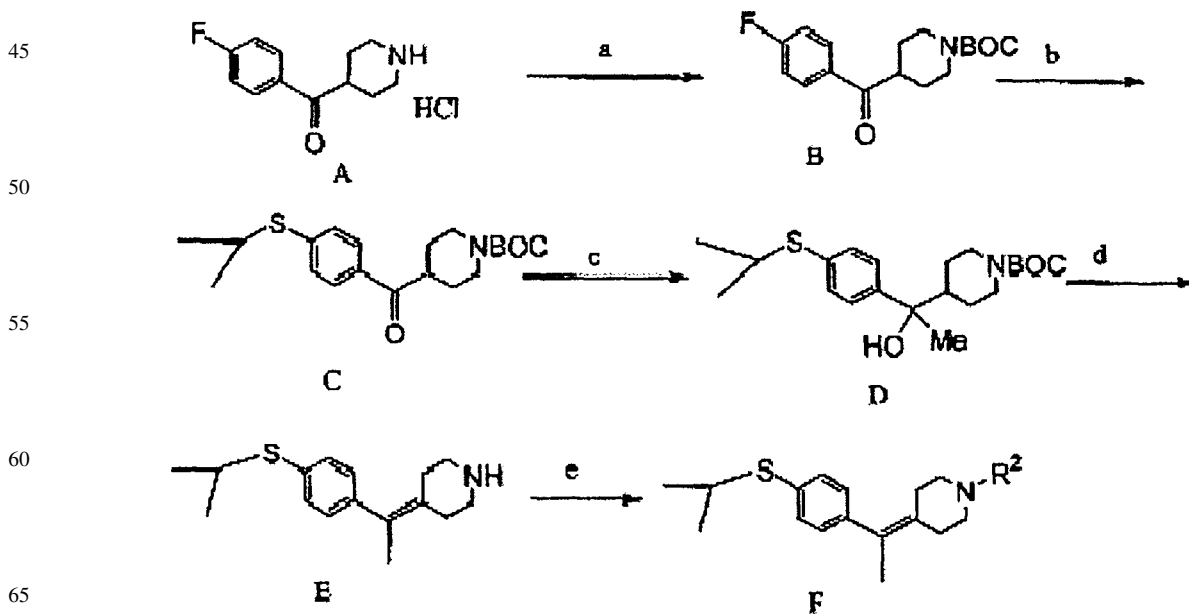
Otro aspecto de la invención se refiere a un kit para tratar una enfermedad cognitiva o neurodegenerativa. El kit comprende recipientes separados cuyos contenidos van a ser asociados, en el que un recipiente contiene un compuesto que mejora la liberación de acetilcolina y un recipiente separado contiene un inhibidor de la acetilcolinesterasa. El compuesto y el inhibidor están cada uno en un vehículo farmacéuticamente aceptable y sus cantidades asociadas son una cantidad eficaz. Preferiblemente el compuesto mejorador de la liberación de acetilcolina es un antagonista muscarínico selectivo de M2 o M4,

35

La invención descrita en esta memoria se aclara por la siguiente preparación y ejemplos que no deben ser considerados como limitantes del alcance de la descripción. Rutas mecánicas y estructuras análogas alternativas pueden ser evidentes para los expertos en la técnica.

40 Ejemplo 1

Síntesis de los compuestos Nos. 41, 47, 48, 61 y 62



ES 2 269 774 T3

Etapa A: Se disolvió y se mezcló hidrocloreto de 4(4-fluorobencil)piperidina (25 g, 0,1026 mol) comercialmente disponible en una solución que contenía éter dietílico al 10% (126 ml) y NaOH al 10% (126 ml). Se enfrió la mezcla a 0°C, y se añadió gota a gota una solución de dicarbonato de di-t-butilo (26,88 g, 0,1231 mol) en Et₂O (50 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche, después se extrajo con Et₂O (3 x 200 ml). Las capas orgánicas se reunieron, se secaron sobre MgSO₄, y se evaporaron a sequedad para obtener el compuesto B (30,7 g, 97%).

Etapa B: Se suspendió en DMF (50 ml) hidruro de sodio (4,92 g, 0,123 mol, al 60% en dispersión oleosa) seguido por la adición de 2-propanotiol (9,06 ml, 0,0976 mol) a 0°C bajo N₂. Una vez que la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, se añadió en porciones el compuesto B (15 g, 0,0488 mol). Se calentó la mezcla de reacción a 65°C durante 6 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Después se añadieron a la mezcla 200 ml de solución de NaOH 1 N, se agitó durante 3 días para dejar que se oxidara el exceso de 2-propanotiol. Luego se extrajo la mezcla de reacción con Et₂O (3 x 300 ml). Las fases de Et₂O reunidas se secaron sobre NaHCO₃ y se evaporaron. El compuesto C se re-cristalizó en Et₂O (15,8 g, 89%).

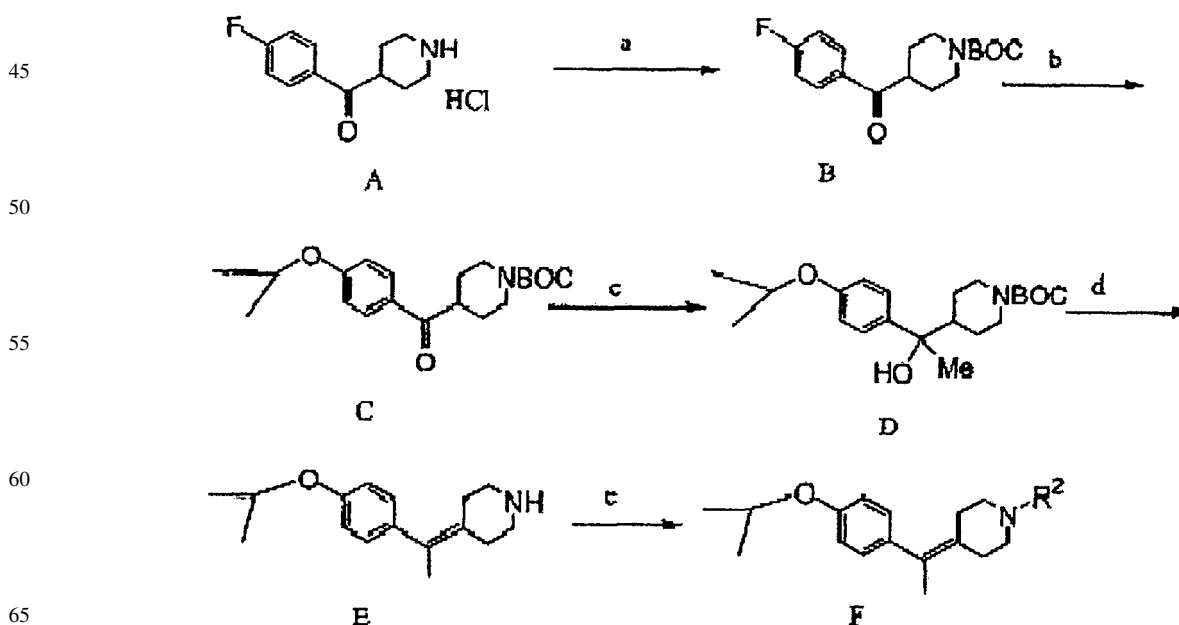
Etapa C: El compuesto C (15 g, 0,4126 mol) se disolvió en THF (80 ml). Una vez que se hubo enfriado la solución a -78°C, se añadió gota a gota solución de metil-litio (1,5 M en éter etílico, 41,26 ml, 0,0619 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo N₂ durante 1 hora. Se añadió solución saturada de NaHCO₃ (200 ml) a la mezcla de reacción seguida por la extracción con CH₂Cl₂ (3 x 200 ml). La fase orgánica reunida se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. Se obtuvo el compuesto D (15 g, 95%).

Etapa D: Se disolvió el compuesto D (8,0 g, 0,0211 mol) en CH₂Cl₂ (25 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (25 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante toda la noche y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó después con una solución de NaOH 1 N (100 ml). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml). La fase orgánica reunida se secó sobre NaHCO₃ y se evaporó. Se obtuvo el compuesto E (5,33 g, 96%).

Etapa E: Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (12,98 g, 0,061 mol) a una solución del compuesto E (5,33 g, 0,02 mol) y 0,03 mol de la cetona apropiada en dicloroetano (100 ml). Las cetonas que fueron utilizadas para sintetizar los compuestos 41, 47, 48, 61 y 62 fueron, respectivamente, ciclohexona, 4-n-propilciclohexona, 4-trifluorometilciclohexona, y 3-metilciclohexona para los compuestos 61 y 62. Estas cetonas se añadieron al compuesto E para crear el grupo R₂ del compuesto F. R₂ tiene el mismo significado que se describió anteriormente en la Tabla 1. La mezcla de reacción se agitó bajo N₂ a temperatura ambiente durante toda la noche y después se sofocó con solución de NaOH 1 N (200 ml). La mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 200 ml). La fase orgánica reunida se secó sobre NaHCO₃ y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía rápida en columna (EtOAc al 20% en hexano) para obtener el compuesto F (9,22 g).

Ejemplo 2

Síntesis de los compuestos Nos. 41, 47, 48, 61 y 62

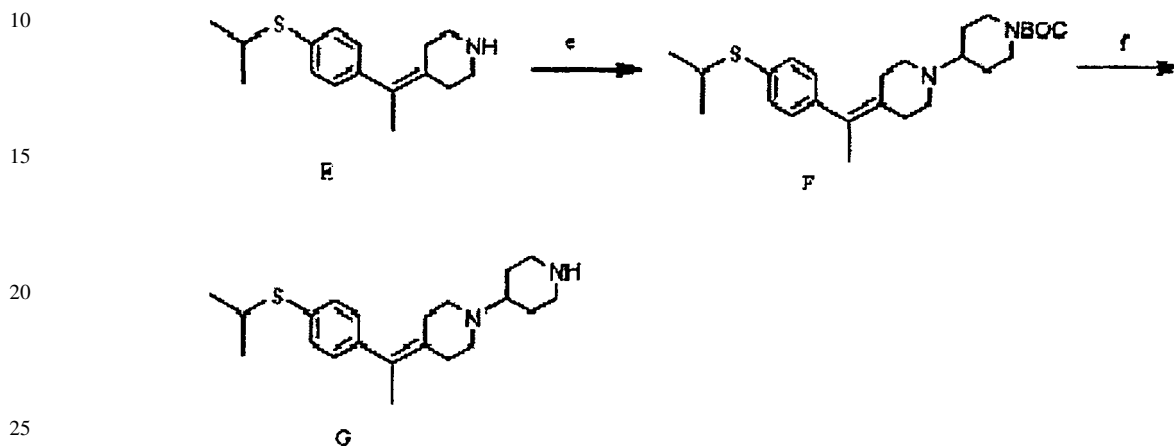


ES 2 269 774 T3

Se utilizó el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 1 excepto que el 2-propanotiol fue reemplazado por 2-propanol en la etapa B. Las cetonas que fueron utilizadas en la etapa E para preparar los compuestos Nos. 40 y 60 fueron, respectivamente, ciclohexona y 3-metilciclohexona.

5 Ejemplo 3

Síntesis del compuesto No. 7

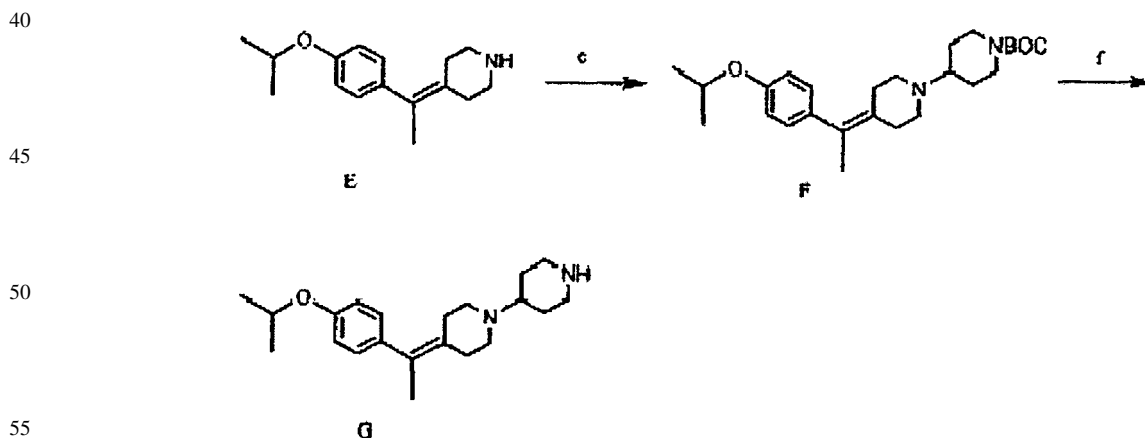


30 Se utilizó el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 1 para las etapas A-E, donde la cetona utilizada en la etapa E fue N-t-butoxicarbonil-4-piperidona. Después se llevó a cabo la etapa F para preparar el compuesto G.

Etapa F: El compuesto F (0,87 g, 1,956 mol) se disolvió en CH_2Cl_2 (5 ml) seguido por la adición de TFA (5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se evaporó. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (100 ml), se lavó con solución de NaOH 1 N, se secó sobre NaHCO_3 , y se evaporó para dar el compuesto G (0,667 g, 98%).

35 Ejemplo 4

Síntesis del compuesto No. 8



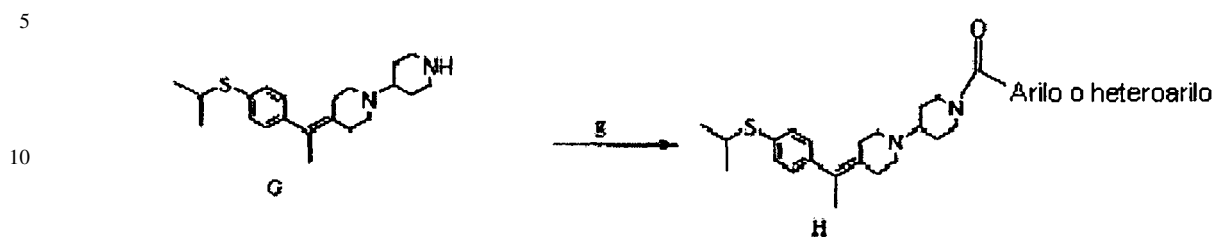
60 Se utilizó el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 3 excepto que el 2-propanotiol fue reemplazado por 2-propanol en la etapa B.

65

ES 2 269 774 T3

Ejemplo 5

Síntesis de los compuestos Nos. 3, 4, 6, 11, 12, 16, 17, 23, 24, 27, 28, 37 y 49

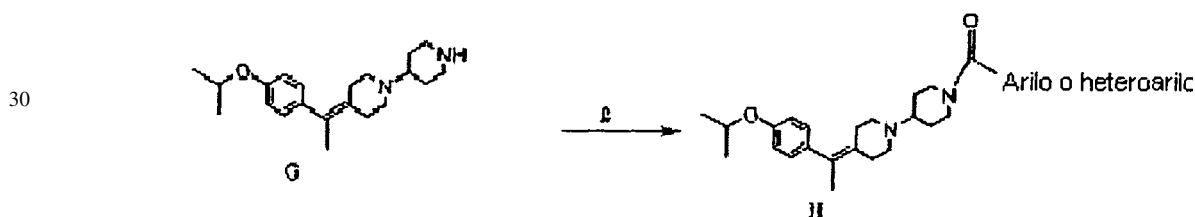


15 Se utilizó el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 3 para las etapas A-F. Después se llevó a cabo la etapa G para preparar el compuesto H.

20 G: Procedimiento general: Una vez que el compuesto G (100 mg, 0,29 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (5 ml), se añadieron el ácido correspondiente (1,5 equivalentes), EDCI (200 mg, 1 mmol) y DMAP (5 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo N_2 durante toda la noche. Se separó el producto amida (compuesto H) por TLC preparativa (7% de MeOH en CH_2Cl_2).

Ejemplo 6

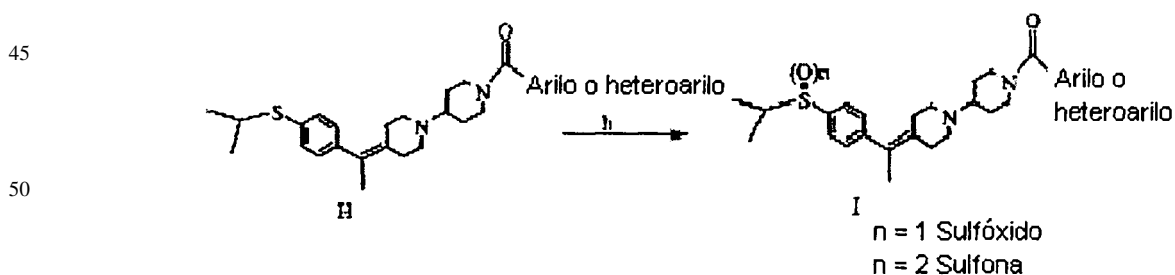
25 Síntesis de los compuestos Nos. 1, 2, 10, 42, 43, 44 y 63



40 Se utilizó el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 5 excepto que el 2-propanotiol fue reemplazado por 2-propanol en la etapa B.

Ejemplo 7

Síntesis de los compuestos Nos. 5, 13-15, 18-22, 25-26, 29-36, 38, 39, 54, 55, 58, 59, y 64



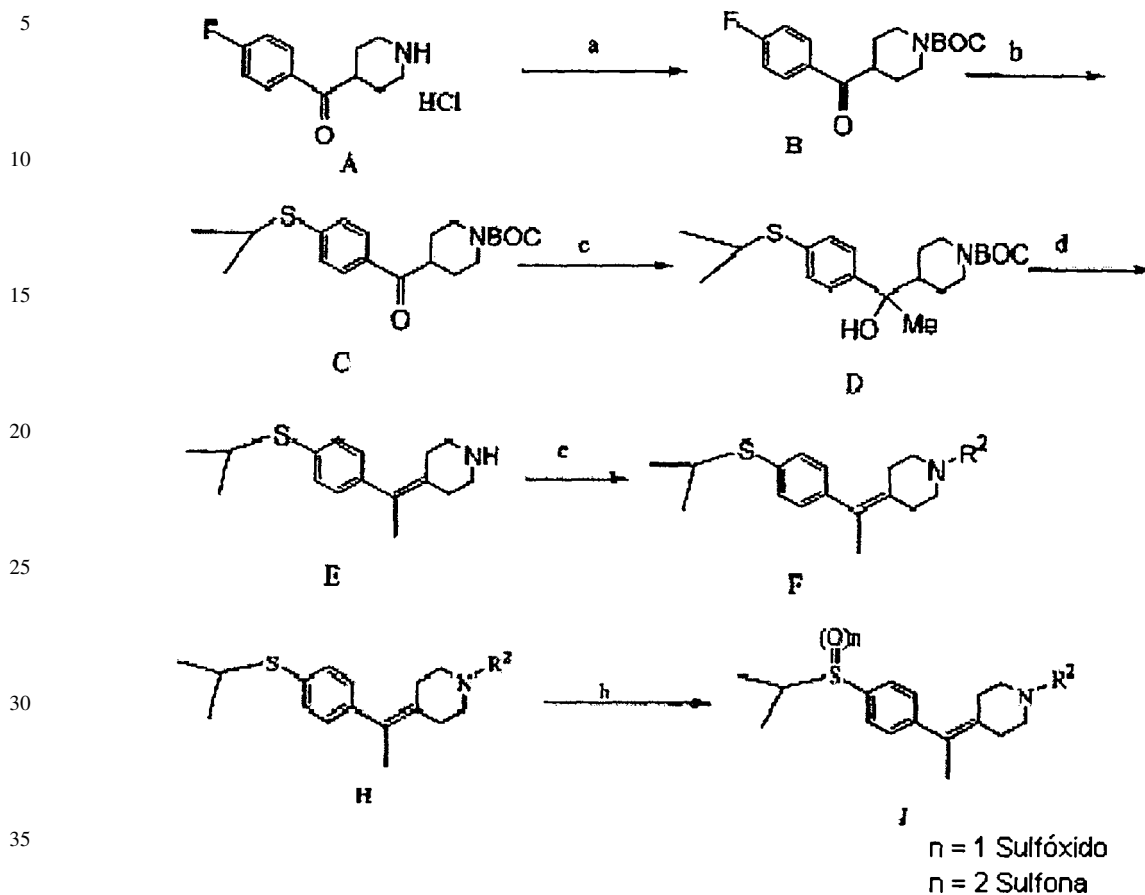
55 Se utilizó el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 5 para las etapas A-G. Después se llevó a cabo la etapa H para preparar el compuesto I.

60 H: La amida preparada en la etapa G (100 mg, 0,207 mol) se disolvió en ácido acético (4 ml) seguido por la adición de tetrahidrato de perborato sódico (70 mg, 0,456 mol, 2,2 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y después se sofocó con solución de NaOH 1 N (50 ml). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). La fase orgánica reunida se secó sobre NaHCO_3 y se evaporó. Se separaron el sulfóxido y la sulfona mediante TLC preparativa (7% de MeOH en CH_2Cl_2).

65

Ejemplo 8

Síntesis de los compuestos Nos. 45-46, 50-53, 56, 57, 63, 66, 67 y 68



40 Se utilizó el mismo procedimiento que se ha descrito en los ejemplos 1 y 3 para las etapas A- F. Después se llevó a cabo la etapa H como se describe en el ejemplo 7 para preparar el compuesto J. Las cetonas utilizadas en la etapa E para preparar los compuestos Nos. 45-46; 50-51; 52-53, 63, y 66-68; y 56-57 fueron, respectivamente, ciclohexanol, 4-metilciclohexanol; 3-metilciclohexanol; y 4-isopropilciclohexanol.

Ejemplo 9

45 Síntesis de los compuestos Nos. 69-70

50 Se llevó a cabo el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 8 para preparar el compuesto J excepto que el 2-propanotiol fue reemplazado por 4-metoxifeniltiol en la etapa B. La cetona utilizada en la etapa E para preparar los compuestos Nos. 69-70 fue 3-metilciclohexanol.

Ejemplo 10

55 Síntesis del compuesto No. 71

Se llevó a cabo el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 8 para preparar el compuesto J excepto que el 2-propanotiol fue reemplazado por 3-clorofeniltiol en la etapa B. La cetona utilizada en la etapa E para preparar los compuestos Nos. 69-70 fue 3-metilciclohexanol.

60 Las reacciones anteriores se pueden seguir si fuera necesario o se deseara por una o más de las siguientes etapas; (a) separación de cualquier grupo protector del compuesto así producido; (b) conversión del compuesto así producido en una sal, éster y/o solvato farmacéuticamente aceptable; (c) conversión de un compuesto según la fórmula I así producido en otro compuesto según la fórmula I, y (d) aislamiento de un compuesto de la fórmula I, incluyendo la separación de los estereoisómeros de la fórmula I.

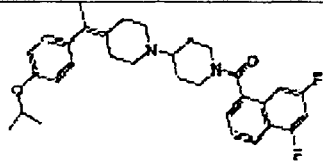
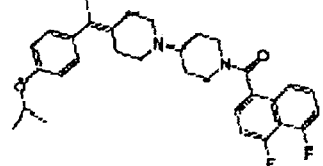

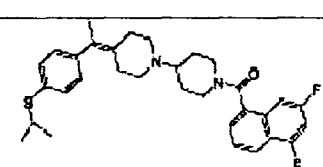
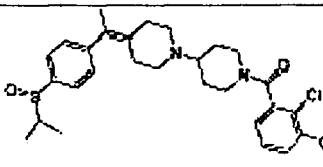
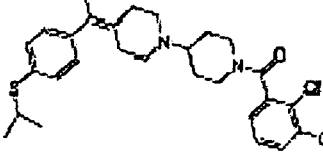
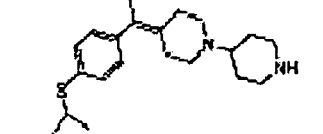
65 Basándose en las secuencias de reacción precedentes, los expertos en la técnica serán capaces de seleccionar los materiales de partida necesarios para producir cualquier compuesto según la fórmula I.

ES 2 269 774 T3

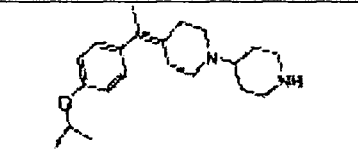
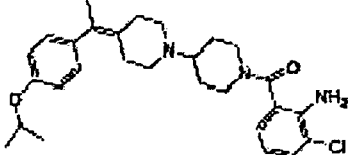
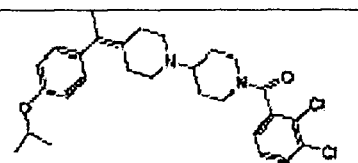
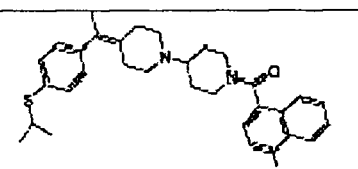
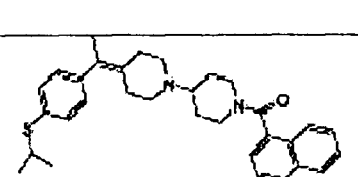
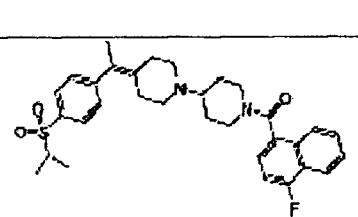
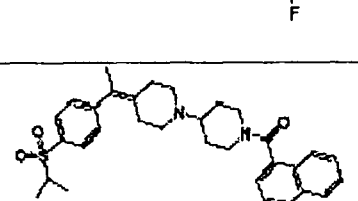
En los procedimientos anteriores algunas veces es deseable y/o necesario proteger ciertos grupos durante las reacciones. Se pueden utilizar los grupos protectores convencionales, familiares a los expertos en la técnica. Después de la reacción o reacciones, los grupos protectores pueden ser separados mediante procedimientos estándares.

5 Utilizando los materiales de partida apropiados en los procedimientos descritos anteriormente o modificaciones de aquellos procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica, se pueden preparar los compuestos que se muestran en la siguiente Tabla de compuestos.

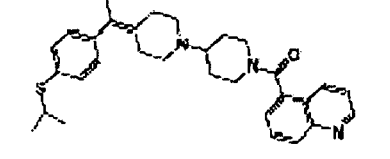
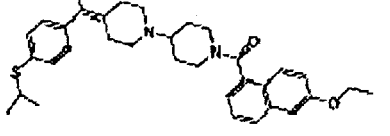
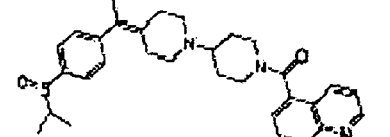
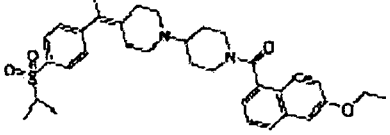
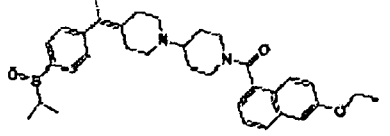
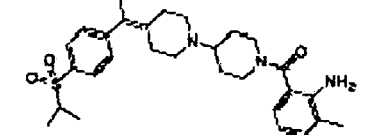
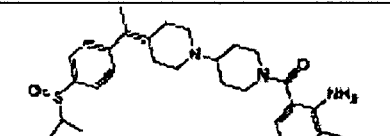
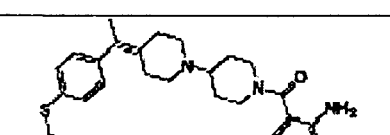
TABLA DE COMPUESTOS

Nº de compuesto	ESTRUCTURA	HRMS calculado	HRMS observado
1		519,2823	519,2819
2		519,2823	519,2811
3		535,2608	535,2595
4		535,2603	535,2595
5		533,1796	533,1795
6		517,1847	517,1853
7		345,2364	345,2367

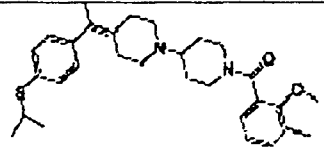
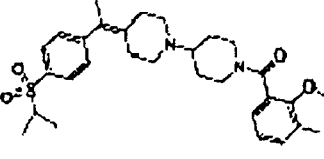
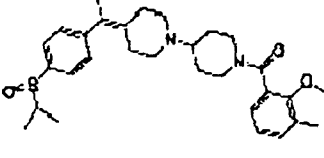
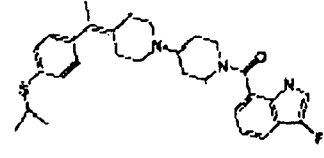
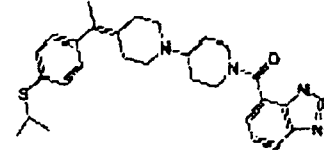
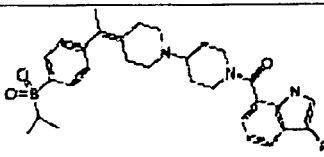
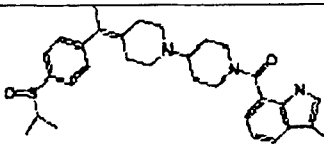
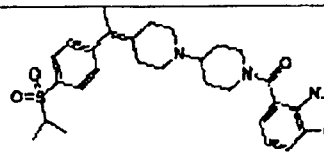
ES 2 269 774 T3

N° de compuesto	ESTRUCTURA	HRMS calculado	HRMS observado
8		329,2593	329,259
9		482,2574	482,2575
10		501,2076	501,2066
11		517,2689	517,2696
12		499,2783	499,2784
13		549,2587	549,2579
14		531,2681	531,2692

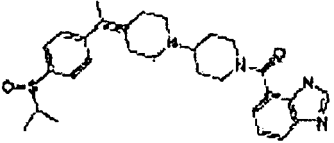
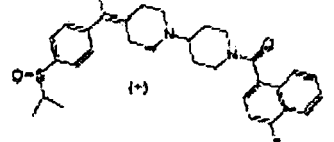
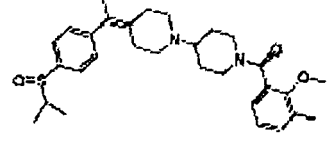
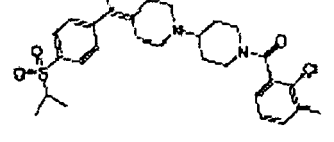
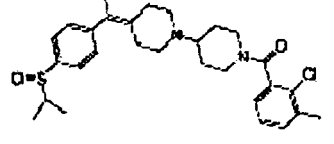
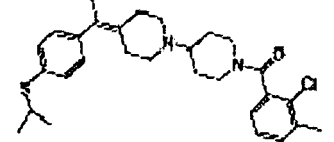
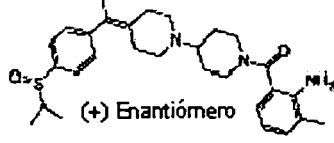
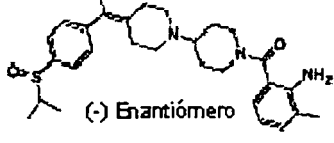
ES 2 269 774 T3

Nº de compuesto	ESTRUCTURA	HRMS calculado	HRMS observado
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 15		500,2736	500,2732
16		543,3045	543,3039
17		516,2685	516,2693
18		575,2944	575,2933
19		559,2994	559,2991
20		510,279	510,2774
21		494,2841	494,2842
22		478,2892	478,2918

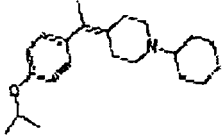
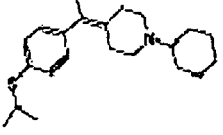
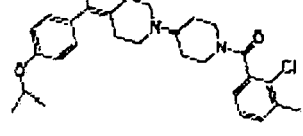
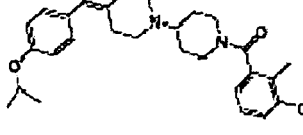
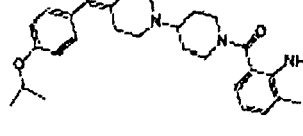

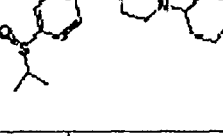

ES 2 269 774 T3

N° de compuesto	ESTRUCTURA	HRMS calculado	HRMS observado
23		493,2889	493,2875
24		525,2785	525,2787
25		509,2838	509,2832
26		506,2641	506,2648
27		489,2688	489,2682
28		538,254	538,2555
29		522,2591	522,2604
30		521,2586	521,2561

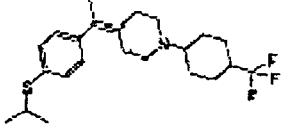
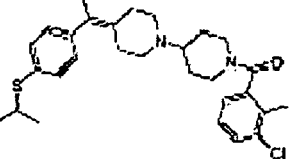
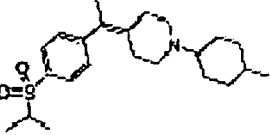
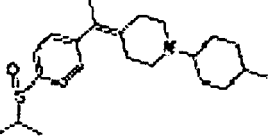
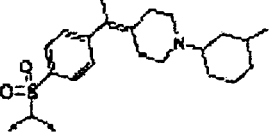
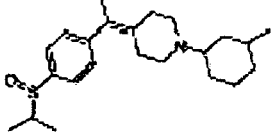
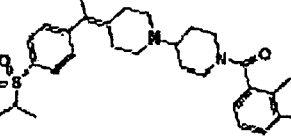
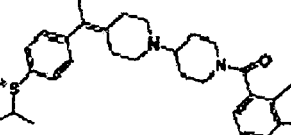
ES 2 269 774 T3

Nº de compuesto	ESTRUCTURA	HRMS calculado	HRMS observado
31		505,2586	505,2638
32		533,2638	533,2642
33		509,2838	509,2837
34		529,2292	529,2302
35		513,2343	513,235
36		497,2393	497,239
37		494,2841	494,2847
38		494,2841	494,2832

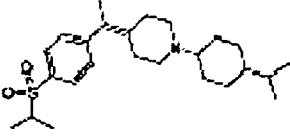
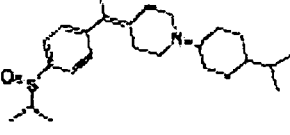
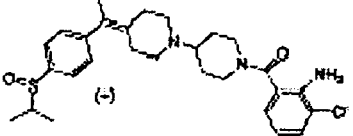
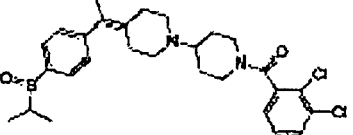
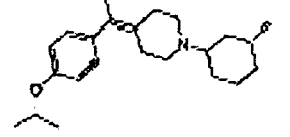
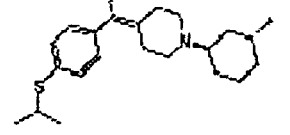
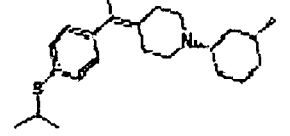
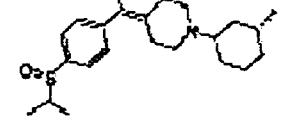
ES 2 269 774 T3

N° de compuesto	ESTRUCTURA	HRMS calculado	HRMS observado
39		328,264	328,2636
40		344,2412	344,2415
41		481,2622	481,2626
42		481,2622	481,2623
43		462,3121	462,3117
44		376,231	376,2321
45		360,2361	360,2357
46		386,2881	386,2873

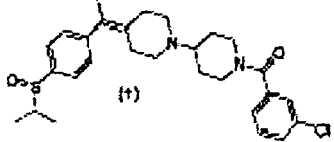
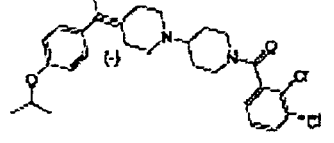
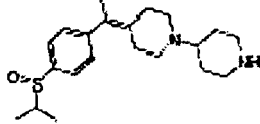
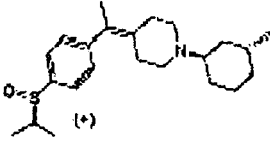
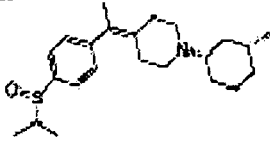
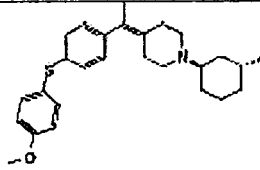
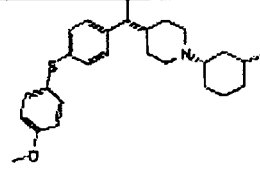
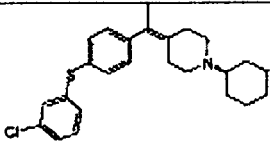
ES 2 269 774 T3

Nº de compuesto	ESTRUCTURA	HRMS calculado	HRMS observado
47		412,2286	412,2301
48		497,2393	497,24
49		390,2467	390,2451
50		374,2518	374,2506
51		390,2467	390,2454
52		374,2518	374,2511
53		529,2292	529,2286
54		513,2343	513,2352

ES 2 269 774 T3

N° de compuesto	ESTRUCTURA	HRMS calculado	HRMS observado
55		418,278	418,2777
56		402,2831	402,2833
57		514,2295	514,2291
58		535,1767	535,1772
59		342,2797	342,2781
60		358,2568	358,2558
61		358,2568	358,2571
62		374,2518	374,252

ES 2 269 774 T3

Nº de compuesto	ESTRUCTURA	HRMS calculado	HRMS observado
63		513,2343	513,2338
64		503,2232	503,2233
65		361,2314	361,2318
66		374,2518	374,2511
67		374,2518	374,2516
68		421,2439	421,2437
69		422,2518	422,2523
70		426,2022	426,2014

Los compuestos de la fórmula I presentan actividad farmacológica en los procedimientos de ensayo diseñados para indicar la actividad antagonista de los receptores muscarínicos M1 y M2, Los compuestos no son tóxicos a dosis farmacéuticamente terapéuticas. A continuación están las descripciones de los procedimientos de ensayo.

ES 2 269 774 T3

Actividad de unión a los receptores muscarínicos

El compuesto de interés se ensaya en cuanto a su capacidad para inhibir la unión a los subtipos de receptores muscarínicos M1, M2, M3, M4 y M5 humanos clonados. Las fuentes de receptores en estos estudios fueron membranas de líneas de células CHO transfectadas establemente las cuales expresaban cada uno de los subtipos de receptor. Después de su crecimiento, las células se sedimentaron y seguidamente se homogeneizaron utilizando un Politron en 50 volúmenes de tampón frío de fosfato Na/K 10 mM, pH 7,4 (Tampón B). Los homogenatos se centrifugaron a 40,000 x g durante 20 minutos a 4°C. Los sobrenadantes resultantes se desecharon y los sedimentos se resuspendieron en Tampón B a una concentración final de 20 mg de tejido húmedo/ml. Estas membranas se conservaron a -80°C hasta que se utilizaron en los ensayos de unión descritos a continuación.

La unión a los receptores muscarínicos humanos clonados se llevó a cabo utilizando bencilato de ³H-quinuclidinilo (QNB) (Watson *et al.*, 1986). Brevemente, las membranas (aproximadamente 8, 20, y 14 µg de proteína de ensayo para las membranas que contenían M1, M2, y M4, respectivamente) se incubaron con ³H-QNB (concentración final de 100-200 pM) y con concentraciones crecientes del fármaco no marcado en un volumen final de 2 ml a 25°C durante 90 minutos. La unión no específica se ensayó en presencia de atropina 1 µM. Las incubaciones se terminaron mediante filtración al vacío sobre filtros de fibra de vidrio GF/B utilizando un aparato para filtración Skatron y se lavaron los filtros con tampón frío de fosfato Na/K 10mM, pH 7,4. Se añadió el cóctel de centelleo a los filtros y se incubaron los viales durante toda la noche. El radioligando unido se cuantificó en un contador de centelleo líquido (50% de eficiencia). Los datos resultantes fueron analizados en cuanto a los valores de IC₅₀ (esto es, la concentración de compuesto requerida para inhibir la unión en un 50 %) utilizando el programa de ordenador EBDA (McPherson, 1985). Se determinaron entonces los valores de afinidad (K_i) utilizando la siguiente fórmula (Cheng and Prusoff, 1973);

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[concentración\ del\ radioligando]}{[afinidad\ del\ radioligando\ (K_D)]}}$$

Por lo tanto, un valor más bajo de K_i indica una mayor afinidad de unión.

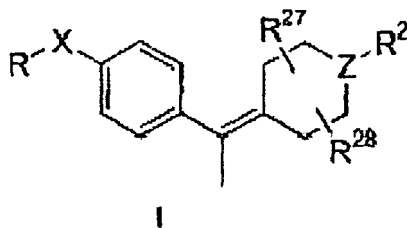
Para determinar el grado de selectividad de un compuesto para la unión a un receptor muscarínico particular, el valor K_i de un primer receptor muscarínico se divide por el valor K_i de otro receptor muscarínico. Por ejemplo, cuando el valor K_i de los receptores M1 se divide por el valor K_i de los receptores M2, una relación más alta indica una mayor selectividad para la unión al receptor muscarínico M2,

Para los compuestos que aparecen en la Tabla de Compuestos, se encontró que el intervalo de actividad antagonista muscarínica para el receptor M2 era de aproximadamente 0,295 nM a aproximadamente 168,15 nM.

Aunque la presente invención ha sido descrita conjuntamente con las realizaciones específicas indicadas anteriormente, muchas alternativas, modificaciones y otras variaciones de la misma serán evidentes para los expertos en la técnica.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula estructural:

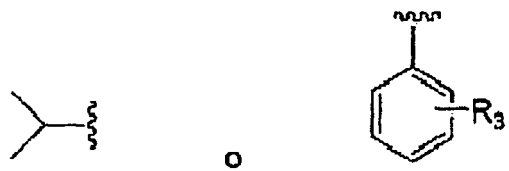


15 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, donde:

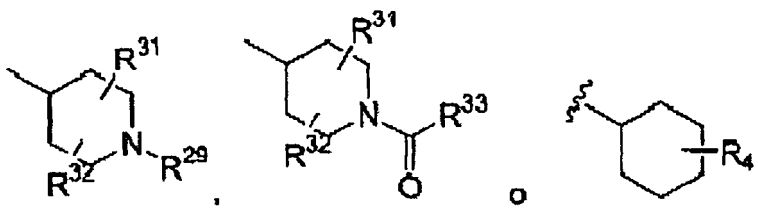
Z es N;

20 X es -O-, -S-, -SO-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CH₂-, o -C(S);

R es



R² es



45 R³ es 1 a 5 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, siendo cada uno de dichos sustituyentes o alcoxi o halo;

R⁴ es hidrógeno o 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, siendo cada uno de dichos sustituyentes o alquilo o haloalquilo;

50 R²⁷ es hidrógeno o 1 ó 2 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, siendo independientemente seleccionado cada uno de dichos sustituyentes del grupo que consiste en alquilo, hidroxialquilo, arilalquilo, aminoalquilo, haloalquilo, alquiltio, alquiltioalquileno, carboxialquilo, imidazolilalquilo e indolilalquilo;

55 R²⁸ es hidrógeno o 1 o 2 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, siendo independientemente seleccionado cada uno de dichos sustituyentes del grupo que consiste en alquilo, hidroxialquilo, arilalquilo, aminoalquilo, haloalquilo, alquiltio, alquiltioalquileno, carboxialquilo, imidazolilalquilo e indolilalquilo; o R²⁷ y R²⁸ pueden unirse entre sí para formar un grupo alquileno;

60 R²⁹ es hidrógeno, alquilo, -C(O)-alquilo, -C(O)-cicloalquilo, alcocarbonilo, aminocarbonilo, ariloxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo o -SO₂-NH-R³⁵;

R³¹ es hidrógeno o 1 o 2 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, siendo independientemente seleccionado cada uno de dichos sustituyentes del grupo que consiste en alquilo, arilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, hidroxilo, -N(R³⁵)₂, -O-acilo, -N(R³⁵)acilo, -OC(O)OR³⁵ y -OC(O)N(OR³⁵)₂;

65 R³² es hidrógeno o 1 o 2 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, siendo independientemente seleccionado cada uno de dichos sustituyentes del grupo que consiste en alquilo, arilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, hidroxilo, -N(R³⁵)₂, -O-acilo, -N(R³⁵)acilo, -OC(O)OR³⁵ y -OC(O)N(OR³⁵)₂, o R³¹ y R³² pueden unirse entre sí para formar el grupo -(CH₂)_r-, en el que r es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

ES 2 269 774 T3

R³³ es arilo o heteroarilo con la condición de que cuando R³³ es heteroarilo, el C(O)-R³³ se une a un átomo de carbono en el grupo R³³;

y

R³⁵ es hidrógeno, arilo o alquilo;

donde

“Alquilo” significa un grupo hidrocarburo alifático, que puede ser lineal o ramificado y que comprende 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 12 átomos de carbono, y más preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono;

“Alquilo inferior” significa un grupo que tiene 1 a 6 átomos de carbono en la cadena, que puede ser lineal o ramificada;

“Alqueno” significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que comprende 2 a 15 átomos de carbono, preferiblemente 2 a 12 átomos de carbono, y más preferiblemente 2 a 6 átomos de carbono en la cadena;

“Alquino” significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que comprende 2 a 15 átomos de carbono, preferiblemente 2 a 12 átomos de carbono, y más preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono en la cadena;

“Alqueno” significa un grupo difuncional obtenido por la separación de un átomo de hidrógeno de un grupo alquilo como se ha definido antes;

“Arilo” significa un sistema anular aromático monocíclico o multicíclico que comprende 6 a 14 átomos de carbono, preferiblemente 6 a 10 átomos de carbono, y dicho grupo arilo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido en el anillo con uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, siendo seleccionado cada uno de ellos independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, aralqueno, heteroaralquilo, alquilheteroarilo, heteroaralqueno, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, acilo, aroilo, halo, nitro, ciano, carboxi, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquiltio, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, heterociclenilo, Y₁Y₂N-, Y₁Y₂N-alquil-, Y₁Y₂NC(O)- y Y₁Y₂NSO₂-, donde Y₁ e Y₂ pueden ser iguales o diferentes, siendo seleccionado cada uno de ellos independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, y aralquilo;

“Heteroarilo” significa un sistema anular aromático monocíclico o multicíclico que comprende 5 a 14 átomos en el anillo, preferiblemente 5 a 10 átomos en el anillo, y más preferiblemente 5 a 6 átomos en el anillo, en el cual uno o más de los átomos del anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre, solo o en combinación, y dicho heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido en el anillo mediante el reemplazo de un hidrógeno disponible del anillo por uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, siendo seleccionado cada uno de ellos independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, aralqueno, heteroaralquilo, alquilheteroarilo, heteroaralqueno, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, acilo, aroilo, halo, nitro, ciano, carboxi, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquiltio, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, heterociclenilo, el prefijo aza, oxa o tia antes del nombre de la raíz heteroarilo significa que al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente, está presente como átomo del anillo; un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede estar opcionalmente oxidado al correspondiente N-óxido;

“Cicloalquilo” significa un sistema anular no aromático mono- o multicíclico que comprende 3 a 10 átomos de carbono, preferiblemente 5 a 10 átomos de carbono, y más preferiblemente 5 a 7 átomos de carbono, y dicho cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido en el anillo mediante el reemplazo de un hidrógeno disponible del anillo por uno o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, siendo seleccionado cada uno de ellos independientemente del grupo que consiste en alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alquilarilo, aralqueno, heteroaralquilo, alquilheteroarilo, heteroaralqueno, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, acilo, aroilo, halo, nitro, ciano, carboxi, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquiltio, ariltio, heteroariltio, aralquiltio, heteroaralquiltio, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclilo, heterociclenilo, Y₁Y₂N-, Y₁Y₂N-alquil-, Y₁Y₂NC(O)- y Y₁Y₂NSO₂-, donde Y₁ e Y₂ pueden ser iguales o diferentes, siendo seleccionado cada uno de ellos independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, y aralquilo;

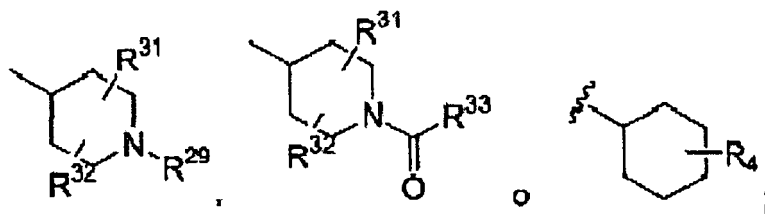
“Halo” significa grupos fluoro, cloro, bromo o yodo, preferiblemente fluoro, cloro o bromo, y más preferiblemente fluoro y cloro;

“Acilo” significa un grupo H-C(O)-, alquil-C(O)-, alquenoil-C(O)-, alquinoil-C(O)-, cicloalquil-C(O)-, cicloalquenoil-C(O)- o cicloalquinoil-C(O)- en el cual los diferentes grupos son como se han descrito previamente, y preferiblemente los acilos contienen un alquilo inferior.

ES 2 269 774 T3

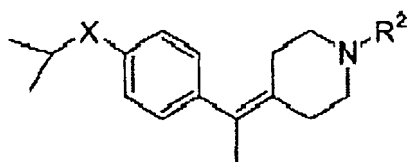
2. Un compuesto como se define en la reivindicación 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en el que

R² es



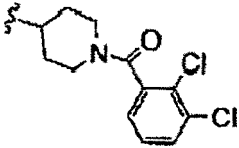
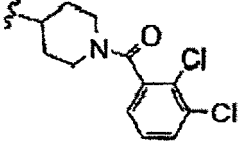


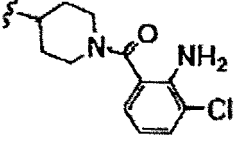
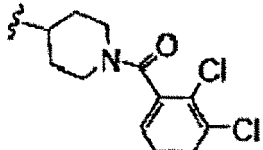
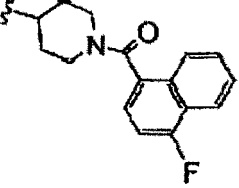
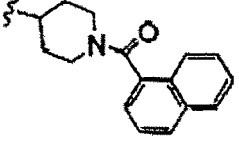
X es -O-, -S-, -SO- o -S(O)₂-.

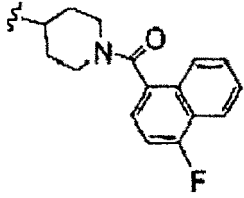
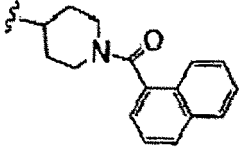
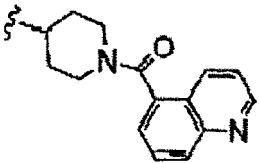
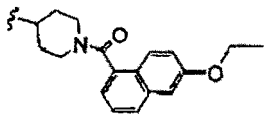
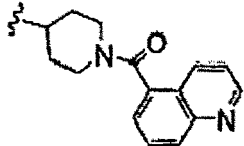
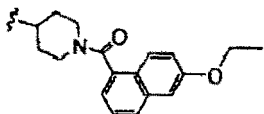
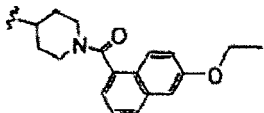
3. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en

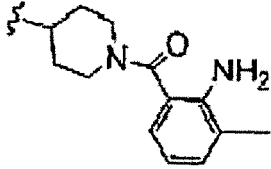
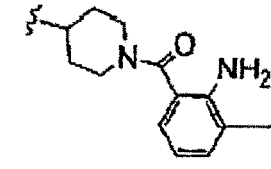
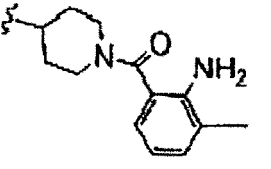
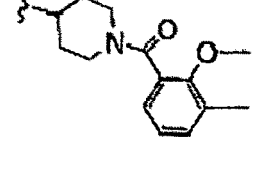
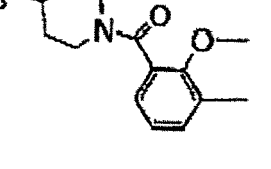
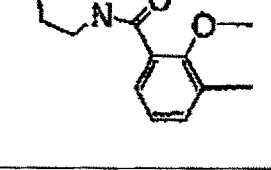
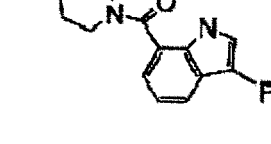


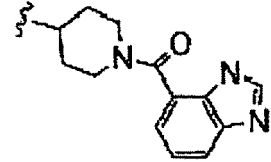
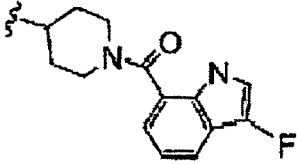
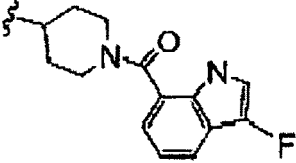
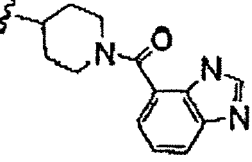
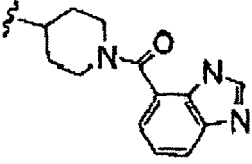
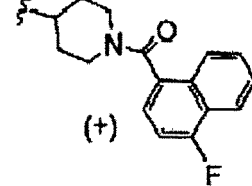
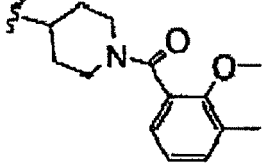
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, donde R² y X se definen como sigue:

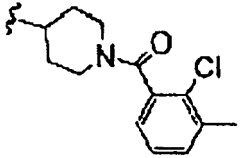
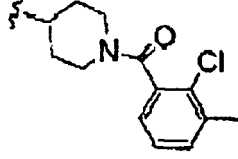
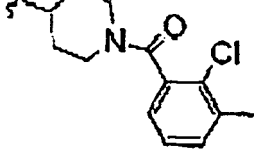
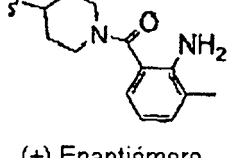
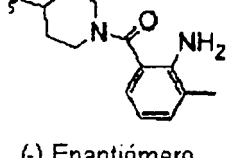
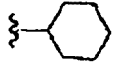
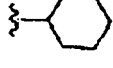
Nº de la tabla de compuestos	R ²	X
1		O
2		O
3		S
4		S

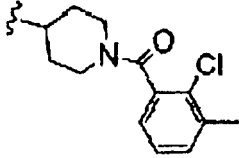
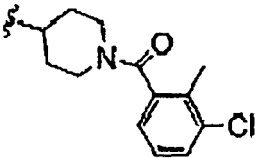
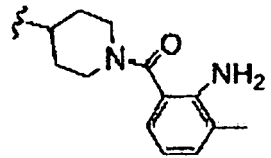
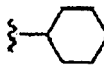
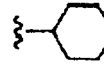
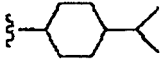
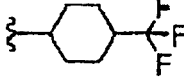
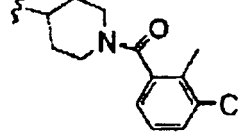
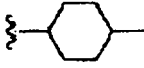
Nº de la tabla de compuestos	R ²	X
5		SO
6		S
7		S
8		O
9		O
10		O
11		S
12		S

Nº de la tabla de compuestos	R ²	X
13		SO ₂
14		SO ₂
15		S
16		S
17		SO
18		SO ₂
19		SO

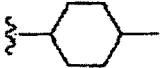

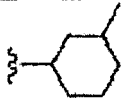
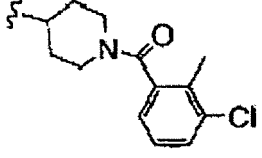
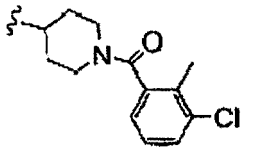
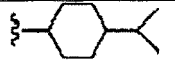

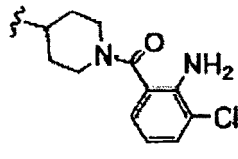
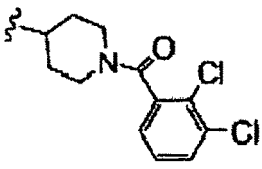
Nº de la tabla de compuestos	R^2	X
20		SO ₂
21		SO
22		S
23		S
24		SO ₂
25		SO
26		S

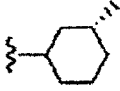
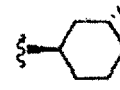
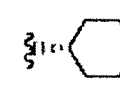
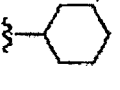
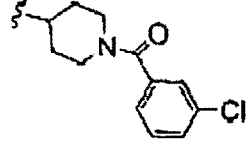
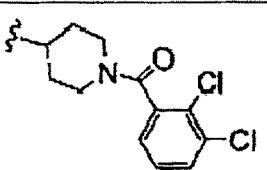


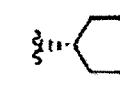
Nº de la tabla de compuestos	R ²	X
27		S
28		SO ₂
29		SO
30		SO ₂
31		SO
32		SO
33		SO

N° de la tabla de compuestos	R ²	X
34		SO ₂
35		SO
36		S
37	 <p data-bbox="740 1205 932 1238">(+ Enantiómero</p>	SO
38	 <p data-bbox="756 1447 948 1480">(-) Enantiómero</p>	SO
39		O
40		S

Nº de la tabla de compuestos	R ²	X
41		O
42		O
43		O
44		SO ₂
45		SO
46		S
47		S
48		S
49		SO ₂

ES 2 269 774 T3

Nº de la tabla de compuestos	R ²	X
50		SO
51		SO ₂
52		SO
53		SO ₂
54		SO
55		SO ₂
56		SO
57		SO
58		SO

Nº de la tabla de compuestos	R ²	X
59		O
60		S
61		S
62		SO
63		SO
64		O
65		
66		SO
67		SO

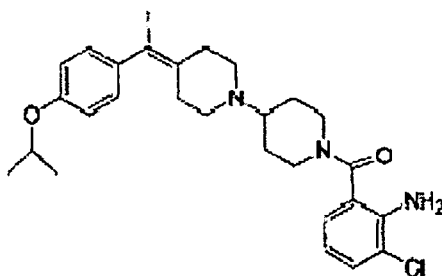
ES 2 269 774 T3

4. Un compuesto según la reivindicación 3, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, que tiene la siguiente fórmula:

5

10

15

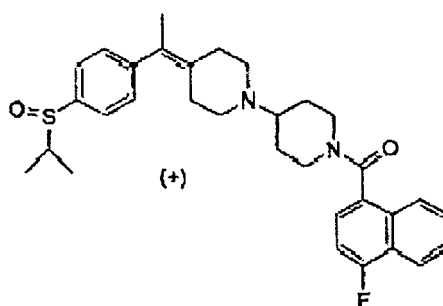


5. Un compuesto según la reivindicación 3, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, que tiene la siguiente fórmula:

20

25

30

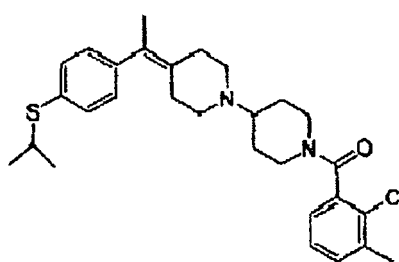


6. Un compuesto según la reivindicación 3, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, que tiene la siguiente fórmula:

40

45

50

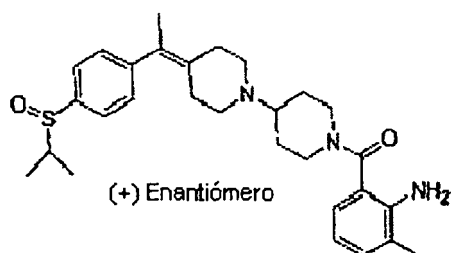


7. Un compuesto según la reivindicación 3, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, que tiene la siguiente fórmula:

55

60

65



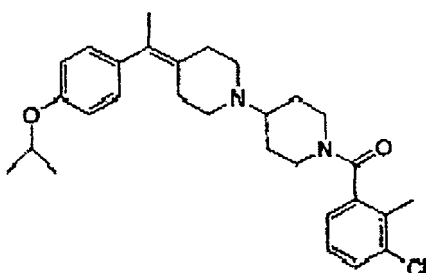
ES 2 269 774 T3

8. Un compuesto según la reivindicación 3, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, que tiene la siguiente fórmula:

5

10

15

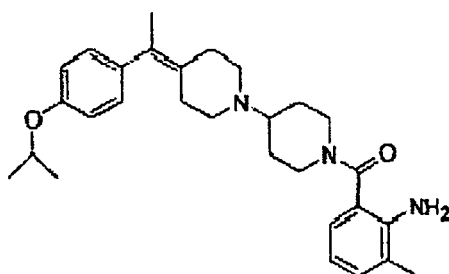


9. Un compuesto según la reivindicación 3, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, que tiene la siguiente fórmula:

20

25

30

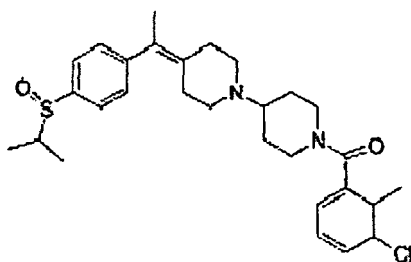


10. Un compuesto según la reivindicación 3, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, que tiene la siguiente fórmula:

35

40

45



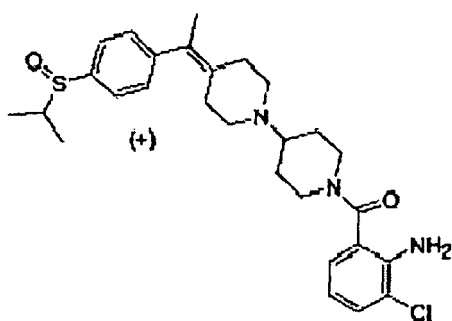
11. Un compuesto según la reivindicación 3, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, que tiene la siguiente fórmula:

50

55

60

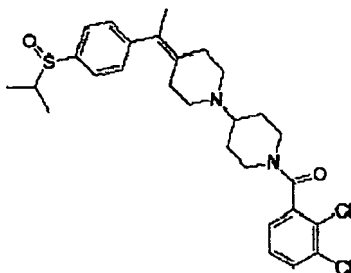
65



ES 2 269 774 T3

12. Un compuesto según la reivindicación 3, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, que tiene la siguiente fórmula:

5

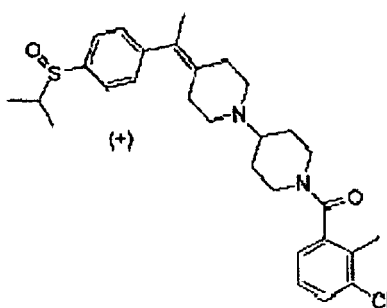


10

15

13. Un compuesto según la reivindicación 3, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable dicho compuesto, que tiene la siguiente fórmula:

20



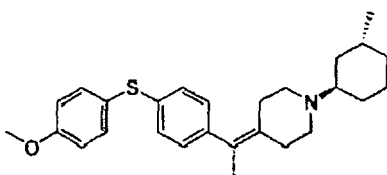
25

30

35

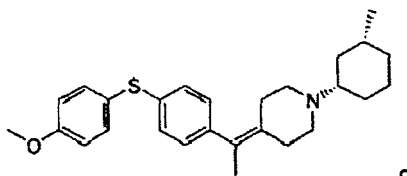
14. Un compuesto según la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, que tiene las siguientes fórmulas:

40



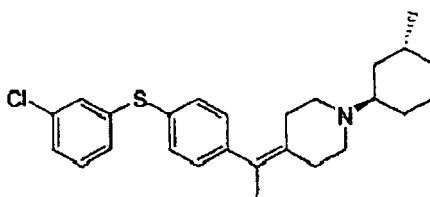
45

50



55

60



65

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

ES 2 269 774 T3

16. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para tratar una enfermedad cognitiva o neurodegenerativa.

5 17. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para tratar una enfermedad cognitiva o neurodegenerativa mediante una terapia de asociación que comprende administrar a un paciente que sufre dicha enfermedad una cantidad eficaz de una asociación de dicho compuesto y un inhibidor de acetilcolinesterasa.

10 18. Un kit para tratar una enfermedad cognitiva o neurodegenerativa que comprende, en recipientes separados en un único paquete, compuestos farmacéuticos para uso en asociación, en un recipiente un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, y en un segundo recipiente un inhibidor de la acetilcolinesterasa, estando cada uno de dichos compuesto e inhibidor en un vehículo farmacéuticamente aceptable y siendo sus cantidades asociadas una cantidad eficaz.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65