

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 442 932**

51 Int. Cl.:

C07D 249/14 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.03.2009 E 09723294 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013 EP 2257535**

54 Título: **1,2,4-Triazoles trisustituídos como moduladores de receptores nicotínicos de acetilcolina**

30 Prioridad:

19.03.2008 EP 08152987

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

14.02.2014

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**MACDONALD, GREGOR, JAMES;
THURING, JOHANNES, WILHELMUS, JOHN F.;
STANISLAWSKI, PAULINE, CAROL;
ZHUANG, WEI;
VAN ROOSBROECK, YVES, EMIEL, MARIA y
VAN DEN KEYBUS, FRANS, ALFONS, MARIA**

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 442 932 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

1,2,4-Triazoles trisustituídos como moduladores de receptores nicotínicos de acetilcolina

5 La presente invención se refiere a derivados de 1-aril-3-anilina-5-alquil-1,2,4-triazol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, a procedimientos para prepararlos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en terapia. La invención se refiere particularmente a potentes moduladores alostéricos positivos de receptores nicotínicos de acetilcolina, teniendo tales moduladores alostéricos positivos la capacidad para aumentar la eficacia de agonistas de receptores nicotínicos.

10

Técnica anterior antecedente

El documento EP 1044970 describe 3-alquilamino-1,2,4-triazoles como ligandos de receptores del neuropéptido Y.

15 El artículo de Makara G.M., *et al.* (Organic Letters (2002) vol. 4(10); 1751-1754) describe la síntesis en fase sólida de 3-alquilamino-1,2,4-triazoles y ejemplifica la síntesis insatisfactoria de N-(4-metoxifenil)-1-metil-5(4-metilfenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina [n.º CAS: 433710-55-5] y no dice nada sobre las posibles aplicaciones terapéuticas de este compuesto, en particular sobre su uso como modulador alostérico positivo del receptor nicotínico $\alpha 7$ de acetilcolina.

20 Chen Chen *et al.*, en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 11 (2001) 3165-3168 describe la síntesis de 1-alquil-3-amino-5-aril-1H-[1,2,4]triazoles, en particular N-(2-metoxifenil)-1-metil-5-(2,4-diclorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina, y su uso como antagonista del factor liberador de corticotropina 1 (CRF1).

25 El documento WO 2001/44207 da a conocer compuestos similares que tienen afinidad por los receptores de CRF. El documento WO 2007/118903 da a conocer 3-anilina-5-aril-1,2,4 triazoles como moduladores positivos de receptores nicotínicos de acetilcolina útiles para tratar trastornos neurológicos, degenerativos y psiquiátricos.

Antecedentes de la invención

30 Los receptores colinérgicos se unen normalmente al neurotransmisor endógeno acetilcolina (ACh), desencadenando de ese modo la apertura de canales iónicos. Los receptores de ACh en el sistema nervioso central de mamíferos pueden dividirse en los subtipos muscarínico (mAChR) y nicotínico (nAChR) basándose en las actividades agonistas de muscarina y nicotina, respectivamente. Los receptores nicotínicos de acetilcolina son canales iónicos regulados por ligandos que contienen cinco subunidades. Los miembros de la familia de genes de subunidades de nAChR se han dividido en dos grupos basándose en sus secuencias de aminoácidos; un grupo que contiene las denominadas subunidades β , y un segundo grupo que contiene subunidades α . Se ha mostrado que tres clases de subunidades α , $\alpha 7$, $\alpha 8$ y $\alpha 9$, forman receptores funcionales cuando se expresan solas y por tanto se supone que forman receptores pentaméricos homooligoméricos.

40 Se ha desarrollado un modelo de estado de transición alostérico del nAChR que implica al menos un estado de reposo, un estado activado y un estado de canal cerrado "desensibilizado", un procedimiento mediante el cual los receptores se vuelven insensibles al agonista. Diferentes ligandos de nAChR pueden estabilizar el estado conformacional de un receptor al que se unen preferentemente. Por ejemplo, los agonistas ACh y (-)-nicotina estabilizan respectivamente los estados activo y desensibilizado.

45

Se han implicado cambios de la actividad de receptores nicotínicos en varias enfermedades. Algunas de éstas, por ejemplo miastenia grave y epilepsia nocturna del lóbulo frontal autosómica dominante (ENLFAD) se asocian con reducciones en la actividad de la transmisión nicotínica debido o bien a una disminución en el número de receptores o bien al aumento de la desensibilización.

50

También se ha planteado como hipótesis que reducciones en los receptores nicotínicos median en déficits cognitivos observados en enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer y esquizofrenia.

55 Los efectos de la nicotina del tabaco también están mediados por receptores nicotínicos y puesto que el efecto de la nicotina es el de estabilizar receptores en un estado desensibilizado, un aumento de la actividad de los receptores nicotínicos puede reducir las ganas de fumar.

60 Se han sugerido compuestos que se unen a los nAChR para el tratamiento de una gama de trastornos que implican una reducción de la función colinérgica tal como déficit de aprendizaje, déficit cognitivo, déficit de atención o pérdida de memoria. Se espera que la modulación de la actividad de receptores nicotínicos $\alpha 7$ sea beneficiosa en varias enfermedades incluyendo enfermedad de Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, ansiedad, esquizofrenia, manía, depresión maniaca, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, traumatismo cerebral u otros trastornos neurológicos, degenerativos o psiquiátricos en los que exista pérdida de sinapsis colinérgicas, incluyendo *jet lag*, tabaquismo, dolor.

65

Sin embargo, el tratamiento con agonistas de receptores nicotínicos que actúan en el mismo sitio que ACh es problemático porque la ACh no sólo activa, sino que también bloquea la actividad de receptores a través de procesos que incluyen desensibilización y bloqueo no competitivo. Además, la activación prolongada parece inducir una inactivación de larga duración. Por tanto, puede esperarse que los agonistas de ACh reduzcan la actividad así como que la potencien.

En general, en los receptores nicotínicos, y cabe destacar en el receptor nicotínico $\alpha 7$, la desensibilización limita la duración de la acción de un agonista aplicado.

10 Descripción de la invención

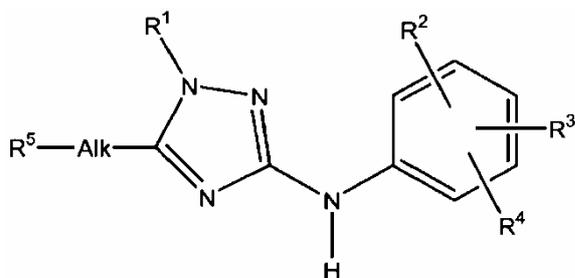
Se ha encontrado sorprendentemente que determinados derivados de triazol novedosos pueden aumentar la eficacia de agonistas en los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR). Es probable que los compuestos que tienen este tipo de acción (denominados a continuación en el presente documento "moduladores alostéricos positivos") sean útiles para el tratamiento de estados asociados con reducciones en la transmisión nicotínica. En una práctica terapéutica, tales compuestos podrían restaurar la comunicación interneuronal normal sin afectar al perfil temporal de activación. Además, no se espera que los moduladores alostéricos positivos produzcan una inactivación a largo plazo de receptores como puede suceder con una aplicación prolongada de agonistas.

Los moduladores positivos de nAChR de la presente invención son útiles para el tratamiento o la profilaxis de trastornos psicóticos, trastornos o enfermedades de deterioro intelectual, enfermedades o estados inflamatorios en los que es beneficiosa la modulación del receptor nicotínico $\alpha 7$.

La presente invención se refiere a derivados de 1-(aril)-3-anilina-5-alkil-1,2,4-triazol que tienen propiedades como moduladores alostéricos positivos, en particular aumentando la eficacia de agonistas en el receptor nicotínico $\alpha 7$. La invención se refiere además a métodos para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los comprenden. La invención también se refiere al uso de estos derivados para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de trastornos psicóticos, trastornos o enfermedades de deterioro intelectual, o enfermedades o estados inflamatorios en los que es beneficiosa la modulación del receptor nicotínico $\alpha 7$.

Los compuestos de la presente invención difieren estructuralmente de los compuestos de la técnica anterior y farmacológicamente por su actividad potenciada como moduladores alostéricos positivos del receptor nicotínico $\alpha 7$ de acetilcolina.

La presente invención se refiere a un compuesto según la fórmula (I)



o una forma estereoisomérica del mismo, en la que:

R^1 es fenilo no sustituido; benzodioxan-6-ilo no sustituido; piridinilo no sustituido; o fenilo o piridinilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquilo C_{1-3} , alquiloxilo C_{1-3} , alquilo C_{1-3} -alquilo C_{1-3} , alquilamino C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquiloxilo C_{3-6} , cicloalquilamino C_{3-6} , (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-3} , (cicloalquil C_{3-6})-alquiloxilo C_{1-3} y (cicloalquil C_{3-6})-alquilamino C_{1-3} ;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-3} , alquiloxilo C_{1-3} o trifluorometoxilo;

R^3 es hidrógeno, halógeno o trifluorometilo;

R^4 es hidrógeno o halógeno;

R^2 y R^3 pueden formar un radical $-OCF_2-O-$;

Alk es alcanodiilo C_{1-6} o alquendiilo C_{2-6} lineal o ramificado;

R^5 es hidrógeno, hidroxilo, alquiloxilo C_{1-3} , halógeno, $R^6R^7N-C(=O)-$ o $R^8-O-C(=O)-$;

R⁶ es alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆ o (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₃;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃; o

5 R⁶ y R⁷ forman pirrolidinilo o piperidinilo cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo;

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un hidrato o un solvato del mismo.

10 La presente invención se refiere en particular a un compuesto según la fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, en el que:

15 R¹ es fenilo no sustituido; benzodioxan-6-ilo no sustituido; piridinilo no sustituido; o fenilo o piridinilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, trifluorometoxilo, alquilo C₁₋₃, alquiloxilo C₁₋₃, alquiloxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquiloxilo C₃₋₆, cicloalquilamino C₃₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₃, (cicloalquil C₃₋₆)-alquiloxilo C₁₋₃ y (cicloalquil C₃₋₆)-alquilamino C₁₋₃;

20 R² es halógeno, alquilo C₁₋₃, alquiloxilo C₁₋₃ o trifluorometoxilo;

R³ es hidrógeno, halógeno o trifluorometilo;

R⁴ es hidrógeno o halógeno;

25 R² y R³ pueden formar un radical -OCF₂-O-;

Alk es alcanodiilo C₁₋₆ o alquenodiilo C₂₋₆ lineal o ramificado;

30 R⁵ es hidrógeno, hidroxilo, alquiloxilo C₁₋₃, halógeno, R⁶R⁷N-C(=O)- o R⁸-O-C(=O)-;

R⁶ es alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆ o (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₃;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃; o

35 R⁶ y R⁷ forman pirrolidinilo o piperidinilo cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo;

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un hidrato o un solvato del mismo.

40 La presente invención se refiere en particular a un compuesto según la fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, en el que:

45 R¹ es fenilo no sustituido; benzodioxan-6-ilo no sustituido; piridinilo no sustituido; o fenilo o piridinilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, trifluorometoxilo, alquilo C₁₋₃, alquiloxilo C₁₋₃, alquiloxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃ y alquilamino C₁₋₃;

R² es hidrógeno, halógeno, metilo, metoxilo o trifluorometoxilo;

50 R³ es hidrógeno, halógeno o trifluorometilo;

R⁴ es hidrógeno o halógeno;

R² y R³ pueden formar un radical -OCF₂-O- en la posición 3,4;

55 Alk es alcanodiilo C₁₋₆ o alquenodiilo C₂₋₆ lineal o ramificado;

R⁵ es hidrógeno, hidroxilo, alquiloxilo C₁₋₃, halógeno, R⁶R⁷N-C(=O)- o R⁸-O-C(=O)-;

60 R⁶ es alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆ o (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₃;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃; o

R⁶ y R⁷ forman pirrolidinilo opcionalmente sustituido con hidroxilo;

65 R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un hidrato o un solvato del mismo.

5 La presente invención se refiere más particularmente a un compuesto de fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, en el que:

R¹ es benzodioxan-6-ilo no sustituido; piridinilo no sustituido; o piridinilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en cloro, metilo, etilo, metoximetilo y etilamino;

10 R² es hidrógeno, halógeno, metilo, metoxilo o trifluorometoxilo;

R³ es hidrógeno, halógeno o trifluorometilo;

15 R⁴ es hidrógeno o halógeno;

R² y R³ pueden formar un radical -OCF₂O- en la posición 3,4;

Alk es alcanodiilo C₁₋₆ lineal o ramificado;

20 R⁵ es hidroxilo o R⁶R⁷N-C(=O)-;

R⁶ es metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo o (ciclopropil)metilo;

R⁷ es hidrógeno o metilo;

25 o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un hidrato o un solvato del mismo.

La presente invención se refiere lo más particularmente a un compuesto de fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, en el que:

30 R¹ es benzodioxan-6-ilo no sustituido; piridinilo sustituido con 1 grupo metilo o etilamino; o piridinilo sustituido con 2 grupos metilo;

35 R² es hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, metoxilo o trifluorometoxilo;

R³ es hidrógeno, fluoro, trifluorometilo, cloro;

R⁴ es hidrógeno o fluoro;

40 R² y R³ pueden formar un radical -OCF₂O- en la posición 3,4;

Alk es alcanodiilo C₁₋₆ lineal o ramificado;

45 R⁵ es hidroxilo o R⁶R⁷N-C(=O)-;

R⁶ es metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo o (ciclopropil)metilo;

R⁷ es hidrógeno o metilo;

50 o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un hidrato o un solvato del mismo.

La presente invención se refiere en particular a un compuesto según la fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, en el que:

55 R¹ es fenilo no sustituido; benzodioxan-6-ilo no sustituido; piridinilo no sustituido; o fenilo o piridinilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, trifluorometoxilo, alquilo C₁₋₃, alquioxilo C₁₋₃, alquiloxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃ y alquilamino C₁₋₃;

60 R² es halógeno, metilo, metoxilo o trifluorometoxilo;

R³ es hidrógeno, halógeno o trifluorometilo;

R⁴ es hidrógeno o halógeno;

65 R² y R³ pueden formar un radical -OCF₂O- en la posición 3,4;

ES 2 442 932 T3

Alk es alcanodiilo C₁₋₅ o alquendiilo C₂₋₅ lineal o ramificado;

R⁵ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₃, halógeno, R⁶R⁷N-C(=O)- o R⁸-O-C(=O)-;

5 R⁶ es alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆ o (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₃;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃; o

R⁶ y R⁷ forman pirrolidinilo opcionalmente sustituido con hidroxilo;

10 R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un hidrato o un solvato del mismo.

15 La presente invención se refiere más particularmente a un compuesto de fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, en el que:

R¹ es benzodioxan-6-ilo no sustituido; piridinilo no sustituido; o piridinilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en cloro, metilo, etilo, metoximetilo y etilamino;

20 R² es halógeno, metilo, metoxilo o trifluorometoxilo;

R³ es hidrógeno, halógeno o trifluorometilo;

25 R⁴ es hidrógeno o halógeno;

Alk es alcanodiilo C₁₋₅ lineal o ramificado;

R⁵ es hidroxilo o R⁶R⁷N-C(=O)-;

30 R⁶ es metilo o etilo;

R⁷ es hidrógeno o metilo;

35 o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un hidrato o un solvato del mismo.

La presente invención se refiere lo más particularmente a un compuesto de fórmula (I) o una forma estereoisomérica del mismo, en el que:

40 R¹ es benzodioxan-6-ilo no sustituido; piridinilo sustituido con 1 grupo metilo o etilamino; o piridinilo sustituido con 2 grupos metilo;

R² es fluoro, cloro, metoxilo o trifluorometoxilo;

45 R³ es hidrógeno, fluoro o trifluorometilo;

R⁴ es hidrógeno o fluoro;

Alk es alcanodiilo C₁₋₅ lineal o ramificado;

50 R⁵ es hidroxilo o R⁶R⁷N-C(=O)-;

R⁶ es metilo o etilo;

55 R⁷ es hidrógeno o metilo;

o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un hidrato o un solvato del mismo.

Compuestos preferidos son los compuestos:

60 - (alfaS)-alfa-etil-3-[[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]amino]-1-(2-metil-4-piridinil)-1H-1,2,4-triazol-5-etanol, E137;

- 3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)amino]-1-(2,6-dimetil-4-piridinil)-N-etil-1H-1,2,4-triazol-5-acetamida, E200;

65 - N-ciclopropil-3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)amino]-1-(2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-1,2,4-triazol-5-acetamida, E180;

- (alfaS)-alfa-etil-1-(2-metil-4-piridinil)-3-[(2,3,4-trifluorofenil)amino]-1H-1,2,4-triazol-5-etanol, E130;
- (alfaS)-1-(2,6-dimetil-4-piridinil)-alfa-etil-3-[(2,3,4-trifluorofenil)amino]-1H-1,2,4-triazol-5-etanol, E127;
- 5 - (alfaS)-1-(2,6-dimetil-4-piridinil)-alfa-metil-3-[(2,3,4-trifluorofenil)amino]-1H-1,2,4-triazol-5-etanol, E189;
- 3-[(3,4-difluorofenil)amino]-1-(2,6-dimetil-4-piridinil)-N-etil-1H-1,2,4-triazol-5-acetamida, E167;
- 10 - N-ciclopropil-1-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1H-1,2,4-triazol-5-acetamida, E182;
- 3-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-1-(2,6-dimetil-4-piridinil)-N-etil-1H-1,2,4-triazol-5-acetamida, E153;
- (alfaS)-1-(2,6-dimetil-4-piridinil)-alfa-etil-3-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]-1H-1,2,4-triazol-5-etanol, E188;
- 15 - (alfaS)-alfa-etil-1-(2-metil-4-piridinil)-3-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]-1H-1,2,4-triazol-5-etanol, E187;
- (alfaS)-alfa-etil-3-[(3-fluoro-5-metoxifenil)amino]-1-(2-metil-4-piridinil)-1H-1,2,4-triazol-5-etanol, E186;
- 20 - (alfaS)-1-(2,6-dimetil-4-piridinil)-alfa-etil-3-[(3-fluoro-5-metoxifenil)amino]-1H-1,2,4-triazol-5-etanol, E190;
- (alfaS)-3-[(3-cloro-5-metoxifenil)amino]-1-(2,6-dimetil-4-piridinil)-alfa-etil-1H-1,2,4-triazol-5-etanol, E205;
- 3-[(3,4-difluorofenil)amino]-1-(2,6-dimetil-4-piridinil)-N,N-dimetil-1H-1,2,4-triazol-5-propanamida, E234; y
- 25 - 3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)amino]-1-(2,6-dimetil-4-piridinil)-N,N-dimetil-1H-1,2,4-triazol-5-propanamida, E235;

y las sales de adición de ácidos y los solvatos de los mismos.

30 Tal como se usó anteriormente y se usa a continuación en el presente documento:

alquilo C₁₋₃ como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen desde 1 hasta 3 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo y 1-metiletilo;

35 cicloalquilo C₃₋₆ como grupo o parte de un grupo define ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

alcanodiilo C₁₋₆ define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada bivalentes que tienen desde 1 hasta 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metileno, 1,2-etanodiilo, 1,3-propanodiilo, 1,4-butanodiilo, 1,5-pentanodiilo y los isómeros ramificados de los mismos;

alquenodiilo C₂₋₆ define radicales hidrocarbonados insaturados de cadena lineal y ramificada bivalentes que tienen desde 2 hasta 6 átomos de carbono tales como por ejemplo 1,2-etenodiilo, 1,3-prop-1-enodiilo y similares;

45 halógeno es fluoro, cloro, bromo o yodo.

Se apreciará que algunos de los compuestos según la fórmula (I) y las sales de adición, los hidratos y los solvatos de los mismos pueden contener uno o más centros de quiralidad y existir como formas estereoisoméricas.

50 La expresión "formas estereoisoméricas" tal como se usó anteriormente o se usa a continuación en el presente documento define todas las posibles formas estereoisoméricas que pueden presentar los compuestos según la fórmula (I) y sus sales de adición. A menos que se mencione o se indique lo contrario, la designación química de compuestos indica la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica así como cada una de las

55 formas isoméricas individuales según la fórmula (I) y sus sales, solvatos, sustancialmente libres, es decir asociados con menos del 10%, preferiblemente menos del 5%, en particular menos del 2% y lo más preferiblemente menos del 1% de los demás isómeros.

60 Para uso terapéutico, sales de los compuestos según la fórmula (I) son aquéllas en las que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, también pueden encontrar uso sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, ya sean farmacéuticamente aceptables o no, están incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

65 Las sales de adición de ácidos y bases farmacéuticamente aceptables tal como se mencionó anteriormente o se menciona a continuación en el presente documento pretenden comprender las formas de sal de adición de ácido y

base no tóxicas terapéuticamente activas que pueden formar los compuestos según la fórmula (I). Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse convenientemente mediante el tratamiento de la forma de base con tal ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos hidrácidos, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico, ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o

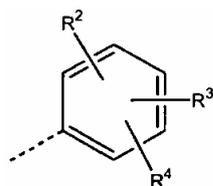
5 ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiaacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, benzenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y similares. A la inversa, dichas formas de sal pueden convertirse mediante tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

10 El término solvatos se refiere a alcoholatos que pueden formar los compuestos según la fórmula (I) así como las sales de los mismos.

15 Algunos de los compuestos según la fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. Tales formas, aunque indicadas explícitamente en la fórmula anterior, pretenden estar incluidas dentro del alcance de la presente invención.

PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS

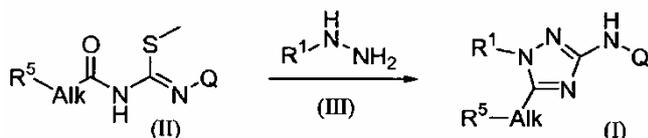
20 Un compuesto según la invención puede prepararse generalmente mediante una sucesión de etapas, conociendo el experto cada una de ellas. En particular, los compuestos en esta solicitud de patente pueden prepararse según uno o más de los siguientes métodos de preparación. En los siguientes esquemas, y a menos que se indique lo contrario, se usan todas las variables tal como se definieron en la fórmula (I). Q representa



en el que R^2 , R^3 y R^4 son tal como se definieron en la fórmula (I).

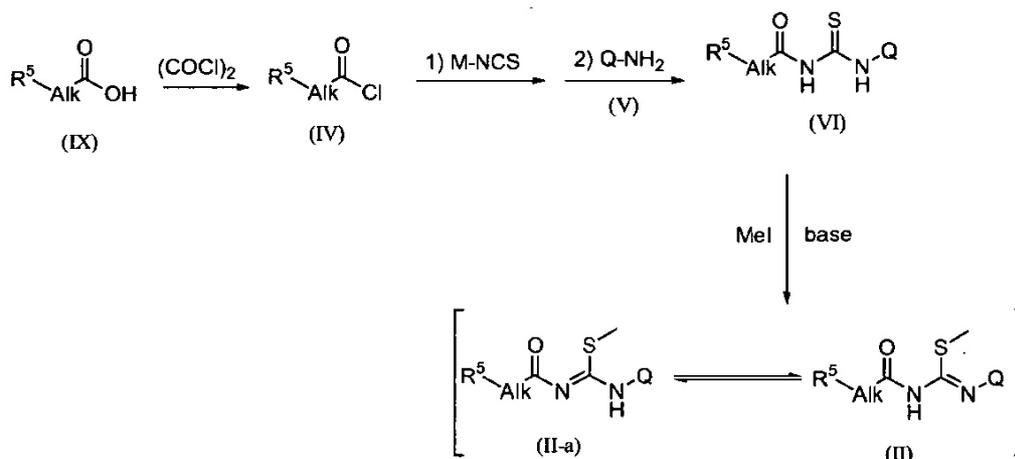
30 En algunas de las siguientes estructuras intermedias, la definición del radical R^5 se amplía para incluir HO-CH_2 (Ie), sililoxilo sustituido (If y IV-a) y (alquil o aril)sulfoniloxilo (Ig).

Esquema 1



Los compuestos de esta invención pueden prepararse según el esquema 1 mediante la transformación de un derivado de éster metílico del ácido N-acil-carbomimidotioico de fórmula general (II) para dar los 1,2,4-triazoles de fórmula (I) usando un derivado de hidrazina apropiado (III) en condiciones conocidas en la técnica. Esta transformación se realiza normalmente en un disolvente aprótico, tal como DMF o similares, y se realiza de la manera más ventajosa en presencia de un ácido de Lewis blando, en particular cloruro de mercurio (II) (HgCl_2), y requiere una temperatura entre la temperatura ambiente y 150°C . En una realización particular, la temperatura de reacción está entre 70°C y 120°C , lo más preferiblemente es de 80°C . Los productos intermedios de fórmula (II) pueden aparecer en una configuración E o Z o una mezcla de las mismas, así como en la forma tautomérica (II-a) de nuevo en una configuración E o Z o una mezcla de las mismas (esquema 2).

Esquema 2



El compuesto intermedio común (II) en la síntesis de los triazoles trisustituidos de la presente invención se prepara normalmente mediante un protocolo que consiste en 3 transformaciones de síntesis (esquema 2), partiendo de un

5 cloruro de ácido carboxílico de fórmula general (IV). En una primera etapa, el cloruro de acilo se hace reaccionar con un tiocianato de catión monovalente (M-NCS en el esquema 2), tal como por ejemplo tiocianato de potasio o tiocianato de amonio para producir el isotiocianato de acilo correspondiente *in situ*. Esta reacción se realiza habitualmente usando acetona como disolvente y a una temperatura de entre 0°C y 70°C, preferiblemente a la

10 temperatura ambiente.

El producto intermedio de isotiocianato de acilo no se aísla sino que se trata en el mismo medio de reacción con una amina aromática (V) apropiada para producir la N-acil-tiourea de fórmula general (VI). Esta transformación se realiza habitualmente a una temperatura de entre 0°C y 70°C, preferiblemente a la temperatura ambiente.

En una etapa final, la S-metilación de la N-acil-tiourea (VI) proporciona el derivado de éster metílico del ácido N-acil-carbomimidioico de fórmula general (II). Esta transformación se efectúa mediante yoduro de metilo y requiere la presencia de una base fuerte, preferiblemente una base inorgánica fuerte, tal como NaH y se realiza en un disolvente aprótico tal como por ejemplo DMF, THF y similares, a una temperatura que oscila entre -70°C y la temperatura ambiente, preferiblemente 0°C. Más preferiblemente, dicha transformación se efectúa en presencia de

20 carbonato de potasio como base inorgánica, en acetona como disolvente a una temperatura de entre 0°C y 60°C, preferiblemente temperatura ambiente.

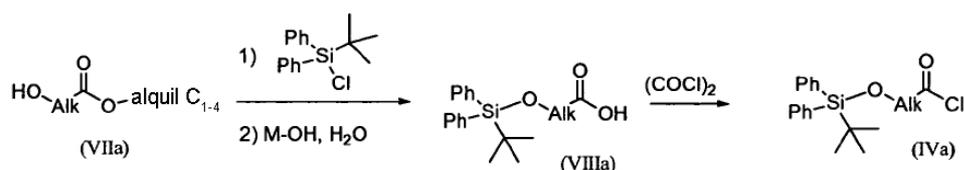
Opcionalmente, en los casos en los que el cloruro de acilo (IV) no está disponible comercialmente, dicho cloruro de acilo (IV) puede prepararse a partir del ácido carboxílico (IX) correspondiente en condiciones conocidas en la

25 técnica. Por ejemplo, el cloruro de acilo (IV) puede obtenerse mediante tratamiento del ácido carboxílico (IX) con un exceso de cloruro de oxalilo, opcionalmente en presencia de DMF como catalizador, a una temperatura preferiblemente en el intervalo entre 0°C y 50°C. Dicha transformación también puede efectuarse en presencia de un disolvente orgánico, tal como diclorometano o similares.

En ejemplos específicos de compuestos descritos en la presente invención, el cloruro de acilo (IV) requiere antes la funcionalización y protección de determinados grupos funcionales con el fin de ser compatible con las condiciones de reacción posteriores de la secuencia de síntesis global. Por ejemplo, cuando R⁵ es hidroxilo, puede seguirse una

30 secuencia de síntesis tal como se muestra en el esquema 3 para preparar el cloruro de acilo con los hidroxilos protegidos de fórmula general (IVa) (esquema 3).

Esquema 3



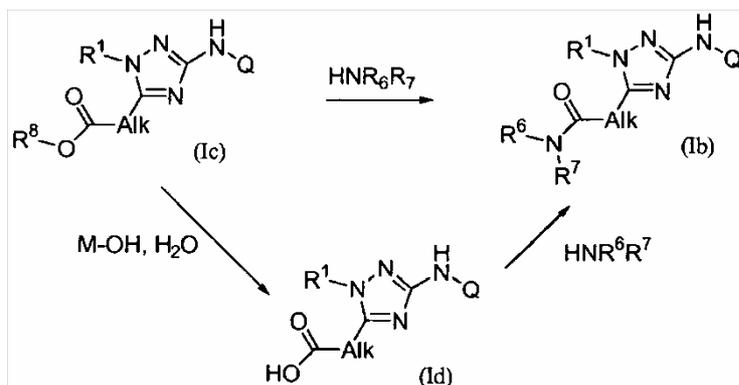
En una primera etapa, el resto hidroxilo en un éster alcanocarboxílico de fórmula general (VIIa) se protege mediante un grupo protector sililo apropiado. En particular, puede usarse un grupo difenil-terc-butilo, ya que este grupo es inerte en las condiciones de reacción tal como describieron anteriormente y se describen a continuación en el presente documento. En una realización preferida, el hidroxi-éster (VIIa) se trata con terc-butil(cloro)difenilsilano en presencia de imidazol como base, opcionalmente en presencia de dimetilaminopiridina (DMAP) como catalizador. Un

disolvente preferido es un disolvente aprótico polar, tal como DMF o similares. La temperatura de reacción está preferiblemente en el intervalo entre 0°C y la temperatura ambiente. En una transformación posterior, el éster de ácido alquilcarboxílico se hidroliza para producir el ácido carboxílico correspondiente de fórmula general (VIIIa). Esta transformación puede efectuarse usando un hidróxido de metal (M-OH), tal como hidróxido de potasio, o más preferiblemente hidróxido de litio. La reacción se realiza en un entorno acuoso, y se lleva a cabo de la manera más ventajosa en presencia de al menos uno, o más preferiblemente, dos codisolventes orgánicos miscibles en agua, tales como THF y metanol, o similares.

El cloruro de ácido de fórmula general (IVa) puede obtenerse mediante tratamiento del ácido carboxílico (VIIIa) con un exceso de cloruro de oxalilo, opcionalmente en presencia de DMF como catalizador, a una temperatura preferiblemente en el intervalo entre 0°C y 50°C. Dicha transformación también puede efectuarse en presencia de un disolvente orgánico, tal como diclorometano o similares.

Varios compuestos de fórmula general (I) pueden obtenerse mediante transformaciones de grupos funcionales que implican al sustituyente R⁵. Los esquemas 4 - 8 representan ejemplos de dichas transformaciones de grupos funcionales. El esquema 4 representa la preparación de amidas de ácido carboxílico de fórmula general (Ib) a partir de los ésteres de ácido carboxílico (Ic) correspondientes, lo que implica el tratamiento con una amina alifática primaria o secundaria HNR⁶R⁷. En una realización, dicha transformación puede efectuarse directamente a partir del éster (Ic). Un disolvente preferido es un disolvente prótico, tal como un alcohol de alquilo inferior, por ejemplo metanol o similares. La temperatura de reacción preferida es entre la temperatura ambiente y 120°C.

Esquema 4



Alternativamente, el éster de ácido alquilcarboxílico (Ic) se hidroliza en primer lugar para producir el ácido carboxílico correspondiente de fórmula general (Id). Esta transformación puede efectuarse usando un hidróxido de metal (M-OH), tal como hidróxido de potasio, o más preferiblemente hidróxido de litio. La reacción se realiza en un entorno acuoso, y se lleva a cabo de la manera más ventajosa en presencia de al menos uno, o más preferiblemente dos codisolventes orgánicos miscibles en agua, tales como THF y metanol, o similares. La conversión adicional del ácido carboxílico (Id) en las amidas de fórmula (Ib) se realiza usando procedimientos conocidos en la técnica, tales como por ejemplo el tratamiento con una amina primaria o secundaria HNR₆R₇ tal como se describió anteriormente en el presente documento en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida convencional tal como HBTU (hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio), EDCI (monoclorhidrato de N'-(etilcarbonimidóil)-N,N-dimetil-1,3-propanodiamina) o EDAC (N'-(etilcarbonimidóil)-N,N-dimetil-1,3-propanodiamina), en un disolvente aprótico como DCM, o más preferiblemente en un disolvente aprótico polar como THF o DMF en presencia de un aditivo de base de amina, tal como diisopropiletilamina. En determinadas circunstancias, el uso de HOBT (1-hidroxil-1H-benzotriazol) como aditivo es una ventaja.

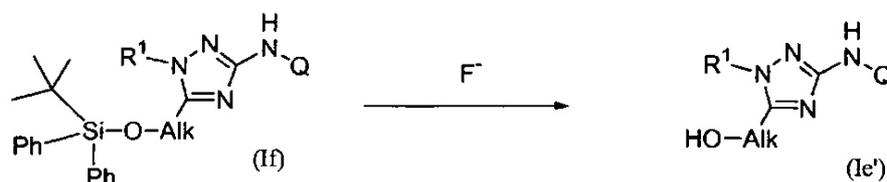
Cuando R⁵ en un compuesto de fórmula general (I) es una función hidroxilo primario, tal como en los compuestos de fórmula general (Ie), estos compuestos pueden obtenerse tal como se expone en el esquema 5 partiendo del éster de ácido carboxílico (Ic). Esta transformación puede llevarse a cabo satisfactoriamente usando borohidruro de sodio en presencia de cloruro de calcio en un sistema de disolventes que consiste en un alcohol de alquilo inferior, tal como metanol, y un disolvente aprótico, tal como THF. La temperatura de reacción preferida está entre 0°C y la temperatura ambiente. Alternativamente, cuando la reactividad del resto éster es menor, puede usarse ventajosamente un agente reductor más fuerte. Específicamente, hidruro de litio y aluminio en un disolvente aprótico tal como dietil éter o THF, o similares, puede proporcionar el alcohol primario (Ie). La temperatura de reacción preferida está entre 0°C y la temperatura ambiente.

Esquema 5



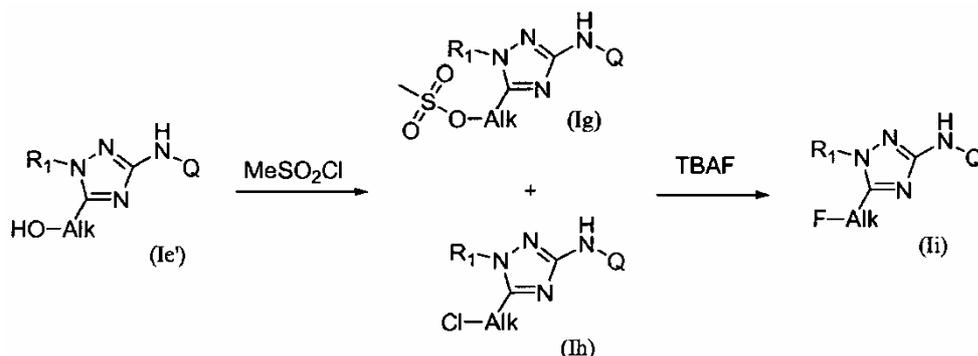
En los casos en los que R^5 es una función hidroxilo en un compuesto de fórmula general (I), y en los que dicho grupo hidroxilo está unido a un átomo de carbono secundario, un compuesto de fórmula general (Ie') puede obtenerse mediante la eliminación de un grupo protector sililo, tal como se muestra en el esquema 6. En una realización particular, un grupo difenil-terc-butilo en un compuesto de fórmula general (Si) se elimina mediante una fuente de flúor nucleófilo, tal como fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF). Esta transformación se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente aprótico tal como THF o similares. La temperatura de reacción preferida está entre 0°C y 50°C, en particular es la temperatura ambiente.

Esquema 6



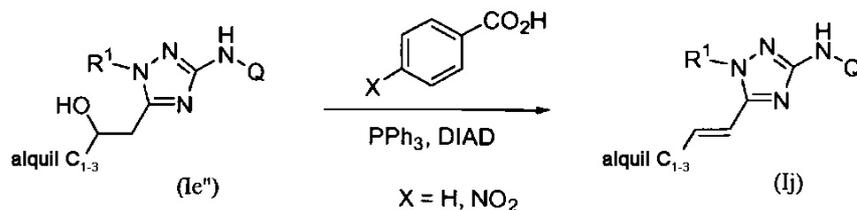
Los compuestos de fórmula general (I), siendo R^5 halógeno, pueden obtenerse tal como se expone en el esquema 7. En una primera etapa, el resto hidroxilo en (Ie') se funcionaliza como grupo metilsulfonato para producir (Ig). Esta conversión se efectúa mediante tratamiento de (Ie') con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base de amina, tal como trietilamina o similares, en un disolvente halogenado tal como diclorometano o similares, opcionalmente en presencia de dimetilaminopiridina (DMAP) como catalizador. La temperatura de reacción preferida está entre 0°C y la temperatura ambiente. En estas condiciones, se forma una cantidad significativa del compuesto clorado (Ih). Cuando se trata una mezcla de (Ig) y (Ih) con una fuente de flúor nucleófilo, tal como fluoruro de tetrabutilamonio, dicho metanosulfonato (Ig) se convierte en el fluoroalcano (Ii). Un disolvente preferido es un disolvente aprótico, tal como THF o similares. La temperatura de reacción preferida está entre 0°C y 70°C, más preferiblemente entre la temperatura ambiente y 50°C.

Esquema 7



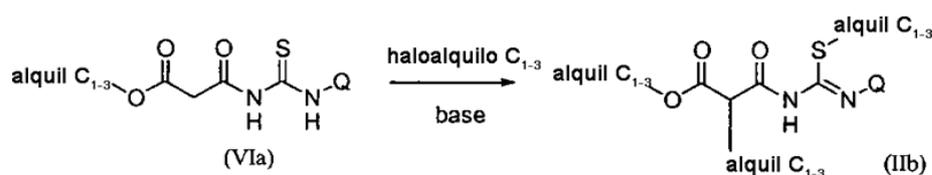
En una práctica particular de la presente invención, 5-alkilideno-1,2,4-triazoles de fórmula general (Ij) pueden obtenerse en condiciones de Mitsunobu, partiendo de un alcohol secundario de fórmula general (Ie''). Un alcohol secundario (Ie'') se trata con un ácido carboxílico aromático, tal como ácido benzoico o ácido 4-nitrobenzoico, o similares, en presencia de una fosfina, tal como trifenilfosfina o similares, y un azodicarboxilato tal como azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), o similares, para dar el alkilideno (Ij).

Esquema 8



En una práctica particular de la presente invención, cuando Alk en un compuesto de fórmula general (I) representa un fragmento de alcanodiilo C₃₋₅ ramificado, dicha ramificación puede introducirse en un producto intermedio de fórmula general (VIa), para proporcionar un producto intermedio de fórmula general (IIb) (esquema 9). El compuesto (VIa), que contiene una función metileno activada, se trata con un haloalcano C₁₋₄, tal como yodometano, en un disolvente aprótico tal como acetona, en presencia de una base inorgánica, tal como carbonato de potasio o similares, para proporcionar un compuesto de fórmula general (IIb). La temperatura de reacción preferida está entre 0°C y 50°C, en particular es la temperatura ambiente. De manera similar a lo que se ha descrito anteriormente en el presente documento, un compuesto (IIb) puede transformarse en un compuesto de fórmula general (I), tal como se describió en el esquema 1.

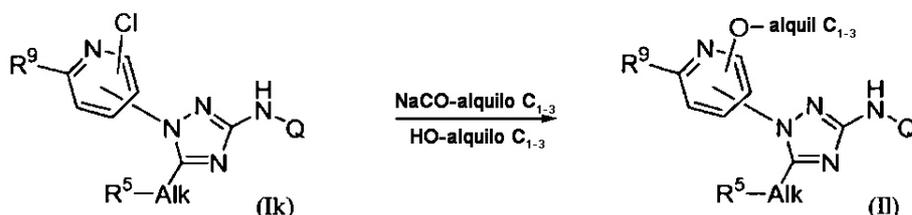
Esquema 9



En otra realización de la presente invención, los compuestos de fórmula general (I) pueden obtenerse mediante transformaciones de grupos funcionales que implican al sustituyente R¹. Los esquemas 10 - 12 representan ejemplos de dichas transformaciones de grupos funcionales.

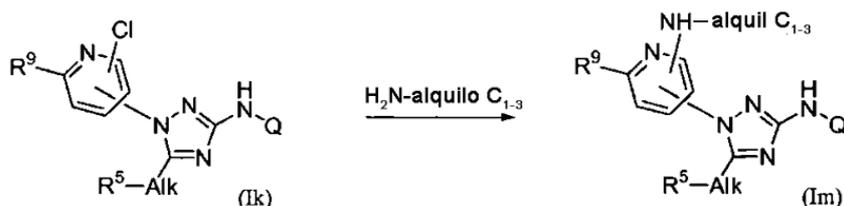
Un piridinil-1,2,4-triazol sustituido con alcoxilo de fórmula general (II) en la que R⁹ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₃, alquiloxilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquiloxilo C₃₋₆, cicloalquilamino C₃₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₃, (cicloalquil C₃₋₆)-alquiloxi C₁₋₃ o (cicloalquil C₃₋₆)-alquilamino C₁₋₃, puede obtenerse mediante tratamiento de un piridinil-1,2,4-triazol sustituido con cloro de fórmula general (Ik) con un alcóxido de sodio, NaO-alquilo C₁₋₃, en el disolvente alcohólico HO-alquilo C₁₋₃ correspondiente, por ejemplo metanol cuando se usa metóxido de sodio como reactivo, y calentando a altas temperaturas, preferiblemente a 100-130°C en un tubo de presión o un horno de microondas (esquema 10). Derivados de piridinilo sustituido con cicloalquiloxilo C₃₋₆ y (cicloalquil C₃₋₆)-alquiloxilo C₁₋₃ pueden prepararse de manera análoga.

Esquema 10



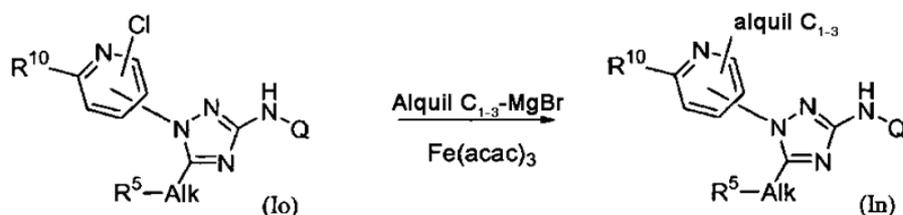
Un piridinil-1,2,4-triazol sustituido con amino o alquilamino de fórmula general (Im) en la que R⁹ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₃, alquiloxilo C₁₋₃, alquilamino C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquiloxilo C₃₋₆, cicloalquilamino C₃₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₃, (cicloalquil C₃₋₆)-alquiloxilo C₁₋₃ o (cicloalquil C₃₋₆)-alquilamino C₁₋₃ puede obtenerse mediante tratamiento de un piridinil-1,2,4-triazol sustituido con cloro de fórmula general (Ik) con una alquilamina C₁₋₃ en un disolvente alcohólico, tal como etanol o similares, y calentando a altas temperaturas, preferiblemente a 100-200°C en un tubo de presión o un horno de microondas (esquema 11). Derivados de piridinilo sustituido con cicloalquilamino C₃₋₆ y (cicloalquil C₃₋₆)-alquilamino C₁₋₃ pueden prepararse de manera análoga.

Esquema 11



Un piridinil-1,2,4-triazol sustituido con mono o di-alkilo C₁₋₃ de fórmula general (In) en la que R¹⁰ representa hidrógeno, halógeno, alkilo C₁₋₃, alkiloxi C₁₋₃ o alkilamino C₁₋₃, puede obtenerse mediante tratamiento de un piridinil-1,2,4-triazol sustituido con cloro o dicloro de fórmula general (Io) con un exceso (3-15 equiv.) de reactivo de Grignard alkil C₁₋₃-MgBr en presencia de una cantidad catalítica de Fe(acac)₃ en un sistema de disolventes que consiste en el 85% de THF y el 15% de NMP. Dicha transformación puede realizarse en un intervalo de temperatura entre -10°C y 50°C, lo más preferiblemente entre 0°C y 25°C (esquema 12). Se reconocerá que a través de esta metodología pueden obtenerse tanto compuestos de 2-alkil C₁₋₃ como 2,6-dialquil C₁₋₃-piridinilo de fórmula general (In), partiendo de los precursores de 2-cloro o 2,6-dicloro (Io) correspondientes, respectivamente. Derivados de piridinilo sustituido con cicloalquilo C₃₋₆ o (cicloalquil C₃₋₆)-alkilo C₁₋₃ pueden prepararse de manera análoga.

Esquema 12



FARMACOLOGÍA

Se encontró que los compuestos de la presente invención eran moduladores alostéricos positivos del receptor nicotínico $\alpha 7$. El receptor nicotínico $\alpha 7$ ($\alpha 7$ -nAChR) pertenece a la superfamilia de canales iónicos regulados por ligandos ionotrópicos, de tipo cys-bucle que incluye las familias de receptores de 5-HT₃, GABA_A y glicina. Se activa por acetilcolina y su producto de degradación colina y una característica principal del $\alpha 7$ -nAChR es su rápida desensibilización en la presencia persistente de un agonista. Es el segundo subtipo de receptores nicotínicos más abundante en el cerebro y es un regulador importante de la liberación de muchos neurotransmisores. Tiene una distribución diferenciada en varias estructuras cerebrales con relevancia para procesos de atención y cognitivos, tales como el hipocampo y la corteza prefrontal y se ha implicado en una variedad de trastornos psiquiátricos y neurológicos en seres humanos. También está implicado en la ruta inflamatoria colinérgica.

Se observan evidencias genéticas para su asociación con esquizofrenia en forma de una fuerte vinculación entre un marcador de esquizofrenia (déficit de modulación sensorial (*sensory gating*)) y el locus $\alpha 7$ en 15q13-14 y polimorfismos en la región promotora central del gen $\alpha 7$.

Evidencias patológicas apuntan a una pérdida de inmunoreactividad de $\alpha 7$ y la unión a α -Btx en el hipocampo, corteza frontal y cíngula de cerebros de personas esquizofrénicas, en la enfermedad de Parkinson y Alzheimer, y núcleo paraventricular y núcleo reuniens en autismo.

Se han interpretado evidencias farmacológicas tales como el tabaquismo marcado de las personas esquizofrénicas en comparación con individuos normales como un intento por parte de los pacientes de automedicarse para compensar un déficit en la transmisión nicotérgica $\alpha 7$. Se han interpretado tanto la normalización transitoria de defectos en la modulación sensorial (inhibición prepulso IPP) tanto en modelos de animales como en el hombre tras la administración de nicotina como la restauración temporal de la modulación sensorial normal en personas esquizofrénicas cuando hay una mínima actividad colinérgica prosencefálica (por ejemplo, sueño de fase 2) son el resultado de la activación transitoria del receptor nicotínico $\alpha 7$ seguido por desensibilización.

Por tanto, hay un buen motivo para suponer que la activación de $\alpha 7$ -nAChR tendrá efectos terapéuticamente beneficiosos para varios trastornos del SNC (psiquiátricos y neurológicos).

Tal como se mencionó ya, el $\alpha 7$ -nAChR se desensibiliza rápidamente en la presencia persistente del transmisor natural acetilcolina así como ligandos exógenos tales como nicotina. En el estado desensibilizado, el receptor permanece unido a ligando pero funcionalmente inactivo. Este no es un problema para los transmisores naturales tales como acetilcolina y colina puesto que éstos son sustratos para mecanismos de degradación (acetilcolinesterasa) y aclaramiento (transportador de colina) muy potentes. Es probable que estos mecanismos de

degradación/aclaramiento con transmisores mantengan el equilibrio entre $\alpha 7$ -nAChR activables y desensibilizados en un intervalo fisiológicamente útil. Sin embargo, se percibe que agonistas sintéticos, que no son sustratos para los mecanismos de degradación y aclaramiento naturales, tienen una posible responsabilidad tanto de la sobreestimulación como también de desplazar el equilibrio de la población de $\alpha 7$ -nAChR hacia un estado desensibilizado de manera persistente, que no es deseable en trastornos en los que desempeñan un papel deficiencias en la función o expresión de $\alpha 7$ -nAChR. Los agonistas, por su naturaleza, deben seleccionar como diana la cavidad de unión a ACh que está altamente conservada a lo largo de diferentes subtipos de receptores nicotínicos, conduciendo al potencial de reacciones adversas por la activación no específica de otros subtipos de receptores nicotínicos. Por tanto, para evitar estas posibles responsabilidades, una estrategia terapéutica alternativa al agonismo de $\alpha 7$ es potenciar la capacidad de respuesta de los receptores a los agonistas naturales con un modulador alostérico positivo (MAP). Un MAP se define como un agente que se une a un sitio distinto del sitio de unión a agonistas, y por tanto no se espera que tenga propiedades agonistas o de desensibilización, sino que potencie la capacidad de respuesta del $\alpha 7$ -nAChR al transmisor natural. El valor de esta estrategia es que para una cantidad dada de transmisor se aumenta la magnitud de respuesta de $\alpha 7$ -nAChR en presencia del MAP en relación con el nivel de transmisión posible en su ausencia. Así, para trastornos en los que existe un déficit en la proteína de $\alpha 7$ -nAChR, el aumento inducido por MAP en la transmisión nicotínica $\alpha 7$ puede ser beneficioso. Puesto que un MAP se basa en la presencia del transmisor natural, el potencial de sobreestimulación está limitado por los mecanismos de degradación/aclaramiento para el transmisor natural.

Los compuestos de la presente invención se clasifican como de tipo 1-4, basándose en propiedades cinéticas cualitativas, tal como se determina mediante registros de fijación de voltaje de célula completa. Esta clasificación se basa en el efecto de un compuesto de $\alpha 7$ -MAP, tal como se describió anteriormente en el presente documento, sobre la señal provocada por una aplicación de agonista. En particular, dicho agonista es colina a una concentración de 1 mM. En una práctica experimental preferida, se aplican simultáneamente dicho compuesto de $\alpha 7$ -MAP y colina a la célula, tal como se describe a continuación en el presente documento. La desensibilización se define como el cierre del receptor tras la activación durante la aplicación del agonista en mediciones electrofisiológicas de fijación de voltaje de célula completa, observado como la reducción de la corriente de salida tras la activación inicial por el agonista.

La definición de los tipos 1-4 de MAP se describe a continuación en el presente documento:

Tipo 0 los compuestos potencian mínimamente el tamaño del efecto de la corriente provocada por colina 1 mM.

Tipo 1 los compuestos potencian el tamaño del efecto de la corriente provocada por colina 1 mM pero alteran mínimamente la cinética del receptor. En particular, no se ven afectados la tasa y el grado de desensibilización provocados por el agonista. La respuesta modulada por compuesto a colina 1 mM, por tanto, es una modificación a escala próxima a la lineal de la respuesta a colina 1 mM en ausencia del compuesto de $\alpha 7$ -MAP.

Tipo 2 los compuestos potencian el tamaño del efecto de la corriente provocada por colina 1 mM mientras que reducen la tasa y/o el grado de desensibilización.

Tipo 3 los compuestos potencian el tamaño del efecto de la corriente provocada por colina 1 mM. Cuando se someten a prueba a mayores concentraciones de hasta 10 μ M inhiben completamente la desensibilización, en particular una aplicación de colina 1 mM de 250 milisegundos.

Tipo 4 los compuestos permiten una desensibilización inicial del receptor seguido por una reapertura del receptor durante la aplicación de agonista. A concentraciones de baja potencia del compuesto de $\alpha 7$ -MAP, la activación inducida por agonista, que va seguida por desensibilización, todavía puede separarse de la reapertura inducida por compuesto como un máximo de corriente de entrada inicial. A mayores concentraciones de potencia del compuesto de $\alpha 7$ -MAP, la reapertura se produce más rápido que el cierre debido a la desensibilización de modo que desaparece el máximo de corriente inicial.

Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar métodos de tratamiento que incluyen administrar o bien un modulador alostérico positivo como el único principio activo, modulando de ese modo la actividad de agonistas de receptores nicotínicos endógenos tales como acetilcolina o colina, o administrar un modulador alostérico positivo junto con un agonista de receptores nicotínicos. En una forma particular de este aspecto de la invención, el método de tratamiento comprende el tratamiento con un modulador alostérico positivo del receptor nicotínico $\alpha 7$ tal como se describe en el presente documento y un agonista o agonista parcial de receptores nicotínicos $\alpha 7$ o. Los ejemplos de compuestos adecuados con actividad agonista de receptores nicotínicos $\alpha 7$ incluyen:

- monoclóhidrato de éster 4-bromofenílico del ácido 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxílico (SSR180711A);

- (-)-espiro[1-azabicyclo[2.2.2]octano-3,5'-oxazolidin]-2'-ona;

45

- diclorhidrato de 3-[(2,4-dimetoxi)benciliden]-anabaseína (GTS-21);
- [clorhidrato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-clorobenzamida], PNU-282987;

- 5 - nicotina;
- vareniclina;
- MEM3454;
- 10 - AZD-0328; y
- MEM63908.

15 Los moduladores positivos de nAChR de la presente invención son útiles para el tratamiento o la profilaxis de trastornos psicóticos, trastornos o enfermedades de deterioro intelectual o estados en los que es beneficiosa la modulación de la actividad de receptores nicotínicos $\alpha 7$. Un aspecto particular del método de la invención es un método de tratamiento para déficit de aprendizaje, déficit cognitivo, déficit de atención o pérdida de memoria, se espera que la modulación de actividad de receptores nicotínicos $\alpha 7$ sea beneficiosa en varias enfermedades

20 incluyendo enfermedad de Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, ansiedad, esquizofrenia, manía, depresión maníaca, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, traumatismo cerebral u otros trastornos neurológicos, degenerativos o psiquiátricos en los que exista pérdida de sinapsis colinérgicas, incluyendo *jet lag*, tabaquismo, dolor.

25 Los compuestos también pueden encontrar uso terapéutico como medicamentos antiinflamatorios porque la subunidad $\alpha 7$ de los receptores nicotínicos de acetilcolina es esencial para inhibir la síntesis de citocinas mediante la ruta inflamatoria colinérgica. Ejemplos de indicaciones que pueden tratarse por los compuestos son endotoxemia, choque endotóxico, septicemia, artritis reumatoide, asma, esclerosis múltiple, psoriasis, urticaria, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad biliar inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, íleo posoperatorio,

30 pancreatitis, insuficiencia cardíaca, lesión pulmonar aguda y rechazo de aloinjerto.

Los compuestos de la invención pueden encontrar uso terapéutico en las siguientes indicaciones como cognición en esquizofrenia, cognición en enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Parkinson, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, colitis ulcerosa, pancreatitis, artritis, septicemia, íleo posoperatorio y lesión pulmonar aguda.

35

En vista de las propiedades farmacológicas descritas anteriormente, los compuestos según la fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isoméricas, pueden usarse como medicamento. En particular, los presentes compuestos

40 pueden usarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de trastornos psicóticos, trastornos o enfermedades de deterioro intelectual o estados en los que es beneficiosa la modulación del receptor nicotínico $\alpha 7$.

En vista de la utilidad de los compuestos según la fórmula (I), se proporciona un método de tratamiento de animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padecen o un método de prevención de que animales de sangre

45 caliente, incluyendo seres humanos, padezcan enfermedades en las que es beneficiosa la modulación del receptor nicotínico $\alpha 7$, tales como esquizofrenia, manía y depresión maníaca, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, déficit de aprendizaje, déficit cognitivo, déficit de atención, pérdida de memoria, demencia por cuerpos de Lewy, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette,

50 traumatismo cerebral, *jet lag*, tabaquismo y dolor. Dichos métodos comprenden la administración, es decir la administración sistémica o tópica, preferiblemente administración oral, de una cantidad eficaz de un compuesto según la fórmula (I), incluyendo todas las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, un solvato o una amina cuaternaria del mismo, a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos.

55 Un experto en la técnica reconocerá que una cantidad terapéuticamente eficaz de los MAP de la presente invención es la cantidad suficiente para modular la actividad del receptor nicotínico $\alpha 7$ y que esta cantidad varía entre otros, dependiendo del tipo de enfermedad, la concentración del compuesto en la formulación terapéutica y el estado del paciente. Generalmente, una cantidad de MAP que va a administrarse como agente terapéutico para tratar

60 enfermedades en las que es beneficiosa la modulación del receptor nicotínico $\alpha 7$, tales como esquizofrenia, manía y depresión maníaca, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, déficit de aprendizaje, déficit cognitivo, déficit de atención, pérdida de memoria, demencia por cuerpos de Lewy, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, traumatismo cerebral, *jet lag*, tabaquismo y dolor se determinará caso por caso por un médico que atiende.

65

Generalmente, una dosis adecuada es una que da como resultado una concentración del MAP en el sitio de tratamiento en el intervalo de 0,5 nM a 200 μ M, y más habitualmente de 5 nM a 50 μ M. Para obtener estas concentraciones de tratamiento, a un paciente que necesita el tratamiento probablemente se le administrarán entre 0,01 mg/kg y 2,50 mg/kg de peso corporal, en particular desde 0,1 mg/kg hasta 0,50 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto según la presente invención, también denominado en el presente documento principio activo, que se requiere para lograr un efecto terapéutico variará, de hecho varía caso por caso, con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y el estado del receptor, y el trastorno o la enfermedad particular que esté tratándose. Un método de tratamiento también puede incluir administrar el principio activo en un régimen de entre una y cuatro ingestas al día. En estos métodos de tratamiento, los compuestos según la invención se formulan preferiblemente antes de la admisión. Tal como se describe a continuación en el presente documento, se preparan formulaciones farmacéuticamente aceptables mediante procedimientos conocidos usando componentes bien conocidos y fácilmente disponibles.

La presente invención también proporciona composiciones para prevenir o tratar enfermedades en las que es beneficiosa la modulación del receptor nicotínico $\alpha 7$, tales como esquizofrenia, manía y depresión maníaca, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, déficit de aprendizaje, déficit cognitivo, déficit de atención, pérdida de memoria, demencia por cuerpos de Lewy, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, traumatismo cerebral, *jet lag*, tabaquismo y dolor. Dichas composiciones comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula (I) y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Aunque es posible que el principio activo se administre solo, es preferible que esté presente como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la presente invención, junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. El portador o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás componentes de la composición y no ser perjudicial para los receptores de la misma.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo, usando métodos tales como los descritos en Gennaro *et al.* Remington's Pharmaceutical Sciences (18^a ed., Mack Publishing Company, 1990, véase especialmente la Parte 8: Pharmaceutical Preparations and their Manufacture (Preparaciones farmacéuticas y su fabricación)). Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto particular, en forma de base o forma de sal de adición, como principio activo se combina en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas están de manera deseable en forma de dosificación unitaria adecuada, preferiblemente, para la administración sistémica tal como administración oral, percutánea o parenteral; o la administración tópica tal como mediante inhalación, una pulverización nasal, colirios o mediante una crema, gel, champú o similares. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y disoluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros componentes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende solución salina, disolución de glucosa o una mezcla de solución salina y disolución de glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables en cuyo caso pueden emplearse portadores líquidos, agentes de suspensión apropiados y similares. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente de potenciación de la penetración y/o un agente humectable adecuado, combinados opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, aditivos que no provocan ningún efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversas maneras, por ejemplo, como parche transdérmico, como pipeta para la aplicación en la piel o como pomada.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma unitaria de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma unitaria de dosificación tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones en el presente documento se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas unitarias de dosificación son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, pastillas, paquetes de polvo, obleas, disoluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y múltiples segregados de los mismos.

Los presentes compuestos pueden usarse para la administración sistémica tal como administración oral, percutánea

o parenteral; o la administración tópica tal como mediante inhalación, una pulverización nasal, colirios o mediante una crema, gel, champú o similares. Los compuestos se administran preferiblemente por vía oral. La dosificación y frecuencia de administración exactas dependen del compuesto particular según la fórmula (I) usado, el estado particular que esté tratándose, la gravedad del estado que esté tratándose, la edad, el peso, el sexo, el grado de trastorno y estado físico general del paciente particular así como otra medicación que pueda estar tomando el individuo, tal como conocen bien los expertos en la técnica. Además, resulta evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede disminuirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención.

Descripción de composiciones con excipientes (%). Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá desde el 0,05 hasta el 99% en peso, preferiblemente desde el 0,1 hasta el 70% en peso, más preferiblemente desde el 0,1 hasta el 50% en peso del principio activo, y, desde el 1 hasta el 99,95% en peso, preferiblemente desde el 30 hasta el 99,9% en peso, más preferiblemente desde el 50 hasta el 99,9% en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, basándose todos los porcentajes en el peso total de la composición.

Los compuestos según la fórmula (I) también pueden usarse en combinación con otros agonistas de receptores nicotínicos $\alpha 7$ convencionales, tales como por ejemplo monoclóhidrato de éster 4-bromofenílico del ácido 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxílico (SSR180711A); (-)-espiro[1-azabicyclo[2.2.2]octano-3,5'-oxazolidin]-2'-ona; diclorhidrato de 3-[(2,4-dimetoxi)enciliden]-anabaseína (GTS-21); [clorhidrato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-clorobenzamida], PNU-282987; nicotina; vareniclina; MEM3454; AZD-0328 y MEM63908. Por tanto, la presente invención también se refiere a la combinación de un compuesto según la fórmula (I) y un agonista de receptores nicotínicos $\alpha 7$. Dicha combinación puede usarse como medicamento. La presente invención también se refiere a un producto que comprende (a) un compuesto según la fórmula (I), y (b) un agonista de receptores nicotínicos $\alpha 7$, como preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de enfermedades en las que es beneficiosa la modulación del receptor nicotínico $\alpha 7$. Los diferentes fármacos pueden combinarse en una única preparación junto con portadores farmacéuticamente aceptables.

Parte experimental

En los siguientes ejemplos se ilustran varios métodos para preparar los compuestos de esta invención. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional.

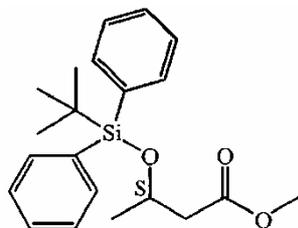
A continuación en el presente documento, "THF" significa tetrahidrofurano; "DMF" significa N,N-dimetilformamida; "EtOAc" significa acetato de etilo; "DCM" significa diclorometano; "DIPE" significa diisopropil éter; "DMSO" significa dimetilsulfóxido; "DMAP" significa 4-(dimetilamino)piridina; "min." significa minutos; "sat." significa saturado; "MeOH" significa metanol; "EtOH" significa etanol; "Et₂O" significa dietil éter; "acac" significa acetilacetato; "TBAF" significa fluoruro de tetrabutilamonio; "DIAD" significa diazodicarboxilato de diisopropilo; "NH₄OAc" significa acetato de amonio y "t.a." significa temperatura ambiente.

Se realizaron reacciones asistidas por microondas en un reactor unimodal: reactor de microondas Initiator™ Sixty EXP (Biotage AB), o en un reactor multimodal: Micro-SYNTH Labstation (Milestone, Inc.).

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar pero no limitar el alcance de la presente invención.

Descripción 1

Éster metílico del ácido (3S)-3-[[[1,1-dimetiletil)difenilsilil]oxi]-butanoico (D1)

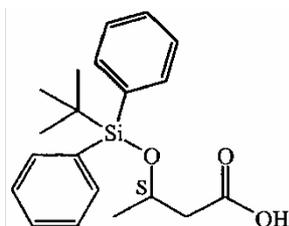


Se añadió gota a gota terc-butil(cloro)difenilsilano (15,282 g, 55,6 mmol) a una disolución enfriada con hielo y con agitación de éster metílico del ácido (S)-3-hidroxi-butanoico (5,473 g, 46,3 mmol) y 1H-imidazol (6,939 g, 102 mmol) y DMAP (0,566 g, 4,63 mmol) en DMF (250 ml). Tras 10 min., se permitió que se calentase la mezcla de reacción turbia hasta t.a. y se agitó durante la noche. Se llevó la mezcla de reacción a EtOAc, luego se lavó sucesivamente con H₂O (3 x), HCl 1 N y una disolución sat. de NaHCO₃. Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtró y se concentró dando un aceite incoloro viscoso.

Rendimiento: 10,614 g del producto intermedio D1 (64%).

Descripción 2

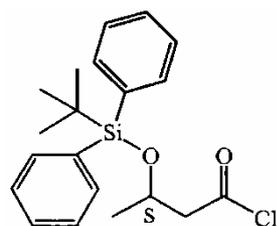
5 Ácido (3S)-3-[[[(1,1-dimetiletil)difeniilsilil]oxi]-butanoico (D2)



10 Se añadió una disolución de hidróxido de litio (2,1 g, 89,3 mmol) en MeOH/H₂O (80 ml/80 ml) a una disolución con agitación del producto intermedio D1 (10,6 g, 29,8 mmol) en THF (80 ml) a t.a. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Entonces se eliminó el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo entre H₂O/EtOAc. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (x 3), luego se acidificó hasta pH 1 con HCl concentrado y se extrajo de nuevo con EtOAc (x 3). Se secaron los extractos orgánicos combinados (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida dando un aceite viscoso de color amarillo claro. Rendimiento: 11 g del producto intermedio D2 (99,9%).

Descripción 3

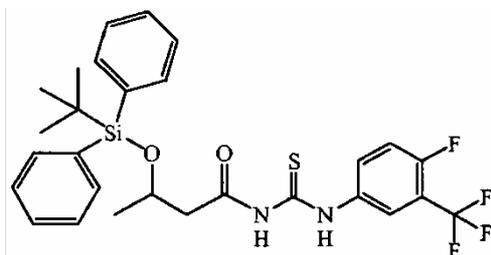
20 Cloruro de (3S)-3-[[[(1,1-dimetiletil)difeniilsilil]oxi]-butanoilo (D3)



25 Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (4,1 ml, 48 mmol; conc. 1,5 g/ml) a una disolución con agitación del producto intermedio D2 (11 g, 32 mmol) y DMF (1 ml) en DCM (300 ml) a t.a. durante 90 min. Se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida y se evaporó conjuntamente con tolueno (x 3) dando el producto intermedio D3 bruto como un aceite de color amarillo. Se usó este material en la siguiente etapa de la secuencia de reacción sin ninguna purificación adicional.

Descripción 4

30 (3S)-3-[[[(1,1-Dimetiletil)difeniilsilil]oxi]-N-[[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]amino]tioxometil]-butanamida (D4)

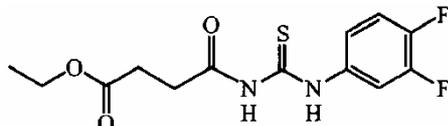


35 Se añadió gota a gota el producto intermedio D3 (5,4 g, 14,9 mmol) a una disolución con agitación de tiocianato de amonio (1,1 g, 14,9 mmol) en acetona (150 ml) a t.a. Tras 2 horas, se añadió 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina (2,7 g, 14,9 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a t.a. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo entre H₂O/DCM. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DCM (x 2). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron. Entonces se evaporó el disolvente produciendo el material bruto como un aceite de color naranja oscuro viscoso produciendo 8,8 g (104,9%). Se purificó este material mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage; columna 40M; eluyente: EtOAc/heptano, elución en gradiente desde 0/100 hasta 40/60). Rendimiento: 3,7 g del producto intermedio D4 (44,4%) como un aceite de color amarillo, viscoso.

Descripción 5

Éster etílico del ácido 4-[[[(3,4-difluorofenil)amino]tioxometil]amino]-4-oxo-butanoico (D5)

5



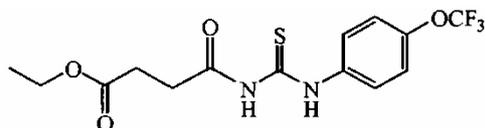
Se agitó una mezcla de sal de amonio de ácido tiocianico (5 g, 0,065 mol) en CH₃CN (42 ml) durante 15 min. a t.a. Se añadió gota a gota éster etílico del ácido 4-cloro-4-oxo-butanoico (0,061 mol) y se agitó la mezcla durante 30 min. a 60°C. Se enfrió la mezcla hasta 0°C y luego se añadió gota a gota 3,4-difluoroanilina (6 ml, 0,061 mol). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min. a t.a. Entonces se extinguió la mezcla con agua con hielo y se agitó durante 15 min. a 0°C. Se filtró la mezcla a través de un embudo sinterizado, se secó y se formó una mezcla azeotrópica con tolueno para eliminar el agua restante. Rendimiento: 16,40 g del producto intermedio D5 (85%, sólido de color amarillo).

10

15

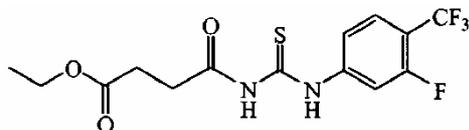
De manera similar, se prepararon los siguientes productos intermedios:

producto intermedio D6



20

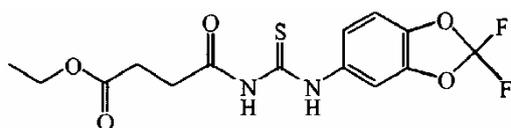
producto intermedio D7



25

y

producto intermedio D8

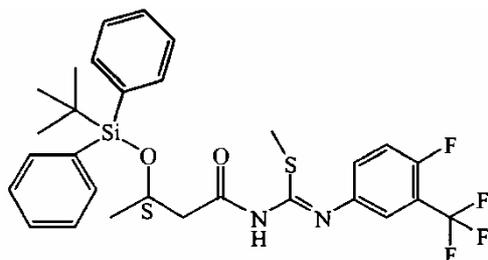


30

Descripción 9

Éster metílico del ácido N-[(3S)-3-[[[(1,1-dimetiletil) difenilsilil]oxi]-1-oxobutil]-N'-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-carbamidotioico (D9)

35



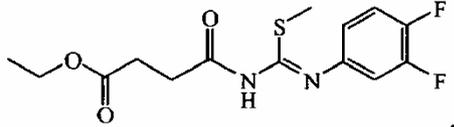
40

Se añadió K₂CO₃ (1 g, 7,3 mmol) a una disolución con agitación del producto intermedio D4 (preparado según la descripción 4) (3,7 g, 6,6 mmol) en acetona (70 ml) a t.a. Tras 50 min., se añadió gota a gota CH₃I (0,5 ml, 7,9 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 145 min. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo resultante entre H₂O/DCM. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DCM (x 2). Se lavaron los

extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporó el disolvente produciendo el producto bruto como un aceite de color amarillo viscoso. Rendimiento: 3,8 g del producto intermedio D9 (99,4%).

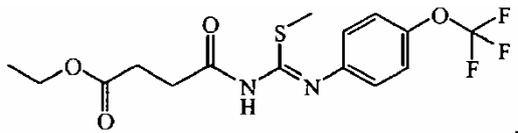
5 De manera similar, se prepararon los siguientes productos intermedios:

producto intermedio D10



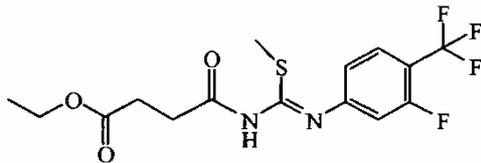
10

producto intermedio D11



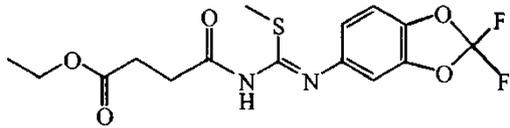
15

producto intermedio D12



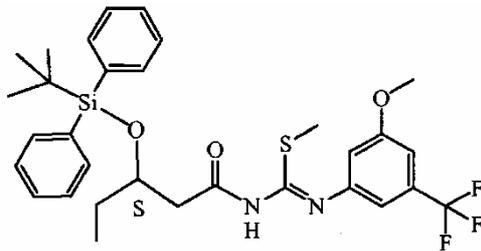
20

producto intermedio D13



25

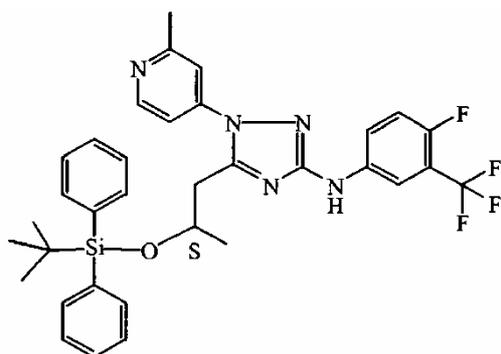
Producto intermedio D17



30

Descripción 14

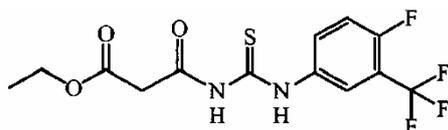
5-[[2S]-2-[[[(1,1-Dimetiletil)difenilsilil]oxi]propil]-N-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-(2-metil-4-piridinil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (D14)



5 Se añadió cloruro de mercurio (II) (1,8 g, 6,5 mmol) a una disolución con agitación del producto intermedio D9 (preparado según la descripción 9) (3,8 g, 6,5 mmol) y 4-hidrazino-2-metilpiridina (0,8 g, 6,5 mmol) en DMF (65 ml) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 140 min. Se vertió la mezcla de reacción enfriada sobre hielo y se recogió el producto precipitado por filtración dando un producto semisólido de color amarillo. Rendimiento: 4,2 g del producto intermedio D14 (101,2%).

10 *Descripción 15*

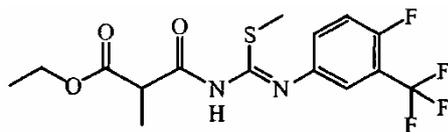
Éster etílico del ácido 3-[[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]amino]tioxometil]amino]-3-oxo-propanoico (D15)



15 Se añadió lentamente éster etílico del ácido 3-cloro-3-oxo-propanoico (5 g; 33,2 mmol) a una disolución con agitación de sal de amonio de ácido tiocianico (1:1) (2,781 g; 36,5 mmol) en CH₃CN (110 ml) a temperatura ambiente. Tras 2 horas, se añadió 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzenamina (4,27 ml; 33,2 mmol). Se eliminó el disolvente a presión reducida. Se repartió el residuo resultante entre H₂O/DCM y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con DCM (x 2) y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron y se filtraron. Rendimiento: 3,656 g del producto intermedio D15.

20 *Descripción 16*

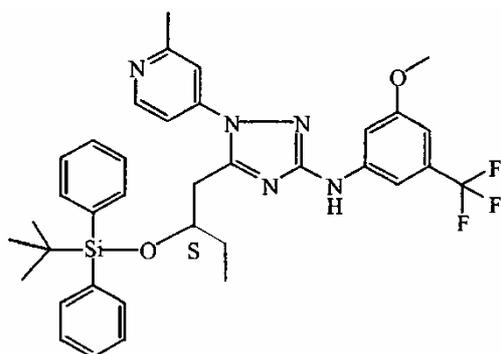
25 Éster etílico del ácido 3-[[[(1Z)-[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]amino](metiltio)metilen]amino]-2-metil-3-oxo-propanoico (D16)



30 Se añadió K₂CO₃ (0,831 g; 6,01 mmol) a una disolución con agitación del producto intermedio D15 (1,765 g; 5,01 mmol) en acetona (50 ml) a temperatura ambiente. Tras 40 minutos, se añadió gota a gota CH₃I (0,624 ml; 10,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo entre H₂O/DCM. Se extrajo la fase acuosa con DCM y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron produciendo un aceite de color naranja. La CL-EM mostró 4 productos diferentes que se separaron mediante cromatografía ultrarrápida usando el sistema Biotage (columna 40M), eluyente: DCM hasta MeOH al 10%/DCM, elución en gradiente. La tercera fracción contenía el compuesto deseado. Rendimiento: 401 mg del producto intermedio D16.

35 *Descripción D18*

40 5-[(2S)-2-[[[(1,1-Dimetiletil)difenilsilil]oxi]butil]-N-[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-1-(2-metil-4-piridinil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (D18)

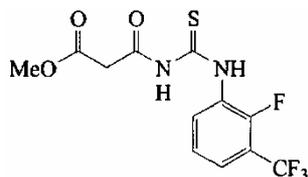


5 Se añadió cloruro de mercurio (II) (5,2 g; 19,1 mmol) a una disolución con agitación del producto intermedio D17 (preparado según la descripción 9) (11,5 g, 19,1 mmol) y 4-hidrazino-2-metilpiridina (3,1 g, 19,1 mmol) en DMF (180 ml) a temperatura ambiente. Tras 5 minutos, se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 120 min. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se repartió el residuo entre H₂O/EtOAc. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (x2) y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron produciendo un aceite de color amarillo. Rendimiento: producto intermedio D18 (41%). Se disolvió el producto intermedio D18 (29 g; varios lotes combinados) en 1,5 litros de EtOAc.

10 Se añadió una disolución de Na₂S en agua (20 ml) y se agitó vigorosamente la mezcla durante 2 horas. Se formó un precipitado insoluble de color negro (HgS). Se filtró la mezcla de reacción sobre Dicalite y se trató de nuevo con disolución de Na₂S. Se separó la fase orgánica y se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se trató con gel de sílice-S-tiol (2x 2 horas a 50°C). Se filtró la mezcla sobre Dicalite y se evaporó. El producto cristalizó mientras que la evaporación fue casi completa. Se añadió Et₂O y se separó el precipitado por filtración. Se secó el producto en el horno de vacío a 50°C. Rendimiento: 25,70 g del producto intermedio D18.

Descripción D19

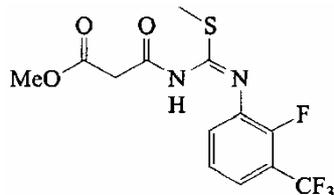
20 Éster metílico del ácido 3-[[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]amino]tioxometil]amino]-3-oxo-propanoico (D19)



25 Se añadió lentamente éster metílico del ácido 3-cloro-3-oxo-propanoico (7,5 g) en MeCN (50 ml) a una disolución con agitación de tiocianato de amonio (4,6 g) en MeCN (400 ml) a t.a. Tras 1,5 h, se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se añadió lentamente una disolución de 2-fluoro-3-(trifluorometil)anilina (9,8 g) en MeCN (50 ml). Tras 5-10 min., se permitió que se calentara la mezcla de reacción subsiguiente hasta t.a. y tras 1 h se eliminó el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo resultante entre H₂O/DCM y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con DCM (x 2) y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, luego se secaron (Na₂SO₄). La filtración y concentración dio el material bruto como un aceite de color ámbar. Rendimiento: 17,1 g del producto intermedio D19 (60%).

Descripción D20

35 Éster metílico del ácido 3-[[[(1Z)-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]amino](metiltio)metilen]amino]-3-oxo-propanoico

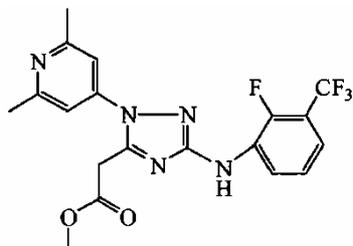


40 Se agitó una disolución enfriada con hielo del producto intermedio D19 (17,1 g) en THF (450 ml) bajo una atmósfera de N₂. Se añadió NaOtBu (1 eq.) y tras 30 minutos se añadió gota a gota una disolución de yodometano (3,15 ml) en THF. Tras otros 30 minutos, se añadió NaOtBu adicional (1 eq.) y se agitó el contenido a ~ 0°C. Cuando se completó la reacción tras 45 minutos, se añadió una disolución saturada de NH₄Cl y se diluyó la reacción con EtOAc. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (x 2). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, luego se secaron (Na₂SO₄). La filtración y concentración a presión reducida dio el material bruto como un

aceite de color ámbar. Rendimiento: 17,2 g del producto intermedio D20 (59%).

Descripción D21

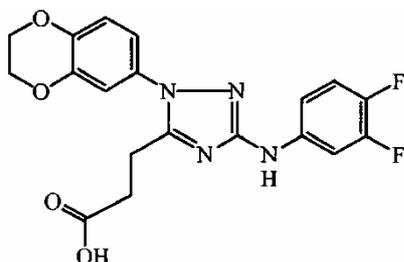
- 5 Éster metílico del ácido 1-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]amino]-1H-1,2,4-triazol-5-acético (D21)



- 10 Se añadió cloruro de mercurio (II) (7 g) a una disolución con agitación del producto intermedio D20 (9,1 g) y 2,6-dimetil-4-hidrazinopiridina.HCl (4,48 g) en DMF (200 ml) a t.a. Tras 5 minutos a t.a., se agitó la mezcla de reacción subsiguiente a 70°C durante la noche (reacción completa al 40%). Se enfrió el contenido hasta t.a. y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se repartió el residuo resultante entre H₂O y EtOAc y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (x 2) y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, luego se secaron (Na₂SO₄). La filtración y concentración dio un aceite de color amarillo que se llevó a EtOAc y se añadió una disolución de sulfuro de sodio (4 g) en H₂O (se formó un precipitado de color negro). Se agitó vigorosamente la mezcla de reacción subsiguiente a t.a. durante varias horas, luego se filtró a través de Dicalite. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (x 2) y se lavaron los extractos orgánicos combinados con H₂O, luego con salmuera y se secaron (Na₂SO₄). Se filtró el contenido y se concentró y se llevó el aceite resultante a DCM y se añadió Si-tiol (gel de sílice funcionalizado). Se agitó vigorosamente la suspensión resultante a t.a. durante varias horas, luego se filtró y se evaporó dando un aceite de color ámbar que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando el sistema Biotage: eluyente: el 20% de EtOAc : el 80% de heptano hasta el 100% de EtOAc, elución en gradiente (elución de la mayoría de impurezas), luego MeOH al 10%/DCM para eluir el producto deseado como un aceite de color amarillo pegajoso. Se agitó el aceite de color amarillo en DIPE durante la noche, luego se filtró el contenido dando un polvo de color amarillo pálido. Rendimiento: 814 mg del producto intermedio D21 (6%).

Ejemplo 1

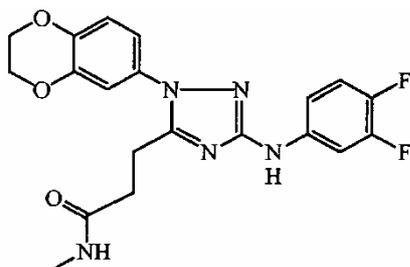
- 30 Ácido 3-[[3,4-difluorofenil]amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1H-1,2,4-triazol-5-propanoico (E1)



- 35 Se añadió LiOH.H₂O (0,00277 mol) a una disolución con agitación del compuesto E114 (preparado según la descripción 14) (0,00158 mol) en THF (9 ml) a t.a., MeOH (3 ml) y H₂O (3 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a t.a. Se evaporaron los disolventes a presión reducida. Se añadió HCl (2 M, 20 ml) y se separó el precipitado resultante por filtración y se secó. Rendimiento: 0,570 g del compuesto E1 (90%, sólido de color gris).

Ejemplo 2

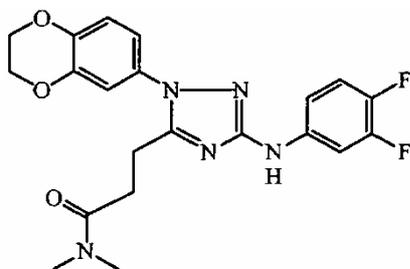
- 40 3-[[3,4-Difluorofenil]amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-N-metil-1H-1,2,4-triazol-5-propanamida (E2)



Se disolvió el compuesto E114 (preparado según la descripción 14) (0,00019 mol) en CH_3NH_2 , 2,0 M en THF (1,9 ml; 0,0038 mol) y se sometió a reflujo la disolución durante 12 horas. Aproximadamente cada 3 horas, se añadió una porción adicional de CH_3NH_2 , 2,0 M en MeOH (1,9 ml; 0,0038 mol) y THF (1 ml). Se enfrió la mezcla y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo sólido de color marrón mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/ NH_3) desde 100/0 hasta 90/10). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Rendimiento: 0,013 g del compuesto E2 (16%).

10 Ejemplo 3

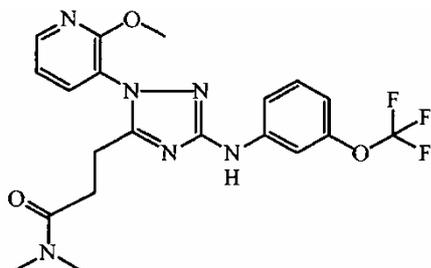
3-[(3,4-Difluorofenil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-N,N-dimetil-1H-1,2,4-triazol-5-propanamida (E3)



Se disolvió el compuesto E1 (preparado según el ej. 1) (0,00062 mol) en DMF (5 ml). Se añadieron 1-hidroxi-1H-benzotriazol (0,00186 mol), clorhidrato de (3-dimetilamino-propil)-etilcarbodiimida (1:1) (0,00186 mol) y N-etil-N-(1-metiletil)-2-propanamina (0,00248 mol), seguido por adición de clorhidrato DE dimetil-amina (1:1) (0,00124 mol). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas a t.a. Se vertió la mezcla de reacción en agua. Se extrajo la mezcla con CHCl_3 . Se separó la fase orgánica, se lavó con una disolución de HCl 1 M, luego se lavó con salmuera y se filtró a través de una frita hidrófoba. Se evaporaron los disolventes a presión reducida dando un residuo sólido de color amarillo que se secó adicionalmente durante una hora (en el sistema GeneVac®). Se trituro el residuo con dietil éter, se separó por filtración y se secó. Rendimiento: 0,245 g del compuesto E3 (92%).

25 Ejemplo 4

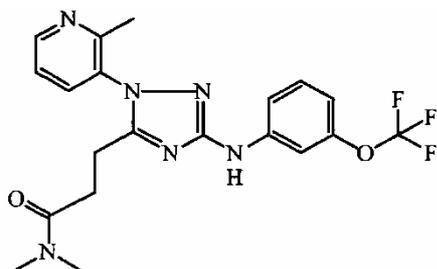
1-(2-Metoxi-3-piridinil)-N,N-dimetil-3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1H-1,2,4-triazol-5-propanamida (E4)



Se agitaron una mezcla del compuesto E76 (preparado según el ej. 3) (0,20 g; 0,0004 mol), NaOCH_3 en MeOH (1 ml) y MeOH (4 ml) durante 30 min. a 100°C en el microondas. Se evaporó la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa (Shandon Hyperprep® C 18 BDS (sílice desactivada con base) $8\ \mu\text{m}$, 250 g, D.I. de 5 cm). Se aplicó un gradiente con 2 fases móviles. Fase A: una disolución de NH_4HCO_3 al 0,25% en agua; fase B: CH_3CN . Se recogieron las fracciones deseadas, se evaporaron y se secaron. Rendimiento: 38 mg del compuesto E4 (21%).

Ejemplo 5

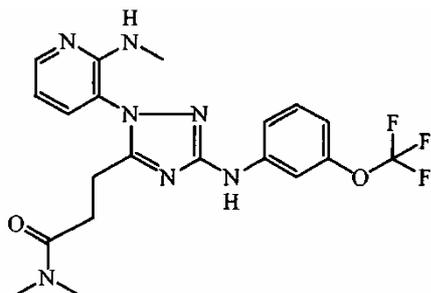
40 N,N-Dimetil-1-(2-metil-3-piridinil)-3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1H-1,2,4-triazol-5-propanamida (E5)



- 5 Se agitó una mezcla del compuesto E76 (preparado según el ej. 3) (0,20 g; 0,0004 mol), $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (0,031 g; 0,0001 mol), THF (5 ml) y 1-metil-2-pirrolidinona (1,5 ml) a temperatura ambiente antes de añadirse CH_3MgBr en Et_2O , 2 M (2 ml) y MeOH (5 ml). Se evaporó la mezcla de reacción y se disolvió en DCM y H_2O y se filtró sobre Dicalite. Se secó el filtrado sobre MgSO_4 y se separó por filtración. Se evaporó el filtrado. Se disolvió el producto en DIPE/ H_2O . Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4) y se filtró. Se evaporó el filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa (Shandon Hyperprep® C 18 BDS (sílice desactivada con base) 8 μm , 250 g, D.I. de 5 cm). Se aplicó un gradiente con 2 fases móviles. Fase A: una disolución de NH_4HCO_3 al 0,25% en agua; fase B: CH_3CN . Se recogieron las fracciones deseadas, se evaporaron y se secaron. Rendimiento: 81 mg del compuesto E5 (47%).

Ejemplo 6

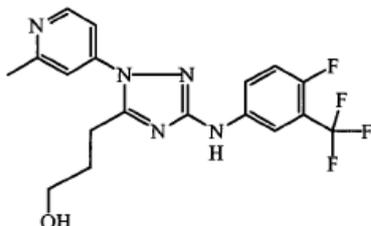
- 15 N,N-Dimetil-1-[2-(metilamino)-3-piridinil]-3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1H-1,2,4-triazol-5-propanamida (E6)



- 20 Se agitó una mezcla del compuesto E76 (preparado según el ej. 3) (0,20 g, 0,00044 mol), CH_3NH_2 (2 g) y EtOH (20 ml) durante 16 horas a 160°C . Posteriormente, se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa (Shandon Hyperprep® C₁₈ BDS (sílice desactivada con base) 8 μm , 250 g, D.I. de 5 cm). Se aplicó un gradiente con 3 fases móviles. Fase A: una disolución de NH_4HCO_3 al 0,25% en agua; fase B: MeOH; fase C: CH_3CN . Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Se secó el compuesto deseado. Rendimiento: 0,091 g del compuesto E6 (rendimiento: 46%).

Ejemplo 7

- 30 3-[[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]amino]-1-(2-metil-4-piridinil)-1H-1,2,4-triazol-5-propanol (E7)

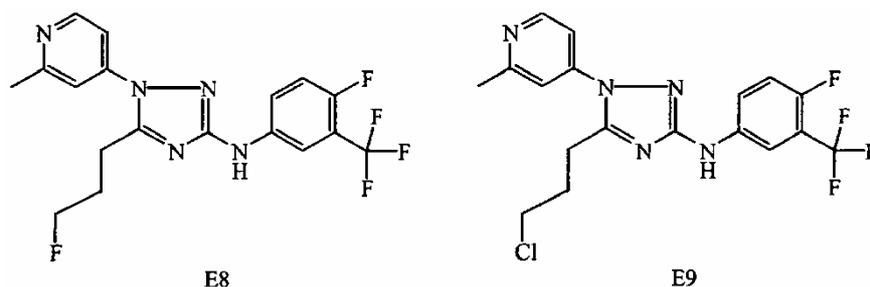


- 35 Se añadió LiAlH_4 (10,5 mmol), en porciones, a una disolución enfriada con hielo y con agitación del compuesto E113 (preparado según la descripción 14) (6,98 mmol) en Et_2O (80 ml) bajo una atmósfera de N_2 . Tras 5 min., se permitió que se calentara la mezcla hasta t.a. y luego se agitó durante la noche. Posteriormente, se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se añadió Et_2O adicional (20,9 mmol). Tras 5 min., se calentó la mezcla de reacción hasta t.a. Se añadió LiAlH_4 extra (3 equivalentes; 21,0 mmol) a la mezcla de reacción enfriada y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción y se extinguió cuidadosamente con NaOH al 10%. Entonces se permitió que se calentara la mezcla hasta t.a. y se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas. Se extrajo el filtrado con

EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron dando 0,634 g de un sólido de color amarillo (rendimiento = 23%). Se purificó el producto mediante cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa (Shandon Hyperprep® C18 BDS (sílice desactivada con base) 8 μm , 250 g, D.I. de 5 cm). Se aplicó un gradiente con 3 fases móviles. Fase A: el 90% de una disolución de NH_4OAc al 0,5% en agua + el 10% de CH_3CN ; fase B: MeOH; fase C: CH_3CN). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente produciendo un sólido de color blanco. Se añadió H_2O y se neutralizó la mezcla con NaHCO_3 saturado. Entonces se extrajo el contenido con DCM. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron dando un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,084 g del compuesto E7 (3%).

Ejemplos 8 y 9

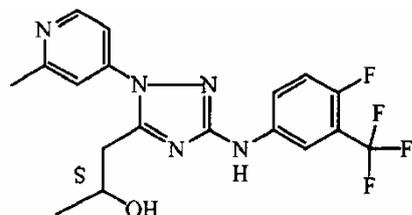
5-(3-Fluoropropil)-N-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-(2-metil-4-piridinil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (E8) y 5-(3-cloropropil)-N-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-(2-metil-4-piridinil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (E9)



Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,986 mol) a una suspensión enfriada con hielo y con agitación del compuesto E7 (preparado según el ej. 7) (0,493 mmol), N-etil-N-(1-metiletil)-2-propanamina (0,986 mmol) y DMAP (0,049 mmol) en DCM (5 ml). Tras 5 min., se permitió que se calentara la mezcla de reacción hasta t.a. Se añadió una disolución saturada de NH_4Cl a la mezcla de reacción, seguido por H_2O . Se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con DCM. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, luego se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporó el disolvente produciendo un aceite de color naranja. Se llevó este aceite a THF (5 ml) y se enfrió hasta 0°C . Se añadió TBAF (1,0 M en THF) (2,50 mmol) y tras 5-10 min., se permitió que se calentara la mezcla de reacción hasta t.a. Entonces se agitó la mezcla durante la noche. Se añadió TBAF adicional (1,0 M en THF) (2,50 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 50°C durante 2 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se repartió el residuo entre H_2O y DCM. Se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con DCM y se lavaron los extractos orgánicos combinados, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron dando un aceite de color naranja. Se purificó en primer lugar este aceite mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage; columna 40M; eluyente: DCM/MeOH, elución en gradiente desde 100/0 hasta 90/10. Se purificó adicionalmente el material obtenido mediante cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa (Shandon Hyperprep® C 18 BDS (sílice desactivada con base) 8 μm , 250 g, D.I. de 5 cm). Se aplicó un gradiente con 2 fases móviles. Fase A: una disolución de NH_4HCO_3 al 0,25% en agua; fase B: CH_3CN). Se recogieron las fracciones deseadas y se sometieron al tratamiento final. Rendimiento: 13 mg del compuesto E8 y 36 mg del compuesto E9 (6,6% y 17,7%, respectivamente).

Ejemplo 10

3-[[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]amino]-alfa-metil-1-(2-metil-4-piridinil)-(alfaS)-1H-1,2,4-triazol-5-etanol (E10)

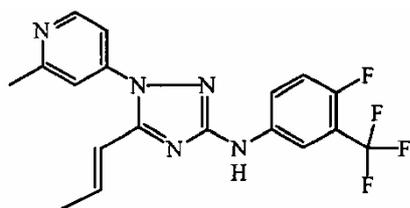


Se añadió TBAF (16,3 ml; 16,3 mmol; 1,0 M en THF) a una suspensión enfriada con hielo y con agitación del producto intermedio D14 (preparado según la descripción D.14) (4,1 g; 6,5 mmol) en THF (60 ml). Tras 5 min., se permitió que se calentara la mezcla de reacción subsiguiente hasta t.a. Tras 170 min., se añadió una disolución saturada de NH_4Cl y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron dando un aceite de color naranja. Se purificó en primer lugar este material mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage; columna 40M; eluyente: DCM/MeOH, elución en gradiente desde 100/0 hasta 90/10. Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente produciendo un sólido oleoso de color amarillo. Se llevó este material a MeOH/DCM. Se filtró esta mezcla y se concentró el

filtrado a presión reducida produciendo 1,251 g de un sólido oleoso de color amarillo. Se purificó adicionalmente el producto mediante cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa (Shandon Hyperprep® C₁₈ BDS (sílice desactivada con base) 8 µm, 250 g, D.I. de 5 cm). Se aplicó un gradiente con 2 fases móviles. Fase A: una disolución de NH₄HCO₃ al 0,25% en agua; fase B: CH₃CN). Se recogieron las fracciones deseadas dando (tras evaporación del disolvente) un polvo de color crema. Rendimiento: 357 mg del compuesto E10 (13,9%).

Ejemplo 11

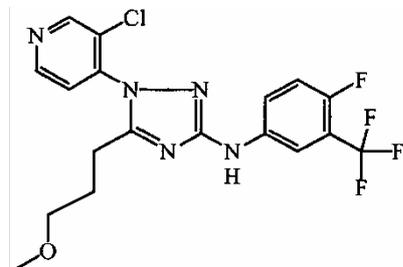
N-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-(2-metil-4-piridinil)-5-[(1E)-1-propenil]-1H-1,2,4-triazol-3-amina (E11)



Se añadió gota a gota DIAD (0,3 ml; 1,5 mmol) a una disolución enfriada con hielo y con agitación del compuesto E10 (preparado según el ej. 10) (121 mg; 0,3 mmol), ácido p-nitrobenzoico (230,2 mg; 1,4 mmol) y trifenilfosfina (401,4 mg; 1,5 mmol) en THF (6 ml) (bajo una atmósfera de N₂). Se permitió que se calentara la mezcla de reacción hasta t.a. a lo largo de 1 hora y luego se agitó durante la noche a t.a. Se eliminó el disolvente a presión reducida dando un aceite de color amarillo. Se purificó este material mediante cromatografía ultrarrápida (Biotage; columna 40M; eluyente: DCM/MeOH, elución en gradiente desde 100/0 hasta 90/10. Se combinaron las fracciones deseadas produciendo un sólido oleoso de color amarillo pálido. Se agitó este material en DIPE durante varias horas. Entonces se filtró la mezcla y se lavó el sólido precipitado con DIPE y DCM dando un polvo de color crema fino. Rendimiento: 92 mg del compuesto E11 (79,7%).

Ejemplo 12

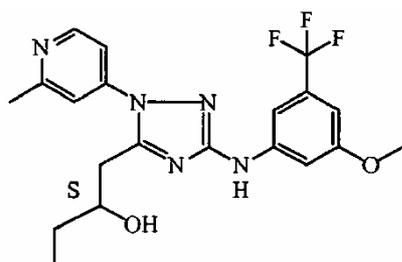
1-(3-Cloro-4-piridinil)-N-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-5-(3-metoxipropil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (E12)



Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,050 ml; 0,646 mmol), a una suspensión enfriada con hielo y con agitación de E14 (preparado según el ej. 7) (0,111 g; 0,258 mmol), N,N-dietiletanamina (0,090 ml; 0,646 mmol) y DMAP (0,003 g; 0,026 mmol) en DCM (2,5 ml). Después de 5 a 10 minutos, se permitió que se calentara la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Tras 2,5 horas, la CL-EM mostró mesilato y que no quedaba material de partida restante. Se añadió una disolución saturada de NH₄Cl a la mezcla de reacción, seguido por agua. Se extrajo la fase acuosa con DCM y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron dando un aceite de color naranja. Se llevó el aceite a NaOMe (5 ml) y se agitó la disolución resultante durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió NaOMe adicional (5 ml) y se calentó la mezcla de reacción a 50°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se añadió una disolución saturada de NH₄Cl, seguido por agua y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con DCM y se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, luego se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron dando un aceite de color amarillo pálido. Se purificó el residuo mediante cromatografía en el sistema Biotage, eluyente DCM hasta MeOH al 10%/DCM. Las fracciones relevantes combinadas dieron un aceite de color amarillo y se purificaron mediante cromatografía RP dando un sólido de color crema. Rendimiento: 22 mg del compuesto E12 (100%).

Ejemplo 137

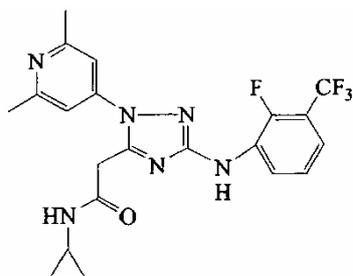
(alfaS)-alfa-Etil-3-[[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]amino]-1-(2-metil-4-piridinil)-1H-1,2,4-triazol-5-etanol (E137)



- Se añadió TBAF (57,4 ml; 57,4 mmol; 1,0 M en THF) a una disolución con agitación del producto intermedio D18 (preparado según la descripción D.18) (12,6 g; 19,1 mmol) en THF (200 ml). Se agitó la mezcla durante 24 horas. Se añadió una disolución saturada de NH₄Cl y se agitó la mezcla durante otros de 5 a 10 minutos. Se extrajo la mezcla con EtOAc (x 3). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (x 5) hasta que hubo desaparecido la mayor parte del TBAF, luego se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida dando un aceite de color ámbar. Se purificó este material mediante cromatografía ultrarrápida usando los sistemas Flashmaster y Biotage, eluyente: DCM hasta CH₃OH al 5%/DCM, elución en gradiente desde 100/0 hasta 90/10, y se combinaron las fracciones relevantes dando un polvo de color crema. Rendimiento: 1,3 g del compuesto E137 (16,1%).

Ejemplo 257

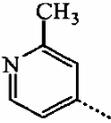
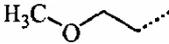
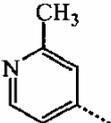
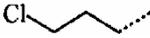
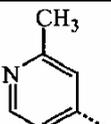
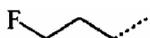
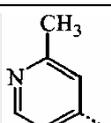
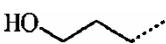
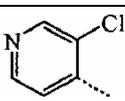
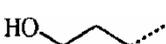
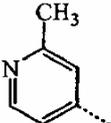
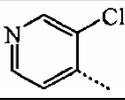
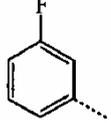
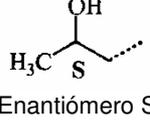
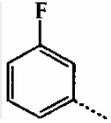
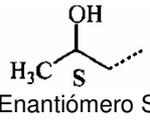
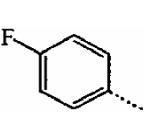
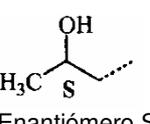
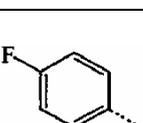
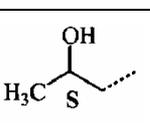
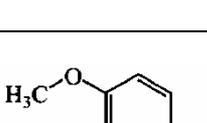
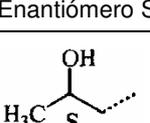
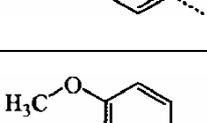
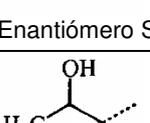
- 15 N-Ciclopropil-1-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]amino]-1H-1,2,4-triazol-5-acetamida (E257)

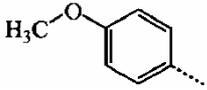
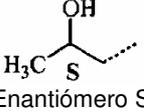
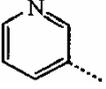
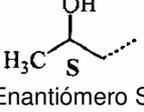
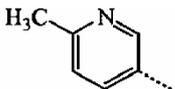
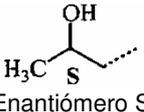
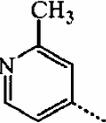
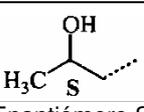
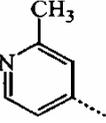
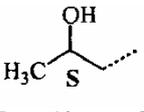
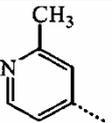
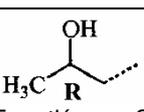
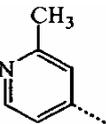
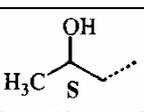
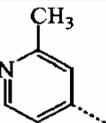
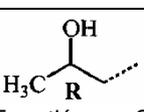
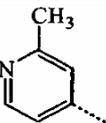
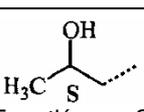
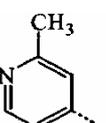
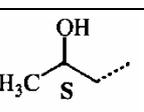
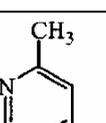
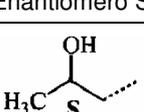
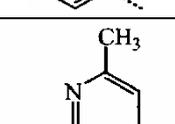
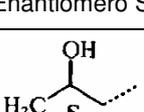
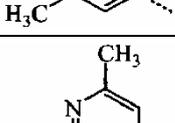
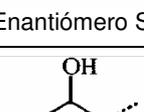


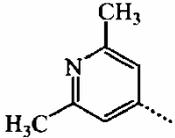
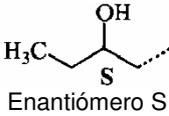
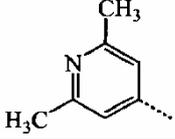
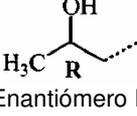
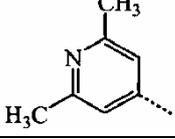
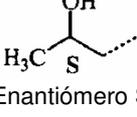
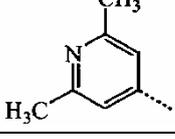
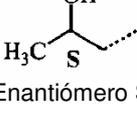
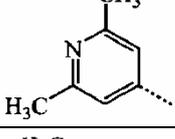
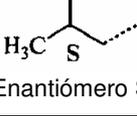
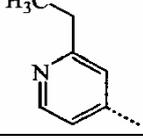
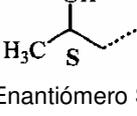
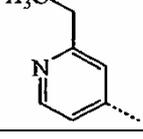
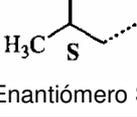
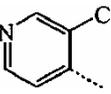
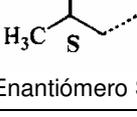
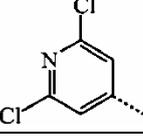
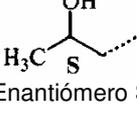
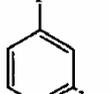
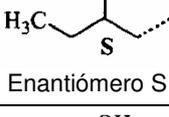
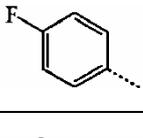
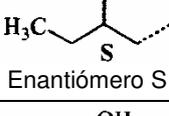
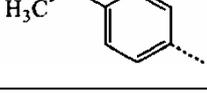
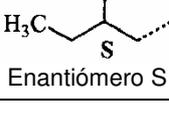
- Se añadió ciclopropilamina (5 ml) a una suspensión con agitación del producto intermedio D21 (preparado según D21) (1,41 mmol) en MeOH (5 ml) y se agitó la mezcla de reacción subsiguiente a 40°C durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida dando un polvo de color crema/amarillo pálido. Se cristalizó este material en MeCN (el producto se disuelve a 80°C), luego se filtró el contenido y se secó dando un polvo de color blanco esponjoso. Rendimiento: 527 mg del compuesto E257 (83%).
- 25 Las tablas 1 y 2 enumeran los compuestos de fórmula (I) que se prepararon según uno de los ejemplos anteriores.

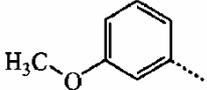
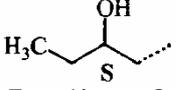
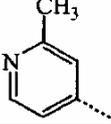
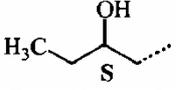
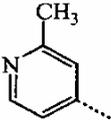
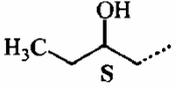
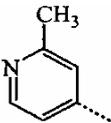
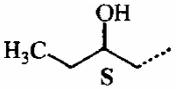
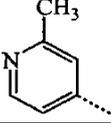
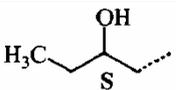
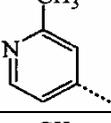
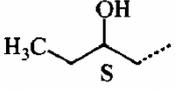
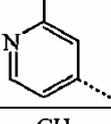
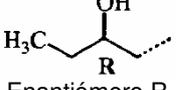
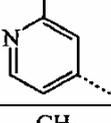
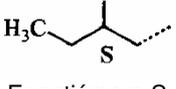
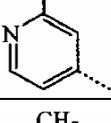
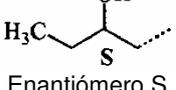
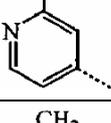
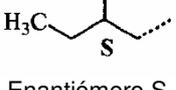
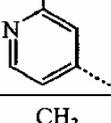
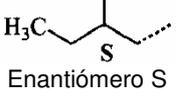
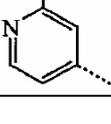
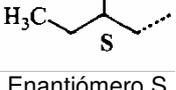
Tabla 1

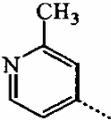
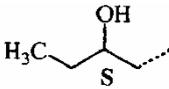
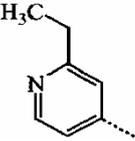
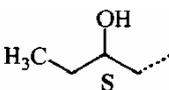
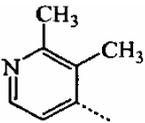
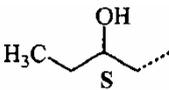
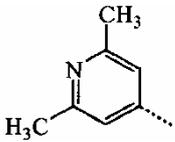
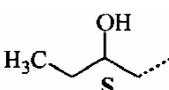
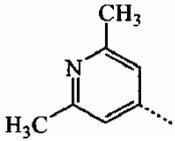
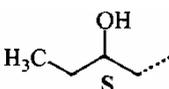
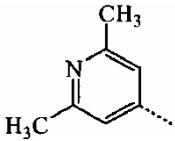
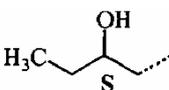
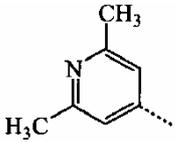
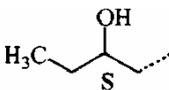
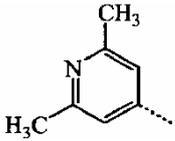
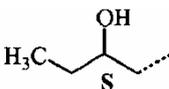
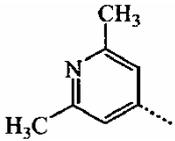
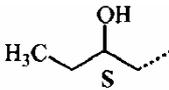
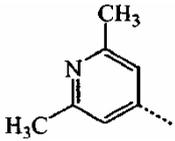
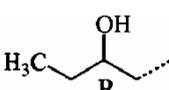
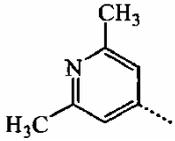
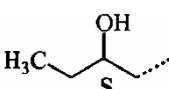
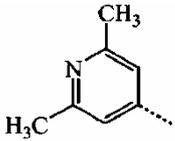
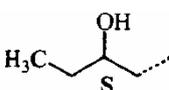
N.º de comp.	N.º de ej.	R ¹	L	R ^x
E11	Ej. 11			3-CF ₃ , 4-F
E16	Ej. 7			3-CF ₃ , 4-F

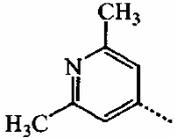
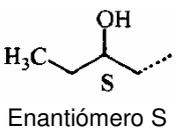
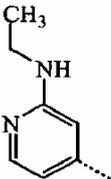
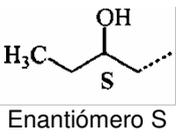
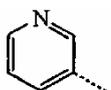
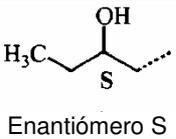
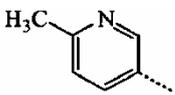
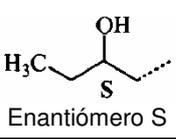
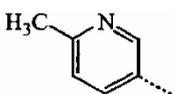
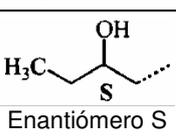
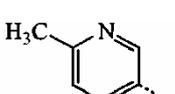
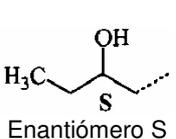
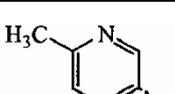
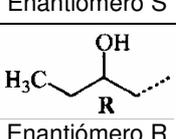
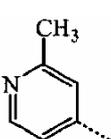
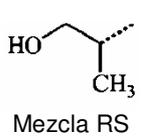
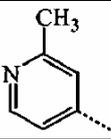
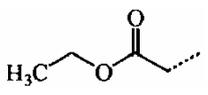
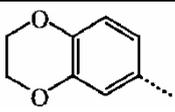
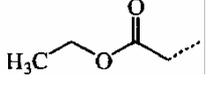
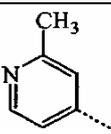
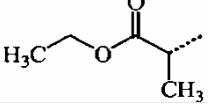
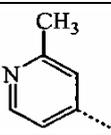
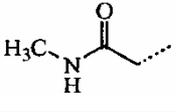
E13	D.14			3-CF ₃ , 4-F
E9	Ej. 9			3-CF ₃ , 4-F
E8	Ej. 8			3-CF ₃ , 4-F
E7	Ej. 7			3-CF ₃ , 4-F
E14	Ej. 7			3-CF ₃ , 4-F
E15	D.14			3-CF ₃ , 4-F
E12	Ej. 12			3-CF ₃ , 4-F
E17	Ej. 10		 Enantiómero S	3-F, 4-F
E18	Ej. 10		 Enantiómero S	3-CF ₃ , 4-F
E19	Ej. 10		 Enantiómero S	3-F, 4-F
E20	Ej. 10		 Enantiómero S	3-CF ₃ , 4-F
E21	Ej. 10		 Enantiómero S	3-F, 4-F
E22	Ej. 10		 Enantiómero S	3-CF ₃ , 4-F

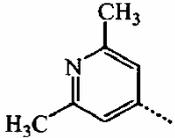
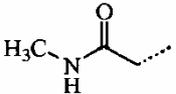
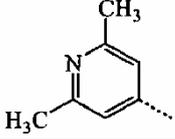
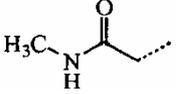
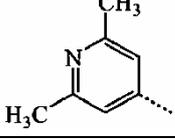
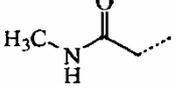
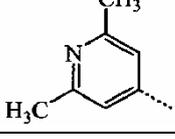
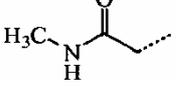
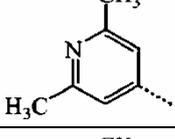
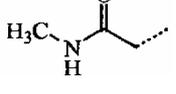
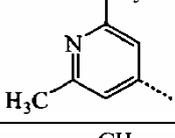
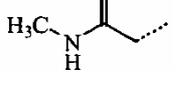
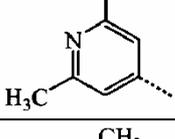
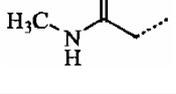
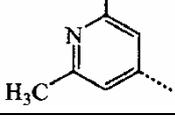
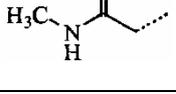
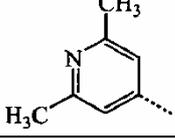
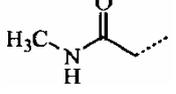
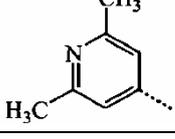
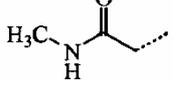
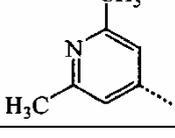
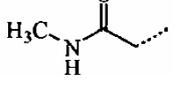
E146	Ej. 10		 Enantiómero S	3-OCH ₃ , 5-CF ₃
E144	Ej. 10		 Enantiómero S	3-OCH ₃ , 5-CF ₃
E143	Ej. 10		 Enantiómero S	3-OCH ₃ , 5-CF ₃
E23	Ej. 10		 Enantiómero S	3-Cl
E24	Ej. 10		 Enantiómero S	3-F, 4-F
E198	Ej. 10		 Enantiómero S	3-F, 4-F
E10	Ej. 10		 Enantiómero S	3-CF ₃ , 4-F
E126	Ej. 10		 Enantiómero S	3-CF ₃ , 4-F
E135	Ej. 10		 Enantiómero S	3-CF ₃ , 5-OCH ₃
E277	Ej. 10		 Enantiómero S	2-F, 3-F, 4-F
E207	Ej. 10		 Enantiómero S	3-F, 4-F, 5-F
E141	Ej. 10		 Enantiómero S	3-F, 4-F
E197	Ej. 10		 Enantiómero R	3-F, 4-F

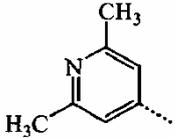
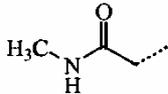
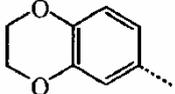
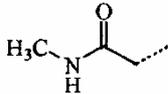
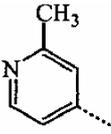
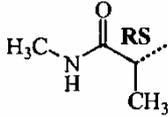
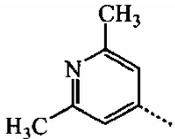
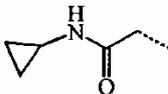
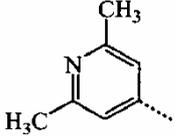
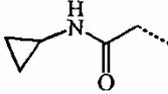
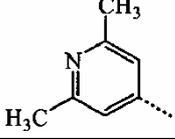
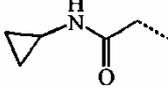
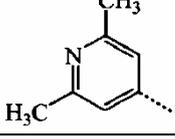
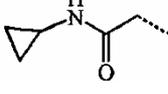
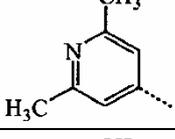
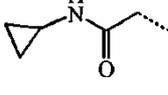
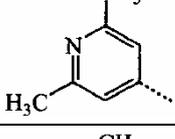
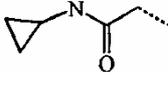
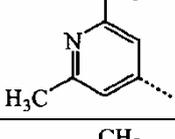
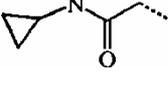
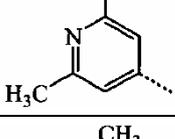
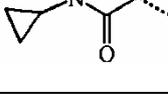
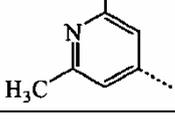
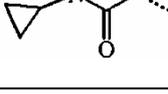
E148	Ej. 137		 Enantiómero S	3-CF ₃ , 4-F
E199	Ej. 10		 Enantiómero R	3-CF ₃ , 4-F
E189	Ej. 10		 Enantiómero S	2-F, 3-F, 4-F
E194	Ej. 10		 Enantiómero S	2-F, 4-F, 5-F
E208	Ej. 10		 Enantiómero S	3-F, 4-F, 5-F
E131	Ej. 10		 Enantiómero S	3-F, 4-F
E133	Ej. 10		 Enantiómero S	3-CF ₃ , 5-OCH ₃
E25	Ej. 10		 Enantiómero S	3-CF ₃ , 4-F
E26	Ej. 10		 Enantiómero S	3-CF ₃ , 4-F
E27	Ej. 10		 Enantiómero S	3-F, 4-F
E28	Ej. 10		 Enantiómero S	3-F, 4-F
E29	Ej. 10		 Enantiómero S	3-F, 4-F

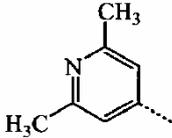
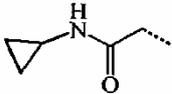
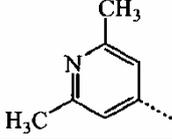
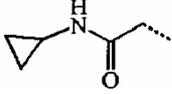
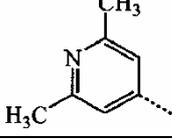
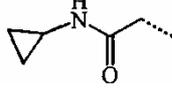
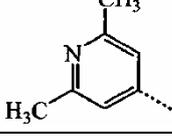
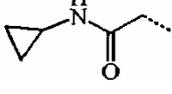
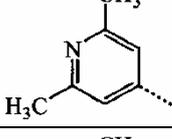
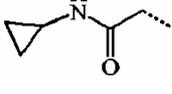
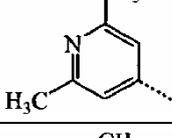
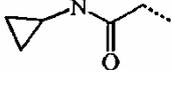
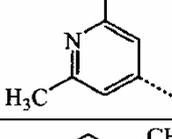
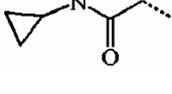
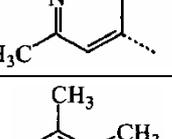
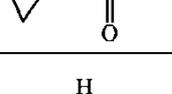
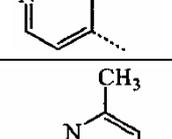
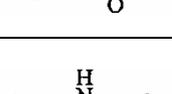
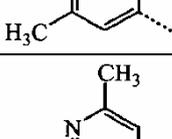
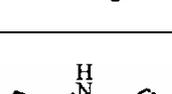
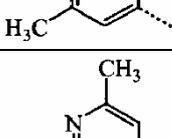
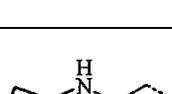
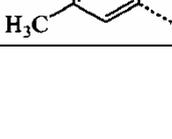
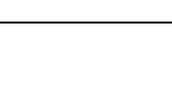
E149	Ej. 10		 Enantiómero S	3-F, 4-F
E139	Ej. 10		 Enantiómero S	3-Cl
E204	Ej. 137		 Enantiómero S	3-CF ₃
E202	Ej. 137		 Enantiómero S	4-OCH ₃
E173	Ej. 137		 Enantiómero S	2-F, 3-Cl
E30	Ej. 10		 Enantiómero S	3-F, 4-F
E134	Ej. 10		 Enantiómero R	3-F, 4-F
E147	Ej. 137		 Enantiómero S	3-CF ₃ , 4-F
E206	Ej. 137		 Enantiómero S	3-Cl, 5-OCH ₃
E186	Ej. 137		 Enantiómero S	3-F, 5-OCH ₃
E137	Ej. 137		 Enantiómero S	3-CF ₃ , 5-OCH ₃
E130	Ej. 10		 Enantiómero S	2-F, 3-F, 4-F

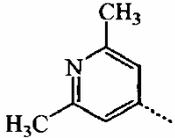
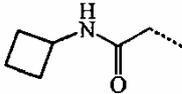
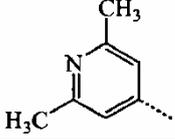
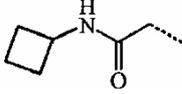
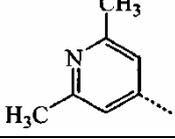
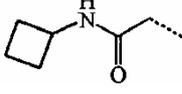
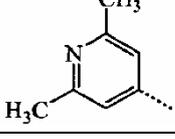
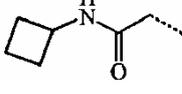
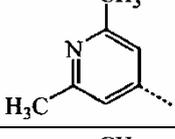
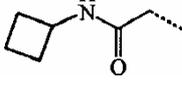
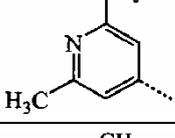
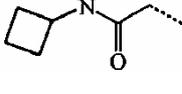
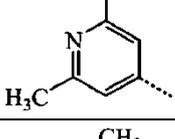
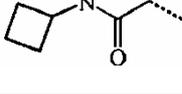
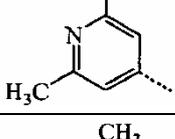
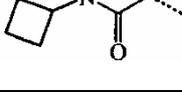
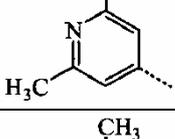
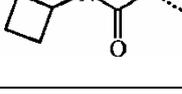
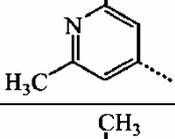
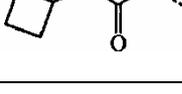
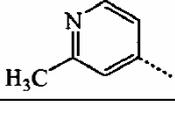
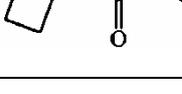
E187	Ej. 137		 Enantiómero S	3-F, 4-F, 5-F
E138	Ej. 10		 Enantiómero S	3-F, 4-F
E220	Ej. 137		 Enantiómero S	3-OCH ₃ , 5-CF ₃
E129	Ej. 10		 Enantiómero S	3-Cl
E203	Ej. 137		 Enantiómero S	4-OCH ₃
E172	Ej. 137		 Enantiómero S	2-F, 3-Cl
E132	Ej. 10		 Enantiómero S	3-F, 4-F
E205	Ej. 137		 Enantiómero S	3-Cl, 5-OCH ₃
E190	Ej. 137		 Enantiómero S	3-F, 5-OCH ₃
E128	Ej. 10		 Enantiómero R	3-OCH ₃ , 5-CF ₃
E276	Ej. 10		 Enantiómero S	3-OCH ₃ , 5-CF ₃
E127	Ej. 10		 Enantiómero S	2-F, 3-F, 4-F

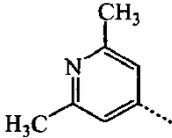
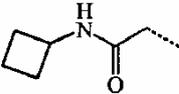
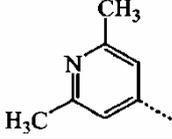
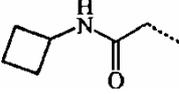
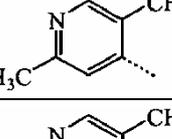
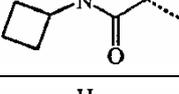
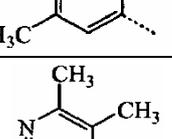
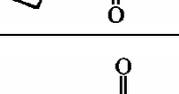
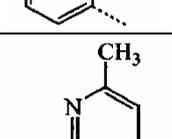
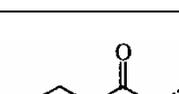
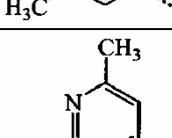
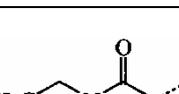
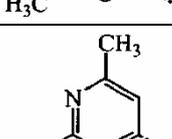
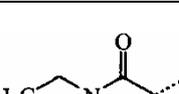
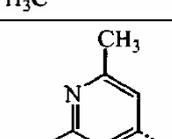
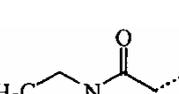
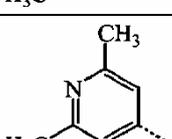
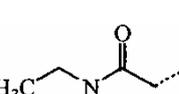
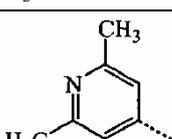
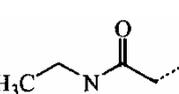
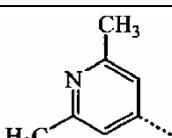
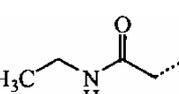
E188	Ej. 137		 Enantiómero S	3-F, 4-F, 5-F
E136	Ej. 6		 Enantiómero S	3-F, 4-F
E145	Ej. 137		 Enantiómero S	3-F, 4-F
E196	Ej. 137		 Enantiómero S	3-Cl
E140	Ej. 137		 Enantiómero S	3-F, 4-F
E142	Ej. 137		 Enantiómero S	3-OCH ₃ , 5-CF ₃
E195	Ej. 137		 Enantiómero R	3-OCH ₃ , 5-CF ₃
E31	Ej. 7		 Mezcla RS	3-CF ₃ , 4-F
E32	D.14			3-CF ₃ , 4-F
E33	D.14			3-F, 4-F
E34	D.14			3-CF ₃ , 4-F
E35	Ej. 2			3-CF ₃ , 4-F

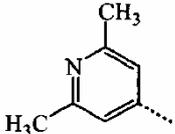
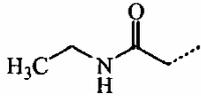
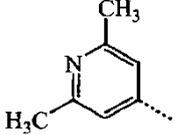
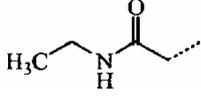
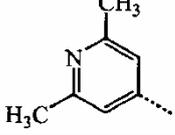
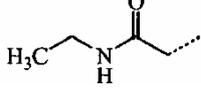
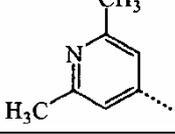
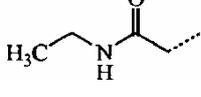
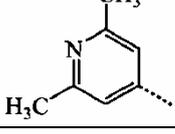
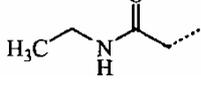
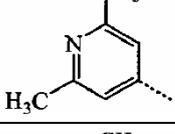
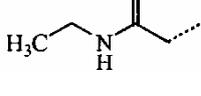
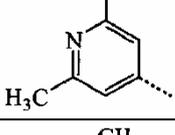
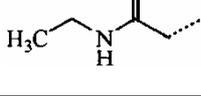
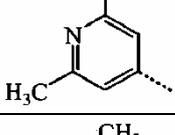
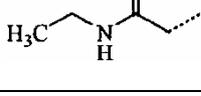
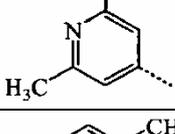
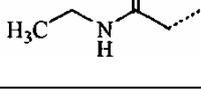
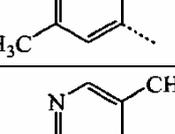
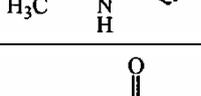
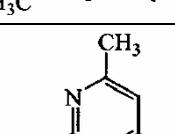
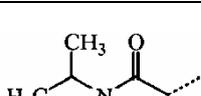
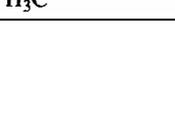
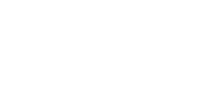
E255	Ej. 2			2-F, 3-CF ₃
E259	Ej. 2			2-F, 5-CF ₃
E249	Ej. 2			3-Cl, 4-F
E223	Ej. 2			3-CF ₃ , 4-F
E245	Ej. 2			3-Cl, 5-F
E232	Ej. 2			3-F, 5-F
E251	Ej. 2			3-F, 5-CF ₃
E216	Ej. 2			3-Cl, 5-OCH ₃
E243	Ej. 2			3-OCH ₃ , 5-CF ₃
E227	Ej. 2			3-CF ₃ , 4-OCH ₃
E209	Ej. 2			2-F, 3-F, 4-F

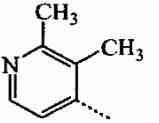
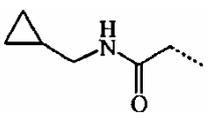
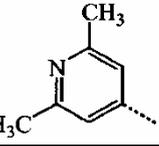
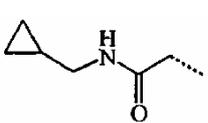
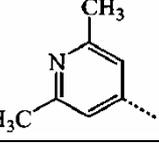
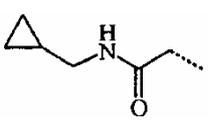
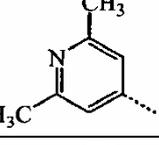
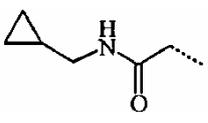
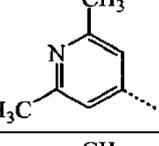
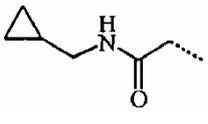
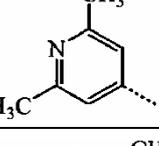
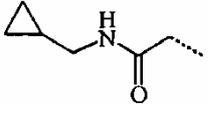
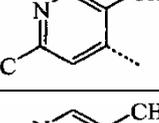
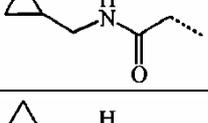
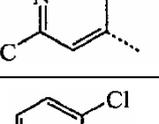
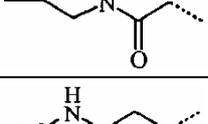
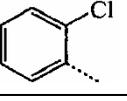
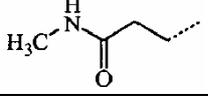
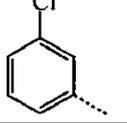
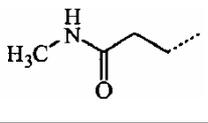
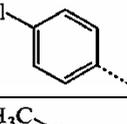
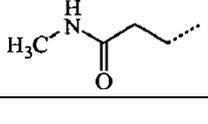
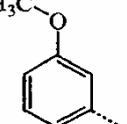
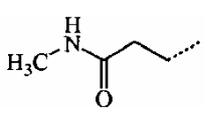
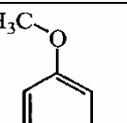
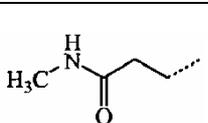
E240	Ej. 2			3-F, 4-F, 5-F
E36	Ej. 2			3-F, 4-F
E37	Ej. 2		 Mezcla RS	3-CF ₃ , 4-F
E171	Ej. 2			3-CF ₃
E182	Ej. 2			3-OCF ₃
E150	Ej. 2			2-F, 3-Cl
E257	Ej. 2			2-F, 3-CF ₃
E261	Ej. 2			2-F, 5-CF ₃
E230	Ej. 2			3-Cl, 4-F
E168	Ej. 2			3-F, 4-F
E226	Ej. 2			3-CF ₃ , 4-F
E229	Ej. 2			3-CF ₃ , 4-OCH ₃

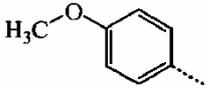
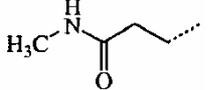
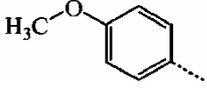
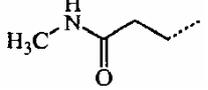
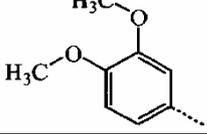
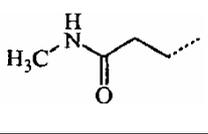
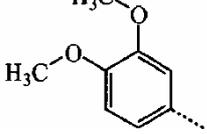
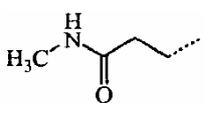
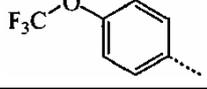
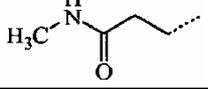
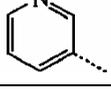
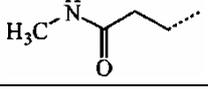
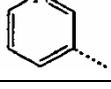
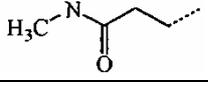
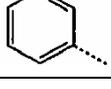
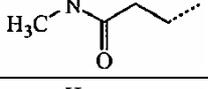
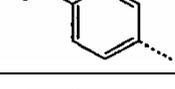
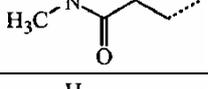
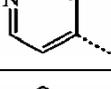
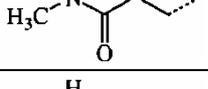
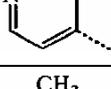
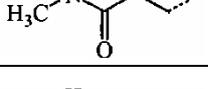
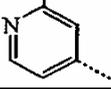
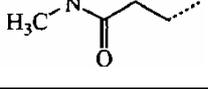
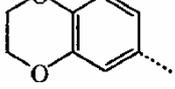
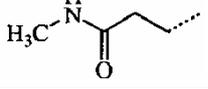
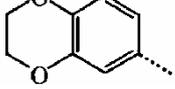
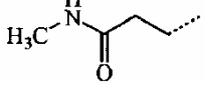
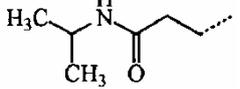
E247	Ej. 2			3-Cl, 5-F
E238	Ej. 2			3-F, 5-F
E253	Ej. 2			3-F, 5-CF ₃
E221	Ej. 2			3-Cl, 5-OCH ₃
E217	Ej. 2			3-OCH ₃ , 5-CF ₃
E211	Ej. 2			2-F, 3-F, 4-F
E241	Ej. 2			3-F, 4-F, 5-F
E157	Ej. 2			2-F, 3-Cl
E192	Ej. 2			2-F, 3-Cl
E174	Ej. 2			3-CF ₃
E184	Ej. 2			3-OCF ₃
E152	Ej. 2			2-F, 3-Cl

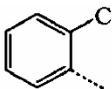
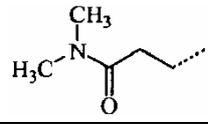
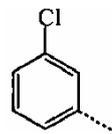
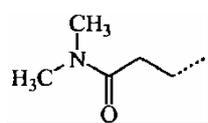
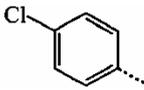
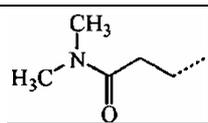
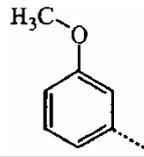
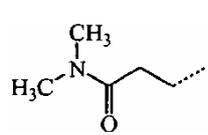
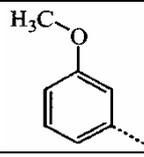
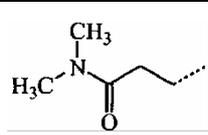
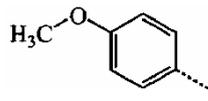
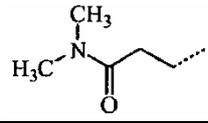
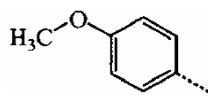
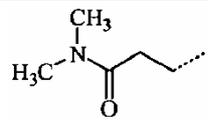
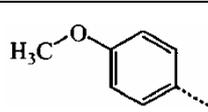
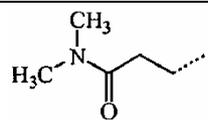
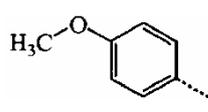
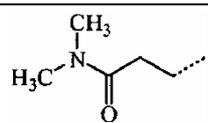
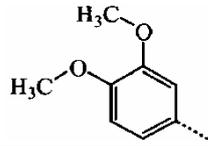
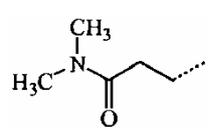
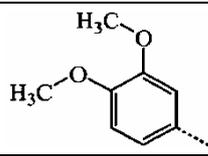
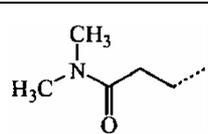
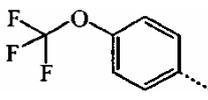
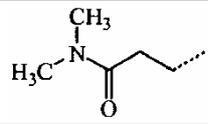
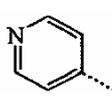
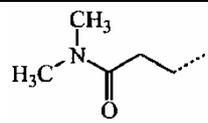
E258	Ej. 2			2-F, 3-CF ₃
E262	Ej. 2			2-F, 5-CF ₃
E231	Ej. 2			3-Cl, 4-F
E169	Ej. 2			3-F, 4-F
E225	Ej. 2			3-CF ₃ , 4-F
E236	Ej. 2			3-CF ₃ , 4-OCH ₃
E248	Ej. 2			3-Cl, 5-F
E239	Ej. 2			3-F, 5-F
E254	Ej. 2			3-F, S-CF ₃
E222	Ej. 2			3-Cl, 5-OCH ₃
E244	Ej. 2			3-OCH ₃ , S-CF ₃

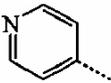
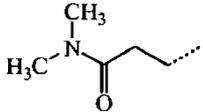
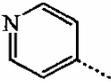
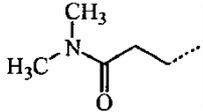
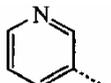
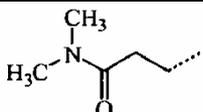
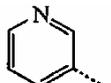
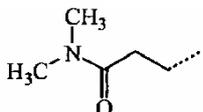
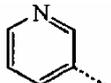
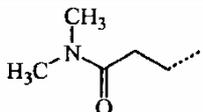
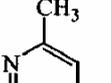
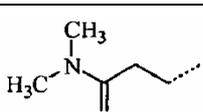
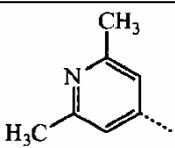
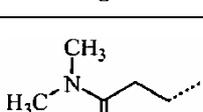
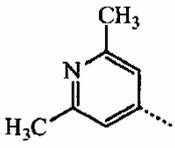
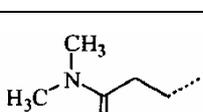
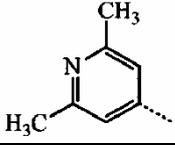
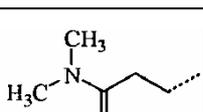
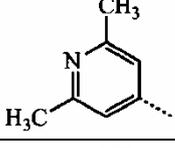
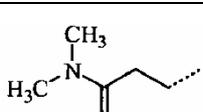
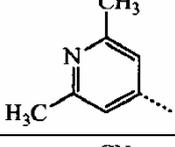
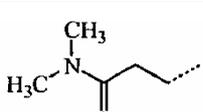
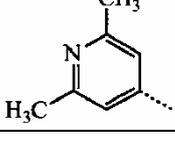
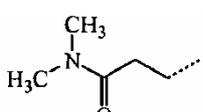
E212	Ej. 2			2-F, 3-F, 4-F
E242	Ej. 2			3-F, 4-F, 5-F
E159	Ej. 2			2-F, 3-Cl
E162	Ej. 2			3-F, 4-F
E191	Ej. 2			2-F, 3-Cl
E175	Ej. 2			3-CF ₃
E181	Ej. 2			3-OCF ₃
E153	Ej. 2			2-F, 3-Cl
E256	Ej. 2			2-F, 3-CF ₃
E260	Ej. 2			2-F, 5-CF ₃
E250	Ej. 2			3-Cl, 4-F
E167	Ej. 2			3-F, 4-F

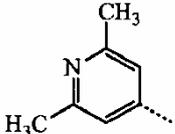
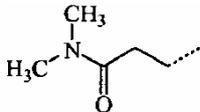
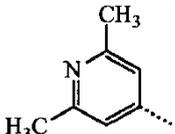
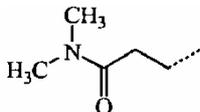
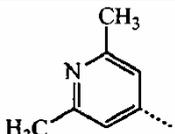
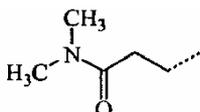
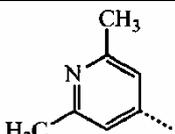
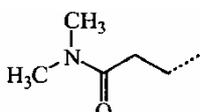
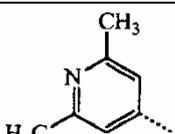
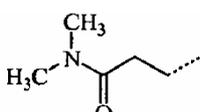
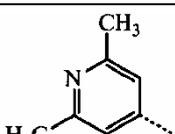
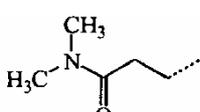
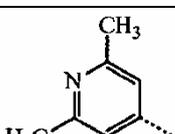
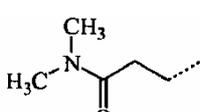
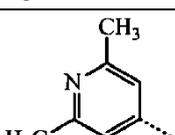
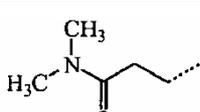
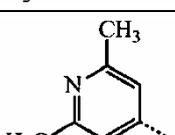
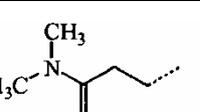
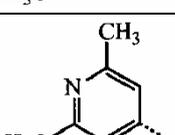
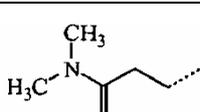
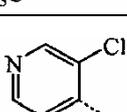
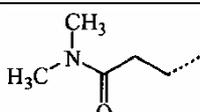
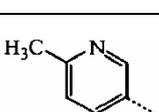
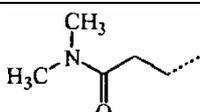
E224	Ej. 2			3-CF ₃ , 4-F
E228	Ej. 2			3-CF ₃ , 4-OCH ₃
E246	Ej. 2			3-Cl, 5-F
E237	Ej. 2			3-F, 5-F
E252	Ej. 2			3-F, 5-CF ₃
E219	Ej. 2			3-Cl, 5-OCH ₃
E218	Ej. 2			3-OCH ₃ , 5-CF ₃
E210	Ej. 2			2-F, 3-F, 4-F
E215	Ej. 2			3-F, 4-F, 5-F
E156	Ej. 2			2-F, 3-Cl
E164	Ej. 2			3-F, 4-F
E213	Ej. 2			2-F, 3-F, 4-F

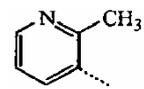
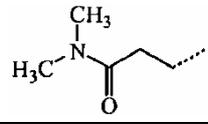
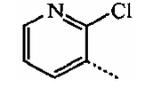
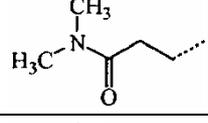
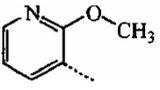
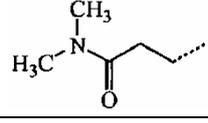
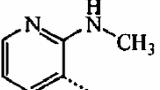
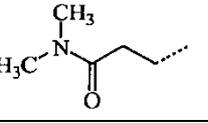
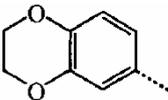
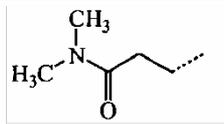
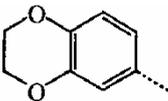
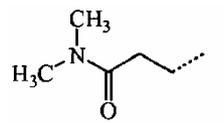
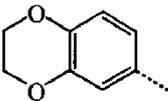
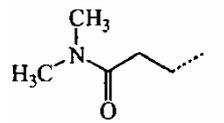
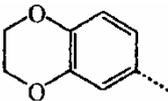
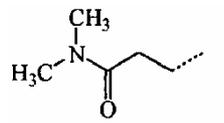
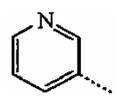
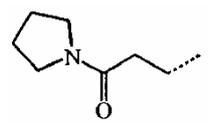
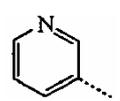
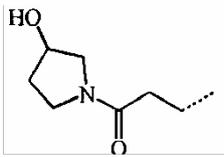
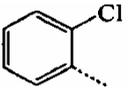
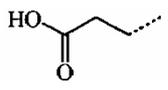
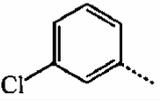
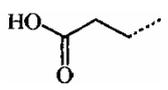
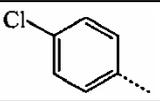
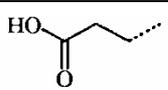
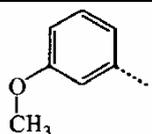
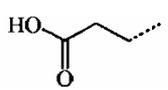
E193	Ej. 2			2-F, 3-Cl
E177	Ej. 2			3-CF ₃
E165	Ej. 2			3-OCF ₃
E154	Ej. 2			2-F, 3-Cl
E185	Ej. 2			3-F, 4-F
E214	Ej. 2			2-F, 3-F, 4-F
E158	Ej. 2			2-F, 3-Cl
E166	Ej. 2			3-F, 4-F
E38	Ej. 2			3-F, 4-F
E39	Ej. 2			3-F, 4-F
E40	Ej. 2			3-F, 4-F
E41	Ej. 2			3-OCF ₃
E42	Ej. 2			3-CF ₃ , 4-F

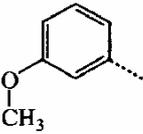
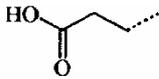
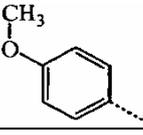
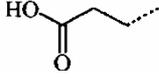
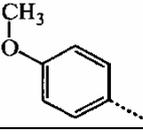
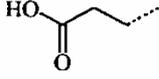
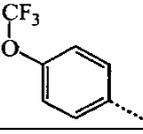
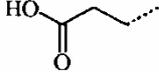
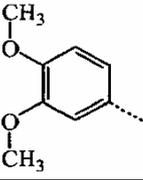
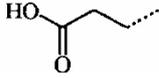
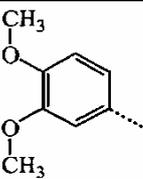
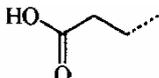
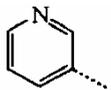
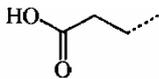
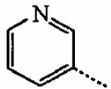
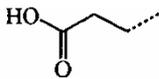
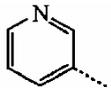
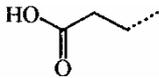
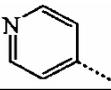
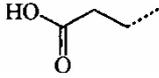
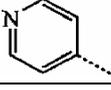
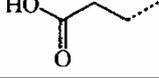
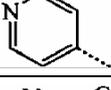
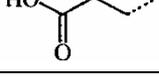
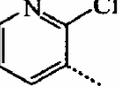
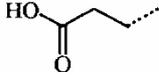
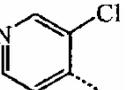
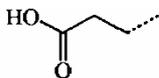
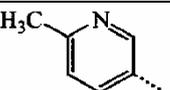
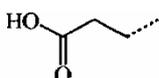
E43	Ej. 3			3-F, 4-F
E44	Ej. 3			3-CF ₃ , 4-F
E45	Ej. 3			3-F, 4-F
E46	Ej. 3			3-CF ₃ , 4-F
E47	Ej. 3			3-F, 4-F
E48	Ej. 3			3-F, 4-F
E49	Ej. 3			3-CF ₃ , 4-F
E50	Ej. 3			3-OCF ₃
E51	Ej. 2			3-OCF ₃
E52	Ej. 3			3-F, 4-F
E53	Ej. 3			3-OCF ₃
E54	Ej. 2			3-OCF ₃
E2	Ej. 2			3-F, 4-F
E55	Ej. 2			3-CF ₃ , 4-F
E56	Ej. 3			3-OCF ₃

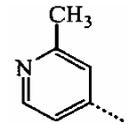
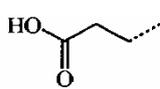
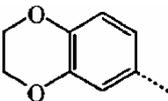
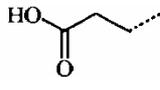
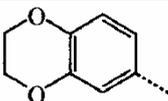
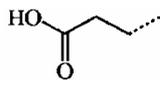
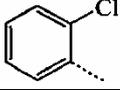
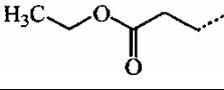
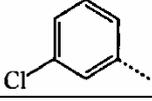
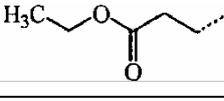
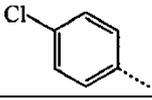
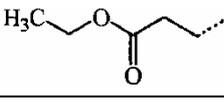
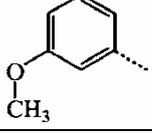
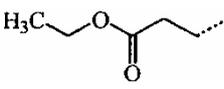
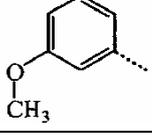
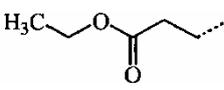
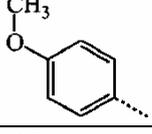
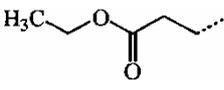
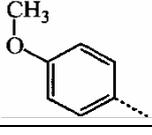
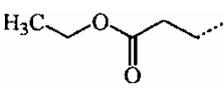
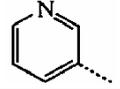
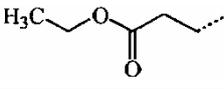
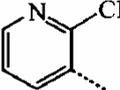
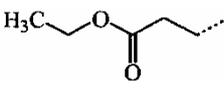
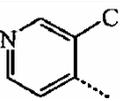
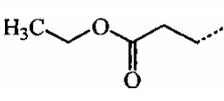
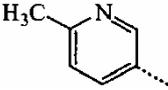
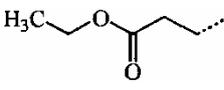
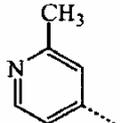
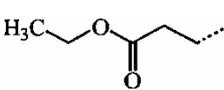
E57	Ej. 3			3-F, 4-F
E58	Ej. 3			3-F, 4-F
E59	Ej. 3			3-F, 4-F
E60	Ej. 3			3-OCF ₃
E61	Ej. 3			3-CF ₃ , 4-F
E183	Ej. 3			3-OCF ₃
E62	Ej. 3			3-CF ₃ , 4-F
E63	Ej. 3			3-F, 4-F
E155	Ej. 3			3-Br, 4-F, 5-F
E64	Ej. 3			3-F, 4-F
E65	Ej. 3			3-CF ₃ , 4-F
E66	Ej. 3			3-F, 4-F
E67	Ej. 3			3-F, 4-F

E68	Ej. 3			3-CF ₃ , 4-F
E69	Ej. 3			3-OCF ₃
E70	Ej. 3			3-F, 4-F
E71	Ej. 3			3-OCF ₃
E72	Ej. 3			3-CF ₃ , 4-F
E73	Ej. 3			3-OCF ₃
E266	Ej. 3			3-CF ₃
E267	Ej. 3			3-OCF ₃
E265	Ej. 3			2-F, 3-Cl
E279	Ej. 3			2-F, 5-CF ₃
E273	Ej. 3			3-Cl, 4-F
E234	Ej. 3			3-F, 4-F

E233	Ej. 3			3-CF ₃ , 4-F
E272	Ej. 3			3-CF ₃ , 4-OCH ₃
E268	Ej. 3			3-F, 5-Cl
E271	Ej. 3			3-F, 5-F
E270	Ej. 3			3-Cl, 5-OCH ₃
E274	Ej. 3			3-F, 5-CF ₃
E269	Ej. 3			3-OCH ₃ , 5-CF ₃
E263	Ej. 3			2-F, 3-F, 4-F
E278	Ej. 3			2-F, 3-CF ₃ , 5-OCH ₃
E264	Ej. 3			3-F, 4-F, 5-F
E74	Ej. 3			3-CF ₃ , 4-F
E75	Ej. 3			3-OCF ₃

E5	Ej. 5			3-OCF ₃
E76	Ej. 3			3-OCF ₃
E4	Ej. 4			3-OCF ₃
E6	Ej. 6			3-OCF ₃
E3	Ej. 3			3-F, 4-F
E77	Ej. 3			3-CF ₃ , 4-F
E151	Ej. 3			3-Br, 4-F, 5-F
E170	Ej. 3			3-OCF ₃
E78	Ej. 3			3-OCF ₃
E79	Ej. 3			3-OCF ₃
E80	Ej. 1			3-F, 4-F
E81	Ej. 1			3-F, 4-F
E82	Ej. 1			3-F, 4-F
E83	Ej. 1			3-OCF ₃

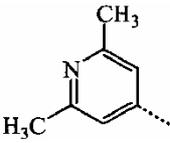
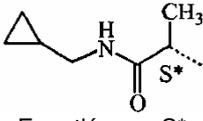
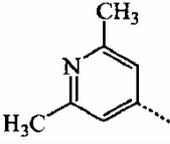
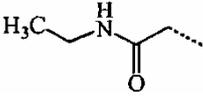
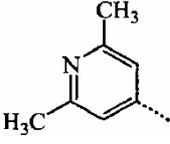
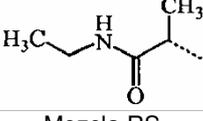
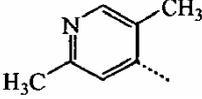
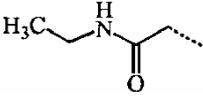
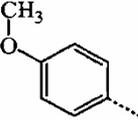
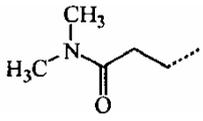
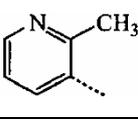
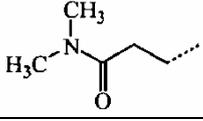
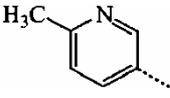
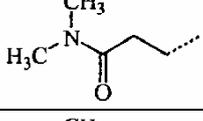
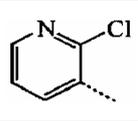
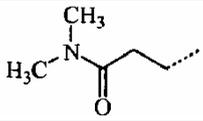
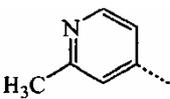
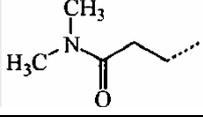
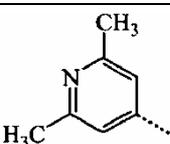
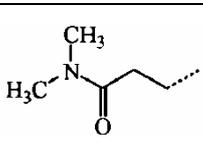
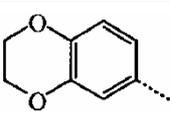
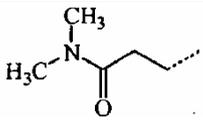
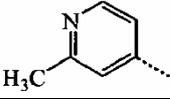
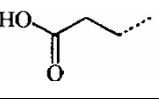
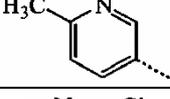
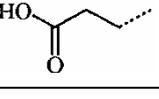
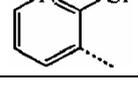
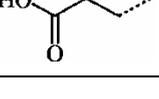
E84	Ej. 1			3-CF ₃ , 4-F
E85	Ej. 1			3-F, 4-F
E86	Ej. 1			3-CF ₃ , 4-F
E87	Ej. 1			3-F, 4-F
E88	Ej. 1			3-F, 4-F
E89	Ej. 1			3-CF ₃ , 4-F
E90	Ej. 1			3-OCF ₃
E91	Ej. 1			3-F, 4-F
E92	Ej. 1			3-CF ₃ , 4-F
E93	Ej. 1			3-OCF ₃
E94	Ej. 1			3-F, 4-F
E95	Ej. 1			3-CF ₃ , 4-F
E96	Ej. 1			3-OCF ₃
E97	Ej. 1			3-CF ₃ , 4-F
E98	Ej. 1			3-OCF ₃

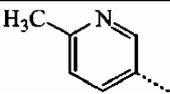
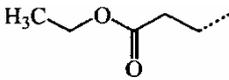
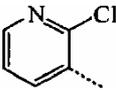
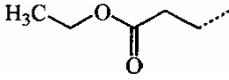
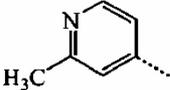
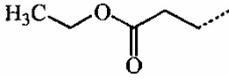
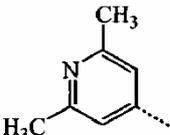
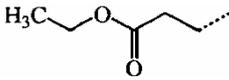
E99	Ej. 1			3-OCF ₃
E1	Ej. 1			3-F, 4-F
E100	Ej. 1			3-CF ₃ , 4-F
E101	D.14			3-F, 4-F
E102	D.14			3-F, 4-F
E103	D.14			3-F, 4-F
E104	D.14			3-CF ₃ , 4-F
E105	D.14			3-OCF ₃
E106	D.14			3-F, 4-F
E107	D.14			3-CF ₃ , 4-F
E108	D.14			3-OCF ₃
E109	D.14			3-OCF ₃
E110	D.14			3-CF ₃ , 4-F
E111	D.14			3-OCF ₃
E112	D.14			3-OCF ₃

E113	D.14			3-CF ₃ , 4-F
E114	D.14			3-F, 4-F
E115	D.14			3-CF ₃ , 4-F

Tabla 2

N.º de comp.	Ej. No.	R ¹	L	
E179	Ej. 257			
E180	Ej. 257			
E160	Ej. 257			
E201	Ej. 257			
E161	Ej. 257			
E281	Ej. 257		 Mezcla RS	
E282	Ej. 257		 Enantiómero R*	

E283	Ej. 257		 Enantiómero S*
E200	Ej. 257		
E275	Ej. 257		 Mezcla RS
E163	Ej. 257		
E178	Ej. 2		
E116	Ej. 4		
E117	Ej. 3		
E118	Ej. 3		
E119	Ej. 3		
E235	Ej. 2		
E176	Ej. 2		
E122	Ej. 1		
E120	Ej. 1		
E121	Ej. 1		

E123	D.14		
E124	D.14		
E125	D.14		
E280	D.14		

Parte analítica

CL-EM

5

CL-EM - Procedimiento general A

Se realizó la medición de HPLC usando un sistema Alliance HT 2790 (Waters) que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un inyector automático, un horno de columna (fijado a 40°C, a menos que se indique lo contrario), un detector de red de diodos (DAD, *diode array detector*) y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos a continuación. Se fraccionó el flujo de la columna a un espectrómetro de EM. Se configuró el detector de EM con una fuente de ionización por electropulverización. Se adquirieron los espectros de masas mediante barrido desde 100 hasta 1000 en 1 segundo usando un tiempo de permanencia de 0,1 segundos. El voltaje de aguja capilar era de 3 kV y se mantuvo la temperatura de fuente a 140°C. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. Se realizó la adquisición de datos con un sistema de datos MassLynx-Openlynx de Waters-Micromass.

CL-EM - Procedimiento general B

Se realizó la medición de HPLC usando un módulo Agilent 1100 que comprende una bomba, un detector de red de diodos (DAD) con inyector automático 215 de Gilson y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos a continuación. Se fraccionó el flujo de la columna a un espectrómetro de EM. La ionización era o bien electropulverización o bien APCI (ionización química a presión atmosférica) dependiendo del tipo de compuesto. Las condiciones de electropulverización típicas usan un voltaje de agua capilar de 3,5 kV, un voltaje de cono de 25 V y se mantuvo la temperatura de fuente a una temperatura de entre 120-150°C (se determinó la temperatura exacta compuesto a compuesto). Las condiciones de APCI típicas usan una corriente de descarga corona de 17 μ A, un voltaje de cono de 25 V, una temperatura de desolvatación de 350°C y se mantuvo la temperatura de fuente a una temperatura de entre 140-160°C (se determinó la temperatura exacta compuesto a compuesto). Se adquirieron los espectros de masas mediante barrido desde 100 hasta 650 ó 1000 cuando se requirió, por ejemplo en 1 segundo usando un tiempo de permanencia de 0,1 s. Se usó nitrógeno como gas nebulizador.

CL-EM - Procedimiento general C

Se realizó la medición de HPLC usando una bomba Waters 1512 con un detector de red de diodos (DAD) de Waters con inyector automático 215 de Gilson y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos a continuación. Se fraccionó el flujo de la columna a un espectrómetro de EM. La ionización era o bien electropulverización o bien APCI (ionización química a presión atmosférica) dependiendo del tipo de compuesto. Las condiciones de electropulverización típicas usan un voltaje de agua capilar de 3,5 kV y un voltaje de cono de 25 V. Se mantuvo la temperatura de fuente a una temperatura de entre 120-150°C (se determinó la temperatura exacta compuesto a compuesto).

Las condiciones de APCI típicas usan una corriente de descarga corona de 17 μ A, un voltaje de cono de 25 V, una temperatura de desolvatación de 350°C y se mantuvo la temperatura de fuente a una temperatura de entre 140-160°C (se determinó la temperatura exacta compuesto a compuesto). Se adquirieron los espectros de masas mediante barrido desde 100 hasta 650 ó 1000 cuando se requirió, por ejemplo en 1 segundo usando un tiempo de permanencia de 0,1 s. Se usó nitrógeno como gas nebulizador.

CL-EM - Procedimiento general D

Se realizó la medición de CL usando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprende una bomba binaria, un

organizador de muestras, un calentador de columna (fijado a 55°C), un detector de red de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos a continuación. Se fraccionó el flujo de la columna a un espectrómetro de EM. Se configuró el detector de EM con una fuente de ionización por electropulverización. Se adquirieron los espectros de masas mediante barrido desde 100 hasta 1000 en 0,18 segundos usando un tiempo de permanencia de 0,02 segundos. El voltaje de aguja capilar era de 3,5 kV y se mantuvo la temperatura de fuente a 140°C. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. Se realizó la adquisición de datos con un sistema de datos MassLynx-Openlynx de Waters-Micromass.

CL-EM - Procedimiento general E

Se realizó la medición de HPLC usando un sistema HP 1100 (Agilent Technologies) que comprende una bomba (cuaternaria o binaria) con desgasificador, un inyector automático, un horno de columna, un detector de red de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos a continuación. Se fraccionó el flujo de la columna al espectrómetro de EM. Se configuró el detector de EM con o bien una fuente de ionización por electropulverización o bien una fuente de ionización dual ESCI (electropulverización combinada con ionización química a presión atmosférica). Se usó nitrógeno como gas nebulizador. Se mantuvo la temperatura de fuente a 140°C. Se realizó la adquisición de datos con el software MassLynx-Openlynx.

CL-EM - Procedimiento general F

Se realizó la medición de UPLC (cromatografía de líquidos de resolución ultra-alta) usando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprende un organizador de muestras, una bomba binaria con desgasificador, un horno de cuatro columnas, un detector de red de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos a continuación. Se usó el flujo de columna sin fraccionamiento al detector de EM. Se configuró el detector de EM con una fuente de ionización dual ESCI (electropulverización combinada con ionización química a presión atmosférica). Se usó nitrógeno como gas nebulizador. Se mantuvo la temperatura de fuente a 140°C. Se realizó la adquisición de datos con el software MassLynx-Openlynx.

CL-EM - Procedimiento general G

Se realizó la medición de CL usando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprende una bomba binaria, un organizador de muestras, un calentador de columna (fijado a 55°C), un detector de red de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos a continuación. Se fraccionó el flujo de la columna a un espectrómetro de EM. Se configuró el detector de EM con una fuente de ionización por electropulverización. Se adquirieron los espectros de masas mediante barrido desde 100 hasta 1000 en 0,18 segundos usando un tiempo de permanencia de 0,02 segundos. El voltaje de aguja capilar era de 3,5 kV y se mantuvo la temperatura de fuente a 140°C. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. Se realizó la adquisición de datos con un sistema de datos MassLynx-Openlynx de Waters-Micromass.

CL-EM - Procedimiento 1

Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Xterra MS C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: el 95% de acetato de amonio 25 mM + el 5% de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 100% de A hasta el 1% de A, el 49% de B y el 50% de C en 6,5 min., hasta el 1% de A y el 99% de B en 1 min. y se mantuvieron estas condiciones durante 1 min. y se reequilibró con el 100% de A durante 1,5 min. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

CL-EM - Procedimiento 2

Además del procedimiento general A: Se fijó el calentador de columna a 60°C. Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Xterra MS C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: el 95% de acetato de amonio 25 mM + el 5% de CH₃CN; fase móvil B: CH₃CN; fase móvil C: MeOH) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 100% de A hasta al 50% de B y el 50% de C en 6,5 min., hasta el 100% de B en 0,5 min. y se mantuvieron estas condiciones durante 1 min. y se reequilibró con el 100% de A durante 1,5 min. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

CL-EM - Procedimiento 3

Además del procedimiento general A: Se fijó el calentador de columna a 45°C. Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Xterra MS C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: ácido fórmico al 0,1% en H₂O/metanol 95/5; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 100% de A hasta el 1% de A, el 49% de B y el 50%

de C en 7 min. y se mantuvieron estas condiciones durante 1 min. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva.

CL-EM - Procedimiento 4

5 Además del procedimiento general B: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Phenomenex Luna 5µC18 (2) (4,6 x 100 mm; más cartucho precolumna) con una velocidad de flujo de 2 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: agua con ácido fórmico al 0,1%; fase móvil B: CH₃CN con ácido fórmico al 0,1% (v/v)) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 95% de A hasta el 95% de B con una velocidad de flujo de 2 ml/min. en 3,5 min. y se mantuvo durante 2 min. Normalmente, se usaron volúmenes de inyección de entre 2 µl y 7 µl inclusive.

CL-EM - Procedimiento 5

15 Además del procedimiento general C: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Xterra EM 5µ C18 de Waters (4,6 x 100 mm; más cartucho precolumna) con una velocidad de flujo de 2 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: agua con bicarbonato de amonio 10 mM; fase móvil B: CH₃CN) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 95% de A hasta el 95% de B con una velocidad de flujo de 2 ml/min. en 3,5 min. y se mantuvo durante 2 min. Normalmente, se usaron volúmenes de inyección de entre 2 µl y 7 µl inclusive.

CL-EM - Procedimiento 6

25 Además del procedimiento general A: Se fijó el calentador de columna a 45°C. Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Atlantis C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: el 70% de MeOH + el 30% de H₂O; fase móvil B: ácido fórmico al 0,1% en H₂O/metanol 95/5) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 100% de B hasta el 5% de B + el 95% de A en 9 min. y se mantuvieron estas condiciones durante 3 min. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

CL-EM - Procedimiento 7

35 Además del procedimiento general D: Se llevó a cabo UPLC de fase inversa (cromatografía de líquidos de resolución ultra-alta) en una columna C18 híbrida con puente de etilsiloxano/sílice (BEH) (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: ácido fórmico al 0,1% en H₂O/MeOH 95/5; fase móvil B: MeOH) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 95% de A y el 5% de B hasta el 5% de A y el 95% de B en 1,3 min. y se mantuvo durante 0,2 min. Se usó un volumen de inyección de 0,5 µl. El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

CL-EM - Procedimiento 8

45 Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Atlantis C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: el 70% de MeOH + el 30% de H₂O; fase móvil B: ácido fórmico al 0,1% en H₂O/MeOH 95/5) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 100% de B hasta el 5% de B + el 95% de A en 12 min. Se usó un volumen de inyección de 10 µl.

El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

CL-EM - Procedimiento 9

55 Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Chromolith (4,6 x 25 mm) con una velocidad de flujo de 3 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: el 95% acetato de amonio 25 mM + el 5% de CH₃CN; fase móvil B: CH₃CN; fase móvil C: MeOH) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 96% de A, el 2% de B y el 2% de C, hasta el 49% de B y el 49% de C en 0,9 min., hasta el 100% de B en 0,3 min. y se mantuvo durante 0,2 min. Se usó un volumen de inyección de 2 µl. El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

CL-EM - Procedimiento 10

60 Además del procedimiento general A: Se fijó el calentador de columna a 60°C. Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Xterra MS C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: el 95% de acetato de amonio 25 mM + el 5% de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 100% de A hasta el 50% de B y el 50% de C en 6,5 minutos, hasta el 100% de B en 0,5 minuto y se mantuvieron estas condiciones durante 1 minuto y se

reequilibró con el 100% de A durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

CL-EM - Procedimiento 11

5 Además del procedimiento general E: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Sun-fire-C18 (2,5 µm, 2,1 x 30 mm) de Waters, con una velocidad de flujo de 1,0 ml/min., a 60°C. Las condiciones de gradiente usadas eran: del 95% de A (disolución de acetato de amonio 0,5 g/l + el 5% de acetonitrilo), el 2,5% de B (acetonitrilo), el 2,5% de C (metanol) al 50% B, el 50% de C en 6,5 minutos, se mantuvieron hasta 7,0 minutos y se equilibraron a las
10 condiciones iniciales en 7,3 minutos hasta 9,0 minutos. Volumen de inyección de 2 µl. Se adquirieron los espectros de masas de alta resolución (detector de tiempo de vuelo, TOF (*time of flight*)) mediante barrido desde 100 hasta 750 en 0,5 segundos usando un tiempo de permanencia de 0,3 segundos. El voltaje de aguja capilar era de 2,5 kV para el modo de ionización positiva y de 2,9 kV para el modo de ionización negativa. El voltaje de cono era de 20 V para ambos modos de ionización positiva y negativa. Leucina-encefalina fue la sustancia patrón usada para la
15 calibración de masa de bloqueo.

CL-EM - Procedimiento 12

20 Además del procedimiento general F: Se llevó a cabo UPLC de fase inversa en una columna BEH-C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm) de Waters, con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min., a 60°C sin fraccionamiento al detector de EM. Las condiciones de gradiente usadas eran: del 95% de A (disolución de acetato de amonio 0,5 g/l + el 5% de acetonitrilo), el 5% de B (mezcla de acetonitrilo/metanol, 1/1), al 20% de A, el 80% de B en 4,9 minutos, al 100% de B en 5,3 minutos, se mantuvieron hasta 5,8 minutos y se equilibraron a las condiciones iniciales en 6,0 minutos hasta 7,0 minutos. Volumen de inyección de 0,5 µl. Se adquirieron espectros de masas de baja resolución (detector
25 de cuadrupolo simple, SQD (*single quadrupole detector*),) mediante barrido desde 100 hasta 1000 en 0,1 segundos usando un retardo entre canales de 0,08 segundos. El voltaje de aguja capilar era de 3 kV. El voltaje de cono era de 20 V para el modo de ionización positiva y de 30 V para el modo de ionización negativa.

CL-EM - Procedimiento 13

30 Además del procedimiento general D: Se llevó a cabo UPLC de fase inversa (cromatografía de líquidos de resolución ultra-alta) en una columna C18 híbrida con puente de etilsiloxano/sílice (BEH) (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (acetato de amonio 25 mM en H₂O/acetonitrilo 95/5; fase móvil B: acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 95% de A y
35 el 5% de B hasta el 5% de A y el 95% de B en 1,3 minutos y se mantuvo durante 0,3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0,5 µl.

El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

40 Puntos de fusión

Para varios compuestos, se determinaron sus puntos de fusión con el aparato DSC823e de Mettler-Toledo. Se midieron los puntos de fusión con un gradiente de temperatura de 30°C/minuto. Los valores son valores máximos.

45 Tabla 3: Datos analíticos - tiempo de retención (R_t en minutos), pico (MH)⁺, procedimiento de CL-EM y puntos de fusión (p.f. se define como el punto de fusión).

N.º de comp.	R _t	[M+H] ⁺	Procedimiento de CL-EM	p.f. (°C)
E1	3,46	403	4	
E2	3,34	416	4	
E3	3,52	430	4	
E4	5,43	451	2	166,7
E5	5,14	435	2	
E6	5,31	450	2	212,8
E7	1,17	396	7	197,6
E8	1,26	398	7	191,5
E9	1,32	414	7	182,8
E10	1,18	396	7	192,7
E11	1,32	378	7	226,3

ES 2 442 932 T3

E12	6,49	430	3	105,3
E13	1,23	396	7	170,4
E14	1,26	416	7	152,9
E15	1,27	410	7	141,4
E16	1,13	382	7	
E17	8,37	349	6	177,1
E18	8,75	399	6	161,0
E19	8,19	349	6	178,0
E20	8,61	399	6	170,4
E21	8,19	361	6	181,4
E22	8,64	411	6	188,7
E23	7,18	344	6	185,0
E24	1,02	346	7	212,0
E25	8,27	416	6	150,3
E26	9,23	450	6	162,9
E27	8,64	363	6	158,1
E28	8,49	363	6	157,3
E29	8,47	375	6	117,6
E30	1,10	360	7	171,1
E31	1,20	396	7	181,9
E32	1,27	424	7	
E34	1,29	438	7	
E35	1,12	409	7	272,9
E36	1,20	402	7	
E37	7,45	423	8	284,2
E38	1,21	392	7	
E39	5,95	392	1	
E40	1,30	392	7	177,3
E41	5,68	436	2	139,4
E42	5,99	438	1	170,9
E43	3,31	388	4	
E44	3,36	438	5	
E45	3,16	418	4	
E46	3,24	468	5	
E47	3,73	442	4	
E48	2,78	359	4	
E49	3,07	409	4	
E50	3,13	407	4	
E51	5,48	421	1	
E52	2,41	359	4	
E53	2,69	407	4	

ES 2 442 932 T3

E54	1,13	421	7	153,7
E55	3,56	466	4	
E56	3,21	435	5	
E57	1,26	406	7	179,6
E58	5,82	406	2	165,4
E59	5,80	406	2	145,1
E60	6,21	450	1	133,5
E61	5,71	452	2	173,6
E62	3,55	452	5	
E63	3,39	402	5	
E64	3,16	432	4	
E65	3,58	482	4	
E66	3,70	456	5	
E67	1,04	373	7	
E68	2,81	423	4	
E69	2,82	421	4	
E70	2,86	373	5	
E71	3,32	421	4	
E72	3,23	423	4	
E73	1,15	435	7	215,4
E74	6,09	457	3	181,7
E75	5,38	435	2	174,3
E76	5,37	455	2	145,7
E77	3,75	480	4	
E78	3,25	447	5	
E79	2,96	463	4	
E84	0,86	425	9	
E85	3,46	375	4	
E86	3,68	425	4	
E87	3,85	429	4	
E88	3,30	405	4	
E89	3,53	455	4	
E90	3,28	394	4	
E91	2,94	346	4	
E92	3,21	396	4	
E93	2,86	394	4	
E94	2,54	346	4	
E95	2,84	396	4	
E100	3,67	453	4	
E104	1,07	453	9	
E105	1,09	451	9	

ES 2 442 932 T3

E106	3,97	403	4	
E107	4,17	453	4	
E108	3,81	422	4	
E110	1,39	458	7	
E113	5,87	438	3	
E114	1,33	431	7	
E116	5,35	431	1	151,7
E117	1,24	431	7	
E118	1,25	451	7	195,8
E119	5,51	431	1	141,1
E122	0,80	404	9	
E123	0,99	432	9	
E124	1,01	452	9	
E125	1,00	432	9	
E126	7,64	396	6	192,9
E127	5,99	392	1	
E128	7,60	436	6	138,8
E129	6,93	372	6	154,6
E130	5,68	378	1	
E131	7,36	360	6	168,0
E132	6,64	374	6	180,6
E133	8,22	422	6	156,2
E134				175,8
E135	7,86	408	6	196,3
E136	5,57	389	1	
E137	8,10	422	6	174,1
E138	7,77	374	6	169,4
E139	7,61	358	6	126,7
E140				127,5
E141	6,23	360	6	225,7
E142	8,25	422	6	154,7
E143	8,03	408	6	137,5
E144	7,84	394	6	145,5
E145	7,52	346	6	144,2
E146	8,51	423	6	135,4
E147	8,01	435	6	146,8
E148	7,21	410	6	224,9
E149	8,57	375	6	144,1
E150	6,77	415	6	248,8
E151	3,74	508	12	
E152	7,39	429	6	234,0

ES 2 442 932 T3

E153	6,7	403	6	231,4
E154	7,17	429	6	
E155	3,76	480	12	
E156	7,61	403	6	186,5
E157	7,63	415	6	192,6
E158	7,92	429	6	
E159	7,96	429	6	
E160	1,24	443	7	248,3
E161	1,29	457	7	227,2
E162	1,2	413	7	244,1
E163	1,24	431	7	
E164	1,13	387	7	230,2
E165	7,45	461	6	247,5
E166	1,2	413	7	211,2
E167	6,19	387	6	296,8
E168	6,40	399	6	279,3
E169	6,90	413	6	
E170	3,67	478	11	
E171	1,11	431	7	270,0
E172	7,16	390	6	
E173	7,73	376	6	127,9
E174	1,18	445	7	276,3
E175	1,1	419	7	283,6
E176	3,63	474	12	
E177	1,17	445	7	260,9
E178	3,68	446	12	
E179	7,41	457	6	291,3
E180	7,05	443	6	292,6
E181	7,28	435	6	277,5
E182	7,33	447	6	282,2
E183	4,76	450	11	
E184	7,71	461	6	264,4
E185	6,68	413	6	278,7
E186	7,05	372	6	
E187	7,82	378	6	177,4
E188	7,52	392	6	176,6
E189	6,48	378	6	138,0
E190	1,04	386	7	
E191	7,49	403	6	
E192	7,87	429	6	187,9
E193	7,84	429	6	

ES 2 442 932 T3

E194	5,64	378	1	177,7
E195	8,23	422	6	151,9
E196	7,86	358	6	110,4
E197	6,24	360	6	225,1
E198	6,71	346	6	210,3
E199	7,17	410	6	224,4
E200	7,01	431	6	280,9
E201	7,36	457	6	270,3
E202	4,93	354	1	133,2
E203	4,77	368	10	
E204	5,40	392	10	
E205	7,33	402	6	
E206	1,26	388	7	
E207	7,68	364	6	200,2
E208	7,08	378	6	199,6
E212	7,11	431	6	249,4
E213	6,84	419	6	252,1
E214	7,06	431	6	213,7
E215	7,09	405	6	296,1
E217	1,29	461	7	281,4
E218	7,34	449	6	278,8
E219	6,95	415	6	254,0
E220	8,19	436	6	
E221	7,01	427	6	264,4
E222	0,99	441	12	257,8
E223	7,02	423	6	264,2
E224	7,23	437	6	256,2
E225	7,65	463	6	248,8
E226	7,26	449	6	
E227	6,42	435	6	263,0
E228	6,53	389	6	284,5
E229	6,69	461	6	265,7
E230	6,89	415	6	287,4
E231	7,3	429	6	273,9
E232	1,01	373	7	282,1
E233	1,14	451	7	184,0
E234	0,99	401	7	200,2
E235	1,12	445	7	178,0
E236	7,11	475	6	268,7
E237	0,9	387	13	289,0
E238	0,91	399	13	289,2

ES 2 442 932 T3

E239	0,97	413	13	286,7
E240	6,81	391	6	297,4
E241	7,14	417	6	295,7
E242	7,56	431	6	291,9
E243	7,12	435	6	284,6
E244	7,71	475	6	278,4
E245	7,02	389	6	280,7
E246	1,17	403	7	290,2
E247	1,18	415	7	289,3
E248	1,07	429	13	287,0
E249	6,67	449	6	256,5
E250	6,83	403	6	283,2
E251	7,45	423	6	286,2
E252	7,67	437	6	284,5
E253	7,72	449	6	286,3
E254	8,06	463	6	291,8
E255	6,95	423	6	232,7
E256	7,19	437	6	231,8
E257	7,28	449	6	244,4
E258	7,68	463	6	233,2
E259	6,98	423	6	241,9
E260	7,24	437	6	
E261	7,3	449	6	241,0
E262	7,69	463	6	246,8
E263				154,9
E264	1,12	419	7	
E265	1,11	417	7	
E270				140,5
E271				205,9
E273				207,4
E275	7,39	445	6	244,0
E277	5,41	364	1	131,4
E280	1,25	432	7	
E281	5,89	471	1	223,6
E282	5,88	471	1	221,7
E283	5,90	471	1	222,4

Tabla 4: Datos analíticos - tiempo de retención (R_t en minutos), pico (MH)⁻, procedimiento de CL-EM y puntos de fusión (p.f. se define como el punto de fusión).

N.º de comp.	R_t	[M-H] ⁻	Procedimiento de CL-EM	p.f. (°C)
E209	6,15	389	6	
E210	6,49	403	6	241,5

E216	0,88	399	13	246,2
E211	6,55	415	6	237,3

Rotación óptica

5 Para algunos compuestos, se midió la rotación óptica usando un polarímetro 341 de Perkin Elmer (se muestran los resultados en la tabla 5). $[\alpha]_D^{20}$ indica la rotación óptica medida con luz a la longitud de onda de 589 nm o 365 nm a una temperatura de 20°C. El camino óptico de la celda es de 1 dm. Detrás del valor real, se menciona la concentración de la disolución que se usó para medir la rotación óptica. Se realizaron todas las mediciones en metanol, excepto para los n.ºs de comp. E282 y E283. Para la medición de los n.ºs de comp. E282 y E283, se usó DMF como disolvente.

10

Tabla 5: Rotación óptica

N.º de comp.	$[\alpha]_D^{20}$	longitud de onda (nm)	concentración (% p/v)
E24	-69,33º	365	0,1428
E30	+10,15º	589	0,2068
E17	+13,74º	589	0,2402
E21	+12,18º	589	0,3858
E19	+18,58º	589	0,3714
E20	+17,10º	589	0,4270
E18	+12,90º	589	0,4652
E22	+11,19º	589	0,4112
E26	+7,32º	589	0,4374
E25	+17,01º	589	0,4468
E28	+16,86º	589	0,4924
E27	+12,00º	589	0,4250
E29	+12,23º	589	0,4906
E23	+15,64º	589	0,4412
E126	-11,93º	589	0,3940
E128	-12,14º	589	0,3542
E129	+14,83º	589	0,4720
E131	+10,84º	589	0,3966
E132	+12,07º	589	0,4392
E133	+10,20º	589	0,4214
E134	-10,41º	589	0,3746
E137	+11,59º	589	0,3968
E138	+8,35º	589	0,4310
E139	+10,63º	589	0,4702
E149	+15,52º	589	0,4060
E148	+14,58º	589	0,4048
E146	+13,4º	589	0,2612
E145	+19,76º	589	0,5062
E140	+15,31º	589	0,3658
E144	+19,6º	589	0,3826

ES 2 442 932 T3

E142	+14,14 ^o	589	0,4384
E196	+15,53 ^o	589	0,4056
E195	-14,44 ^o	589	0,4294
E198	-13,01 ^o	589	0,3844
E197	-14,85 ^o	589	0,3502
E199	-12,63 ^o	589	0,3562
E189	+11,53 ^o	589	0,2342
E172	+13,46 ^o	589	0,327
E173	+11,85 ^o	589	0,3206
E188	+13,39 ^o	589	0,433
E187	+11,28 ^o	589	0,3812
E207	+13,72 ^o	589	0,532
E208	+15,34 ^o	589	0,4888
E282	-24,61 ^o	365	0,4064
E283	+26,05 ^o	365	0,3916

RMN

5 Para varios compuestos, se registraron los espectros ¹H-RMN en un espectrómetro Bruker DPX-360 o en un espectrómetro Bruker DPX-400 con secuencias de impulsos convencionales, funcionando a 360 MHz y 400 MHz respectivamente, usando DMSO-d₆ como disolvente. Se notifican los desplazamientos químicos (δ) en partes por millón (ppm) con respecto a tetrametilsilano (TMS), que se usó como patrón interno.

10 Compuesto E137:

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,89 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,37 - 1,50 (m, 1 H), 1,51 - 1,63 (m, 1 H), 2,57 (s, 3 H), 2,93 (dd, J=15,1, 7,8 Hz, 1 H), 3,00 (dd, J=15,1, 4,8 Hz, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,90 (qt, J=7,4, 5,0 Hz, 1 H), 4,90 (d, J=5,2 Hz, 1 H), 6,70 (t, J=1,8 Hz, 1 H), 7,47 (t, J=1,7 Hz, 1 H), 7,54 (dd, J=5,6, 2,1 Hz, 1 H), 7,56 (t, J=2,1 Hz, 1 H), 7,60 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,61 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 9,82 (s, 1 H) ¹³C-RMN (101 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,79 (s, 1 C), 24,17 (s, 1 C), 29,58 (s, 1 C), 33,99 (s, 1 C), 55,33 (s, 1 C), 70,22 (s, 1 C), 101,07 (q, J=3,7 Hz, 1 C), 105,05 - 105,28 (m, 2 C), 115,08 (s, 1 C), 116,85 (s, 1 C), 124,14 (q, J=272,1 Hz, 1 C), 130,46 (q, J=31,5 Hz, 1 C), 143,30 (s, 1 C), 144,17 (s, 1 C), 150,33 (s, 1 C), 153,91 (s, 1 C), 159,19 (s, 1 C), 159,73 (s, 1 C), 160,30 (s, 1 C)

20 Compuesto E190:

¹H-RMN (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,88 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,35 - 1,48 (m, 1 H), 1,48 - 1,60 (m, 1 H), 2,52 (s, 6 H), 2,89 (dd, J=15,0, 7,7 Hz, 1 H), 2,97 (dd, J=15,0, 5,1 Hz, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,88 (qt, J=7,4, 5,1 Hz, 1 H), 4,91 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 6,29 (dt, J=11,0, 2,3 Hz, 1 H), 7,00 - 7,05 (m, 2 H), 7,38 (s, 2 H), 9,66 (s, 1 H)

25 Compuesto E205:

¹H-RMN (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,88 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,34 - 1,48 (m, 1 H), 1,48 - 1,60 (m, 1 H), 2,51 (s, 6 H), 2,89 (dd, J=15,0, 7,7 Hz, 1 H), 2,96 (dd, J=15,0, 4,8 Hz, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,87 (qt, J=7,4, 5,1 Hz, 1 H), 4,90 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 6,49 (t, J=2,0 Hz, 1 H), 7,18 (t, J=1,9 Hz, 1 H), 7,23 (t, J=2,1 Hz, 1 H), 7,38 (s, 2 H), 9,67 (s, 1 H)

30 Compuesto E187:

¹H-RMN (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,89 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,37 - 1,61 (m, 1 H), 1,37 - 1,61 (m, 1 H), 2,57 (s, 3 H), 2,91 (dd, J=15,0, 8,1 Hz, 1 H), 2,99 (dd, J=15,0, 4,8 Hz, 1 H), 3,88 (qt, J=7,5, 5,0 Hz, 1 H), 4,94 (d, J=5,2 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J=11,0, 6,2 Hz, 2 H), 7,56 (dd, J=5,4, 2,1 Hz, 1 H), 7,61 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,61 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 9,95 (s, 1 H)

40 Compuesto E200:

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,99 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 2,50 (s, 6 H), 3,07 (qd, J=7,2, 5,5 Hz, 2 H), 3,84 (s, 2 H), 7,26 (dd, J=8,8, 2,0 Hz, 1 H), 7,30 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,36 (s, 2 H), 7,69 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,28 (t, J=5,5 Hz,

ES 2 442 932 T3

1 H), 9,68 (s, 1 H)

Compuesto E180:

5 ¹H-RMN (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,31 - 0,40 (m, 2 H), 0,56 - 0,65 (m, 2 H), 2,50 (s, 6 H), 2,53 - 2,63 (m, 1 H), 3,81 (s, 2 H), 7,26 (dd, J=8,8, 2,2 Hz, 1 H), 7,31 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,35 (s, 2 H), 7,69 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 8,39 (d, J=4,1 Hz, 1 H), 9,72 (s, 1 H)

Compuesto E 182:

10 ¹H-RMN (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,32 - 0,37 (m, 2 H), 0,59 - 0,65 (m, 2 H), 2,50 (s, 6 H), 2,54 - 2,63 (m, 1 H), 3,83 (s, 2 H), 6,78 - 6,83 (m, 1 H), 7,33 (s, 2 H), 7,38 (t, J=8,2 Hz, 1 H), 7,51 (dd, J=8,2, 2,1 Hz, 1 H), 7,64 - 7,69 (m, 1 H), 8,41 (d, J=4,1 Hz, 1 H), 9,82 (s, 1 H)

15 Compuesto E153:

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,99 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 2,50 (s, 6 H), 3,07 (qd, J=7,2, 5,5 Hz, 1 H), 3,85 (s, 2 H), 7,06 (ddd, J=8,1, 6,5, 1,6 Hz, 1 H), 7,16 (td, J=8,2, 1,5 Hz, 1 H), 7,36 (s, 2 H), 8,09 (td, J=8,4, 1,5 Hz, 1 H), 8,30 (t, J=5,5 Hz, 1 H), 9,29 (s, 1 H)

20

Compuesto E188:

¹H-RMN (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,88 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,36 - 1,60 (m, 1 H), 1,36 - 1,60 (m, 1 H), 2,52 (s, 6 H), 2,89 (dd, J=15,0, 7,7 Hz, 1 H), 2,97 (dd, J=15,0, 4,8 Hz, 1 H), 3,88 (tq, J=7,4, 5,0 Hz, 1 H), 4,91 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 7,41 (dd, J=11,0, 6,2 Hz, 2 H), 7,40 (s, 2 H), 9,93 (s, 1 H)

25

Compuesto E 186:

¹H-RMN (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,89 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,37 - 1,61 (m, 1 H), 1,37 - 1,61 (m, 1 H), 2,57 (s, 3 H), 2,91 (dd, J=15,0, 7,7 Hz, 1 H), 2,99 (dd, J=15,0, 4,9 Hz, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,89 (tq, J=7,4, 5,1 Hz, 1 H), 4,94 (d, J=5,2 Hz, 1 H), 6,30 (dt, J=11,1, 2,2 Hz, 1 H), 7,01 - 7,06 (m, 1 H), 7,02 (d, J=2,3 Hz, 1 H), 7,55 (dd, J=5,4, 2,1 Hz, 1 H), 7,60 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,60 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 9,70 (s, 1 H)

30

Compuesto E 127:

¹H-RMN (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,88 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,36 - 1,59 (m, 1 H), 1,36 - 1,59 (m, 1 H), 2,51 (s, 6 H), 2,89 (dd, J=15,0, 7,9 Hz, 1 H), 2,97 (dd, J=15,0, 4,8 Hz, 1 H), 3,88 (tq, J=7,5, 5,0 Hz, 1 H), 4,92 (d, J=5,2 Hz, 1 H), 7,21 - 7,31 (m, J=10,0, 10,0, 8,5, 2,4 Hz, 1 H), 7,39 (s, 2 H), 7,86 - 7,94 (m, J=9,2, 9,2, 5,3, 2,5 Hz, 1 H), 9,31 (s, 1 H)

35

40 Compuesto E235:

¹H-RMN (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,53 (s, 6 H), 2,79 (s, 3 H), 2,88 (t, J=6,5 Hz, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 3,08 (t, J=6,5 Hz, 2 H), 7,26 (dd, J=8,8, 2,1 Hz, 1 H), 7,30 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,39 (s, 2 H), 7,69 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 9,69 (s, 1 H)

45

Compuesto E234:

¹H-RMN (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,79 (s, 3 H), 2,87 (t, J=6,5 Hz, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 3,08 (t, J=6,5 Hz, 2 H), 7,25 - 7,37 (m, 2 H), 7,38 (s, 2 H), 7,64 (ddd, J=13,8, 7,3, 2,3 Hz, 1 H), 9,69 (s, 1 H)

50

Compuesto E130:

¹H-RMN (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,88 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,35 - 1,48 (m, 1 H), 1,47 - 1,60 (m, 1 H), 2,56 (s, 3 H), 2,90 (dd, J=15,0, 8,1 Hz, 1 H), 2,98 (dd, J=15,0, 4,4 Hz, 1 H), 3,88 (qt, J=7,6, 4,9 Hz, 1 H), 4,95 (d, J=5,2 Hz, 1 H), 7,21 - 7,32 (m, 1 H), 7,60 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,55 (dd, J=5,4, 2,1 Hz, 1 H), 7,87 - 7,94 (m, 1 H), 8,59 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 9,36 (s, 1 H)

55

Compuesto E167:

¹H-RMN (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,99 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 2,50 (s, 6 H), 3,07 (qd, J=7,2, 5,4 Hz, 2 H), 3,84 (s, 2 H), 7,25 - 7,38 (m, 4 H), 7,64 (ddd, J=13,6, 7,2, 2,6 Hz, 1 H), 8,31 (t, J=5,5 Hz, 1 H), 9,72 (s, 1 H)

60

Compuesto E189:

¹H-RMN (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,16 (d, J=6,2 Hz, 3 H), 2,51 (s, 6 H), 2,86-2,98 (m, 2 H), 4,07 - 4,18 (m, 1 H),

65

4,94 (d, J=4,8 Hz, 1 H), 7,22 - 7,31 (m, J=10,0, 10,0, 8,4, 2,3 Hz, 1 H), 7,37 (s, 2 H), 7,85 - 7,93 (m, J=9,2, 9,2, 5,3, 2,5 Hz, 1 H), 9,32 (s, 1 H)

CFS-EM

5 Para algunos compuestos, se midió la CFS-EM (cromatografía de fluidos supercríticos-espectrometría de masas) con un sistema de CFS analítico de Berger Instruments (Newark, DE, EE.UU.) que comprende un módulo de control de bomba dual (FCM-1200) para el suministro de dióxido de carbono (CO₂) y modificador, un módulo de control térmico para el calentamiento de columna (TCM2100) con control de temperatura en el intervalo de 1-150°C y
10 válvulas de selección de columna (Valco, VICI, Houston, TX, EE.UU.) para seis columnas diferentes. El detector de red de fotodiodos (Agilent 1100, Waldbronn, Alemania) está equipado con una celda de flujo de alta presión (hasta 400 bares) y configurado con un inyector automático CTC LC Mini PAL (Leap Technologies, Carrboro, NC, EE.UU.). Un espectrómetro de masas ZQ (Waters, Milford, MA, EE.UU.) con una interfaz de electropulverización Z ortogonal está acoplado con el sistema de CFS. Se realizaron el control de instrumentos, la recogida y el procesamiento de
15 datos con una plataforma integrada que consistía en el software Masslynx y el software ProNTO de CFS.

Para el n.º de comp. E24, se halló un exceso enantiomérico del 100% cuando se realizó una selección con 4 columnas diferentes (Chiralcel OJ-H, Chiralpak AD-H, Chiralcel OD-H, Chiralpak AS-H; 500 x 4,6 mm; Daicel Chemical Industries Ltd.) y 3 disolventes diferentes (MeOH, EtOH, 2-propanol; el disolvente contiene 2-propilamina al 0,2%). Se llevó a cabo CFS-EM con una de las columnas mencionadas anteriormente con una velocidad de flujo de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO₂; fase móvil B: uno de los disolventes mencionados anteriormente que contenía 2-propilamina al 0,2%) para ejecutar una condición de desde el 10% de B hasta el 40% de B en 18,75 min. Entonces se aplicó un gradiente de desde el 40% de B hasta el 50% de B en 2 min. y se mantuvo durante 3,6 min. Se fijó la temperatura de columna a 50°C.
20

Se usaron condiciones de CFS-EM idénticas a las del n.º de comp. E24 para las mediciones de CFS-EM de los n.ºs de comp. E10, E17, E19, E20, E18, E22, E126, E208, E207, E144, E198, E197, E199 y E189. Para todos estos compuestos, se halló un exceso enantiomérico del 100% en las mismas condiciones de selección.
25

Para el n.º de comp. E30, se halló una pureza enantiomérica del 97,48% cuando se llevó a cabo CFS-EM en una columna Chiralcel OJ-H (500 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd.) con una velocidad de flujo de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO₂; fase móvil B: EtOH que contenía 2-propilamina al 0,2%) para ejecutar una condición de desde el 10% de B hasta el 40% de B en 18,75 min. Entonces se aplicó un gradiente de desde el 40% de B hasta el 50% de B en 2 min. y se mantuvo durante 3,6 min. Se fijó la temperatura de columna a 50°C.
30
35

Se usaron condiciones de CFS-EM idénticas a las del n.º de comp. E30 para las mediciones de CFS-EM del n.º de comp. E137. También se usaron condiciones idénticas para las mediciones de CFS-EM del n.º de comp. E139. En estas condiciones, se halló una pureza enantiomérica del 93,57%. También se usaron condiciones idénticas para las mediciones de CFS-EM del n.º de comp. E172. En estas condiciones, se halló una pureza enantiomérica del 97,73%. También se usaron condiciones idénticas para las mediciones de CFS-EM del n.º de comp. E173. En estas condiciones, se halló una pureza enantiomérica del 97,29%. También se usaron condiciones idénticas para las mediciones de CFS-EM del n.º de comp. E145. En estas condiciones, se halló una pureza enantiomérica del 99,01%.
40
45

Para el n.º de comp. E129, se halló una pureza enantiomérica del 96,83% cuando se llevó a cabo CFS-EM en una columna Chiralcel OJ-H (500 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd.) con una velocidad de flujo de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO₂; fase móvil B: MeOH que contenía 2-propilamina al 0,2%) para ejecutar una condición de desde el 10% de B hasta el 40% de B en 18,75 min. Entonces se aplicó un gradiente de desde el 40% de B hasta el 50% de B en 2 min. y se mantuvo durante 3,6 min. Se fijó la temperatura de columna a 50°C.
50

Para el n.º de comp. E21, se halló una pureza enantiomérica del 99,40% cuando se llevó a cabo CFS-EM en una columna Chiralcel OD-H (500 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd.) con una velocidad de flujo de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO₂; fase móvil B: MeOH que contenía 2-propilamina al 0,2%) para ejecutar una condición de desde el 10% de B hasta el 40% de B en 18,75 min. Entonces se aplicó un gradiente de desde el 40% de B hasta el 50% de B en 2 min. y se mantuvo durante 3,6 min. Se fijó la temperatura de columna a 50°C.
55

Se usaron condiciones de CFS-EM idénticas a las del n.º de comp. E21, para las mediciones de CFS-EM del n.º de comp. E25. En estas condiciones, se halló una pureza enantiomérica del 99,76%.
60

Para el n.º de comp. E26 se halló una pureza enantiomérica del 99,36% cuando se llevó a cabo CFS-EM en una columna Chiralcel OD-H (500 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd.) con una velocidad de flujo de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO₂; fase móvil B: EtOH que contenía 2-propilamina al 0,2%) para ejecutar una condición de desde el 10% de B hasta el 40% de B en 18,75 min. Entonces se aplicó un gradiente de
65

desde el 40% de B hasta el 50% de B en 2 min. y se mantuvo durante 3,6 min. Se fijó la temperatura de columna a 50°C.

5 Para el n.º de comp. E28, se halló una pureza enantiomérica del 97,52% cuando se llevó a cabo CFS-EM en una columna Chiralpak AD-H (500 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd.) con una velocidad de flujo de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO₂; fase móvil B: metanol que contenía 2-propilamina al 0,2%) para ejecutar una condición de desde el 10% de B hasta el 40% de B en 18,75 min. Entonces se aplicó un gradiente de desde el 40% de B hasta el 50% de B en 2 min. y se mantuvo durante 3,6 min. Se fijó la temperatura de columna a 50°C.

10 Se usaron condiciones de CFS-EM idénticas a las del n.º de comp. E28, para las mediciones de CFS-EM del n.º de comp. E133. En estas condiciones, se halló una pureza enantiomérica del 98,34%. También se usaron condiciones idénticas para las mediciones de CFS-EM del n.º de comp. E187. En estas condiciones, se halló una pureza enantiomérica del 97,87%.

15 Para el n.º de comp. E27, se halló una pureza enantiomérica del 98,69% cuando se llevó a cabo CFS-EM en una columna Chiralpak AD-H (500 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd.) con una velocidad de flujo de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO₂; fase móvil B: EtOH que contenía 2-propilamina al 0,2%) para ejecutar una condición de desde el 10% de B hasta el 40% de B en 18,75 min. Entonces se aplicó un gradiente de desde el 40% de B hasta el 50% de B en 2 min. y se mantuvo durante 3,6 min. Se fijó la temperatura de columna a 50°C.

20 Se usaron condiciones de CFS-EM idénticas a las del n.º de comp. E27, para las mediciones de CFS-EM del n.º de comp. E128. En estas condiciones, se halló una pureza enantiomérica del 99,30%. También se usaron condiciones idénticas para las mediciones de CFS-EM del n.º de comp. E132. En estas condiciones, se halló una pureza enantiomérica del 97,11%. También se usaron condiciones idénticas para las mediciones de CFS-EM del n.º de comp. E138. En estas condiciones, se halló una pureza enantiomérica del 96,77%. También se usaron condiciones idénticas para las mediciones de CFS-EM del n.º de comp. E148. En estas condiciones, se halló una pureza enantiomérica del 99,25%. También se usaron condiciones idénticas para las mediciones de CFS-EM del n.º de comp. E 149. En estas condiciones, se halló una pureza enantiomérica del 99,11%.

25 Para el n.º de comp. E29, se halló una pureza enantiomérica del 97,89% cuando se llevó a cabo CFS-EM en una columna Chiralpak AD-H (500 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd.) con una velocidad de flujo de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO₂; fase móvil B: 2-propanol que contenía 2-propilamina al 0,2%) para ejecutar una condición de desde el 10% de B hasta el 40% de B en 18,75 min. Entonces se aplicó un gradiente de desde el 40% de B hasta el 50% de B en 2 min. y se mantuvo durante 3,6 min. Se fijó la temperatura de columna a 50°C.

35 Para el n.º de comp. E131, se halló una pureza enantiomérica del 99,60% cuando se llevó a cabo CFS-EM en una columna Chiralpak AD-H (500 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd.) con una velocidad de flujo de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO₂; fase móvil B: MeOH que contenía 2-propilamina al 0,2%) para ejecutar una condición de desde el 10% de B hasta el 40% de B en 18,75 min. Entonces se aplicó un gradiente de desde el 40% de B hasta el 50% de B en 2 min. y se mantuvo durante 3,6 min. Se fijó la temperatura de columna a 50°C.

40 Se usaron condiciones de CFS-EM idénticas a las del n.º de comp. E131, para las mediciones de CFS-EM del n.º de comp. E146. En estas condiciones, se halló una pureza enantiomérica del 99,55%. También se usaron condiciones idénticas para las mediciones de CFS-EM del n.º de comp. E142. En estas condiciones, se halló una pureza enantiomérica del 99,09%.

45 Para el n.º de comp. E282, se halló una pureza enantiomérica del 100% cuando se llevó a cabo CFS-EM en una columna Chiralpak AD-H (500 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd.) con una velocidad de flujo de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO₂; fase móvil B: metanol que contenía 2-propilamina al 0,2%). Se mantuvo en primer lugar el 15% de B durante 17,16 min. Entonces se aplicó un gradiente de desde el 15% de B hasta el 50% de B en 7 min. y se mantuvo durante 1,34 min. Se fijó la temperatura de columna a 50°C. Se comparó esta medición frente a la mezcla racémica.

50 Para el n.º de comp. E196, se halló una pureza enantiomérica del 93,73% cuando se llevó a cabo CFS-EM en una columna Chiralpak AS-H (500 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd.) con una velocidad de flujo de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO₂; fase móvil B: etanol que contenía 2-propilamina al 0,2%). Se mantuvo en primer lugar el 15% de B durante 18 min. Entonces se aplicó un gradiente de desde el 15% de B hasta el 50% de B en 3,5 min. y se mantuvo durante 3,1 min. Se fijó la temperatura de columna a 50°C.

55 Para el n.º de comp. E195, se halló una pureza enantiomérica del 99,51% cuando se llevó a cabo CFS-EM en una columna Chiralpak AS-H (500 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd.) con una velocidad de flujo de 3 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: CO₂; fase móvil B: etanol que contenía 2-propilamina al 0,2%) para

ejecutar una condición de desde el 10% de B hasta el 40% de B en 18,75 min. Entonces se aplicó un gradiente de desde el 40% de B hasta el 50% de B en 2 min. y se mantuvo durante 3,6 min. Se fijó la temperatura de columna a 50°C.

5 D. Ejemplos farmacológicos

Ejemplo D.1 a: Obtención de imágenes de flujo de Ca^{2+} (FLIPR) (protocolo A)

10 La expresión estable en células de mamífero en general y células GH4C1 de rata en particular, de clones de ADNc que codifican para la secuencia de tipo natural de $\alpha 7$ humana ($h\alpha 7$ -wt nAChR) y en la que la región codificante está situada en el sentido de 3' de un promotor da como resultado la aparición de $\alpha 7$ -nAChR funcionales en la superficie de las células de mamífero. Esta técnica ha proporcionado un potente medio de evaluación de la función de la proteína $\alpha 7$ de tipo natural. Dado el hecho que la permeabilidad catiónica del receptor nicotínico $\alpha 7$ favorece preferentemente al calcio, se usó la obtención de imágenes de fluorescencia de flujo de Ca^{2+} a través de $h\alpha 7$ -wt nAChR expresado de manera estable en la línea celular GH4C1 como primer medio de ensayo de la actividad como modulator de los compuestos de la presente invención.

Materiales

20 a) Tampón de ensayo, solución salina tamponada de Hank (HBSS, Invitrogen, Bélgica), complementada con HEPES 10 mM (Invitrogen, Bélgica), $CaCl_2$ hasta una concentración final de 5 mM, albúmina sérica bovina al 0,1% (Sigma-Aldrich NV, Bélgica), probenecid 2,5 mM (Sigma-Aldrich NV, Bélgica).

25 b) Colorante sensible a calcio, Fluo-4AM

Se disolvió Fluo-4AM (Molecular Probes, EE.UU.) en DMSO que contenía ácido Pluronic al 10% (Molecular Probes, EE.UU.) para dar una disolución madre de la que se tomaron alícuotas y se almacenaron a -20°C hasta su uso posterior. El día del experimento, se descongeló la disolución madre de Fluo-4AM y se diluyó en DMEM/F12 (Invitrogen, Bélgica) para dar una concentración final de 4 μM .

30 c) placas de 96 pocillos

Placas de color negro/transparentes de 96 pocillos con poli-D-lisina Biocoat BD (BD Biosciences, Bélgica).

35 d) Medición del flujo de calcio

Se usó un lector de placas de obtención de imágenes fluorométrico (FLIPR, Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, EE.UU.) para medir señales de flujo de calcio libre intracelular.

40 *Método*

Se hicieron crecer monocapas de células que expresan $h\alpha 7$ -wt nAChR en placas de múltiples pocillos, en particular placas de 96 pocillos de fondo transparente, de lateral de color negro recubiertas con poli-D-lisina durante 24 horas antes de la carga con un indicador de calcio fluorescente, en una realización particular la carga con fluo-3 o fluo-4AM durante hasta 90 minutos, en una realización incluso más particular la carga con fluo-4AM durante hasta 90 minutos, y en una realización preferida la carga con fluo-4AM durante hasta 60 minutos.

Se detectó la actividad MAP a tiempo real aplicando los compuestos que iban a someterse a prueba a las células cargadas junto con un agonista de receptores nicotínicos $\alpha 7$ durante la monitorización constante de la fluorescencia celular en un lector FLIPR. Se consideró que los compuestos que proporcionaban respuestas de fluorescencia máxima mayores que la respuesta debida a agonista solo, eran de MAP de $\alpha 7$ -nAChR. En una realización particular, el agonista de receptores nicotínicos $\alpha 7$ era colina, una realización más particular colina aplicada a una concentración inferior a la máxima de 100 μM . En una práctica adicional de la presente invención, se aplicaron los compuestos que iban a someterse a prueba antes que el agonista de receptores nicotínicos $\alpha 7$, en una realización particular hasta 20 minutos antes que el agonista, una realización más particular hasta 10 minutos antes que el agonista, y una realización incluso más particular 10 minutos antes que el agonista.

Se calculó una respuesta control a colina en cada placa a partir de la diferencia en el máximo de fluorescencia en pocillos que recibieron o bien colina o bien tampón de ensayo solo. Se sometieron a prueba los compuestos de la presente invención en un intervalo de concentración de desde 0,1 μM hasta 50 μM . Se consideró que los compuestos tenían una actividad interesante cuando su eficacia era de al menos el 500% cuando se sometieron a prueba a la concentración en la que tienen un efecto máximo, normalmente entre 0,1 μM y 50 μM (se definió la eficacia de colina 100 μM como el 100% en ausencia de un MAP). Los compuestos también tienen un efecto de potenciación sobre la respuesta a colina cuando se mide mediante electrofisiología de fijación de voltaje de célula completa en células GH4C1 que sobreexpresan de manera estable el receptor $\alpha 7$ de tipo natural humano.

Ejemplo D.1 b: Obtención de imágenes de flujo de Ca^{2+} (FDSS) (protocolo B)*Materiales*

5 a) Tampón de ensayo, solución salina tamponada de Hank (HBSS, Invitrogen, Bélgica), complementada con HEPES 10 mM (Invitrogen, Bélgica), CaCl_2 hasta una concentración final de 5 mM, albúmina sérica bovina al 0,1% (Sigma-Aldrich NV, Bélgica).

10 b) Colorante sensible a calcio, Fluo-4AM

Se disolvió Fluo-4AM (Molecular Probes, EE.UU.) en DMSO que contenía ácido Pluronic al 10% (Molecular Probes, EE.UU.) para dar una disolución madre que se diluyó en tampón de ensayo complementado con probenecid 5 mM (Sigma, Aldrich NV, Bélgica) para dar una concentración final de 2 μM .

15 c) placas de 384 pocillos

Placa de 384 pocillos de color negro, placas de color negro/transparentes, recubiertas previamente con PDL (Coming, Incorporated, EE.UU.).

20 d) Medición del flujo de calcio

Se usó un sistema de selección de fármacos (FDSS, Hamamatsu) para medir señales de flujo de calcio libre intracelular.

25 *Método*

Se hicieron crecer monocapas de células que expresan $\text{h}\alpha 7\text{-wt}$ nAChR en placas de múltiples pocillos, en particular placas de 384 pocillos de fondo transparente, de lateral de color negro recubiertas con poli-D-lisina durante 24 horas antes de la carga con un indicador de calcio fluorescente, en una realización particular la carga con fluo-4AM durante hasta 120 minutos.

Se detectó la actividad MAP a tiempo real aplicando los compuestos que iban a someterse a prueba a las células cargadas junto con un agonista de receptores nicotínicos $\alpha 7$ durante la monitorización constante de la fluorescencia celular en un sistema FDSS. Se consideró que los compuestos que proporcionaban respuestas de fluorescencia máxima mayores que la respuesta debida al agonista solo, eran de MAP de $\alpha 7\text{-nAChR}$. En una realización particular, el agonista de receptores nicotínicos $\alpha 7$ era colina, una realización más particular colina aplicada a una concentración inferior a la máxima de 100 μM . En una práctica adicional de la presente invención, se aplicaron los compuestos que iban a someterse a prueba antes que el agonista de receptores nicotínicos $\alpha 7$, en una realización particular hasta 10 minutos antes que el agonista.

Se calculó una respuesta control a colina en cada placa a partir de la diferencia en el máximo de fluorescencia en pocillos que recibieron o bien colina o bien tampón de ensayo solo. Se sometieron a prueba los compuestos de la presente invención en un intervalo de concentración de desde 0,01 μM hasta 30 μM . Se consideró que los compuestos tenían una actividad interesante cuando potenciaban la señal de colina al menos en un 500% cuando se sometieron a prueba a una concentración de 30 μM (se definió la eficacia de colina 100 μM como el 100% en ausencia de un MAP). Los compuestos también tienen un efecto de potenciación sobre la respuesta a colina cuando se mide mediante electrofisiología de fijación de voltaje de célula completa en células GH4C1 que sobreexpresan de manera estable el receptor $\alpha 7$ de tipo natural humano.

50 Ejemplo D.2: Registro de corriente de fijación de voltaje

El registro de fijación de voltaje de células de mamífero ha proporcionado un potente medio de evaluación de la función de proteínas unidas a membrana que se creía que eran subunidades de canales iónicos regulados por ligandos. La activación de tales proteínas por ligandos endógenos o exógenos provoca la apertura de un poro asociado con el receptor a través del que fluyen iones según su gradiente electroquímico. En el caso de la línea celular recombinante GH4C1 que expresa $\text{h}\alpha 7\text{-wt}$ nAChR, la permeabilidad preferente para calcio de este receptor significa que fluye calcio al interior de la célula tras la activación por ACh, colina y otros ligandos nicotínicos, lo que da lugar a una corriente de calcio. Puesto que este receptor se desensibiliza rápidamente en presencia del agonista, es importante que se use un sistema de aplicación que pueda cambiar muy rápido las disoluciones (< 100 ms) para impedir la desensibilización parcial o completa de respuestas de receptor coincidentes con el momento de aplicación del agonista. Por consiguiente, una segunda técnica conveniente para evaluar la potenciación de la eficacia nicotínica es el registro de fijación de voltaje de células GH4C1 que sobreexpresan $\text{h}\alpha 7\text{-wt}$ nAChR acopladas con un sistema de aplicación rápida.

65

Materiales

5 a) Tampones de ensayo: La disolución de registro externa consistía en NaCl 152 mM, KCl 5 mM, MgCl₂ 1 mM, calcio 1 mM, HEPES 10 mM; pH 7,3. La disolución de registro interna consistía en CsCl 140 mM, HEPES 10 mM, EGTA 10 mM, MgCl₂ 1 mM, pH 7,3.

10 b) Se llevó a cabo el registro de fijación de voltaje usando un amplificador de fijación de voltaje (Multiclamp 700A, Axon Instruments, CA, EE.UU.). Se sometieron a fijación de voltaje células GH4C1 que expresan hα7-wt nAChR en la configuración de célula completa (Hamill *et al*, 1981) con un electrodo de vidrio de borosilicato de resistencia de la punta de 1,5-3 MΩ cuando se llena con la disolución de registro interna. Se realizaron registros en células con resistencia de membrana >500 MΩ y más preferiblemente de 1 GΩ y resistencia en serie < 15 MΩ con una compensación de la resistencia en serie de al menos el 60%. Se fijó el potencial de membrana a -70 mV.

15 c) Se adquirieron los agonistas ACh, colina, de Sigma-Aldrich NV, Bélgica.

20 d) Aplicación de compuesto: Se usó un sistema microfluídico Dynaflo DF-16 de 16 canales (Celletricon, Suecia) para el cambio rápido de las disoluciones (tiempo de resolución de cambio <100 ms) para aplicar los compuestos control, agonistas y MAP a células GH4C1 que expresan hα7-wt nAChR.

20 *Método*

25 Se sembraron en placa células GH4C1 que expresan hα7-wt nAChR en disolución de registro externa en la cámara de perfusión de Dynaflo y se permitió que sedimentaran durante hasta 20 minutos. Se sometieron células individuales a fijación de voltaje de célula completa, y se desprendieron cuidadosamente del fondo de la cámara con la pipeta de fijación de voltaje en una corriente de perfusión que fluía constantemente (12 μl/min.) de disolución de registro externa. Se detectó la actividad MAP a tiempo real aplicando previamente los compuestos que iban a someterse a prueba a las células cargadas seguido por un agonista de receptores nicotínicos α7 durante la monitorización constante de la corriente de membrana celular. Se consideró que los compuestos que proporcionaban respuestas de corriente mayores que la respuesta debida al agonista solo, eran de MAP de α7-nAChR. En una realización particular, se activó el agonista de receptores nicotínicos α7 por un agonista nicotínico no selectivo, en una realización más particular el agonista era colina, y una realización incluso más particular colina aplicada a una concentración inferior a la máxima de 1 mM. En una práctica adicional de la presente invención, se aplicaron los compuestos que iban a someterse a prueba antes que el agonista de receptores nicotínicos α7, en una realización más particular hasta 30 segundos antes que el agonista e incluso más particularmente 5 segundos antes que el agonista. Se calculó una respuesta control a partir del área bajo la curva de la corriente provocada en cada célula con respecto a una aplicación de colina inferior a la máxima durante 250 ms. El área bajo la curva es la integración de corriente neta a lo largo del tiempo y es una representación común del flujo iónico total a través del canal. Se calcularon los aumentos en la eficacia como agonista provocada por un modulador alostérico positivo como el porcentaje de la potenciación del “área bajo la curva” (AUC) de la respuesta de agonista. Una potenciación mayor que el AUC control provocada por compuestos de la invención indica que se espera que tengan una actividad terapéutica útil. Se estimaron los valores de CE₅₀ (potencia), el efecto máximo (% de eficacia) y las pendientes de Hill mediante el ajuste de los datos a la ecuación logística usando GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA).

45 Los tipos de MAP son tal como se definieron en las páginas 19 y 20 anteriormente en el presente documento.

50 Se determinó una CE₅₀ (o pCE₅₀) como una concentración relacionada con la mitad del efecto máximo, cuando se obtuvo una curva sigmoidea clara con meseta superior. Se definió la CE₅₀ (o pCE₅₀) como menor que la concentración máxima en caso de que la actividad de compuesto no alcanzara una meseta superior en la concentración máxima (indicado en la tabla 6 como “< 5”)

Tabla 6: Potencia (pCE₅₀) (según el ej. D.2) y % de eficacia (según el ej. D.1b) para varios compuestos.

ID	pCE ₅₀	% de eficacia	Tipo de MAP
E2	5,99	1392	3
E3	7,36	1938	4
E4	5,42	1546	
E5	5,93	2144	4
E6	6,07	2581	
E7	6,00	1625	2
E8	6,29	1345	0

ES 2 442 932 T3

E9	6,36	1200	
E10	5,98	3262	2
E11	6,86	341	
E12	5,65	1299	
E13	6,62	2300	0
E14	5,40	1067	
E15	6,96	1650	0
E16	6,28	1925	
E17	5,45	1286	
E18	5,48	1460	
E19	5,52	445	
E20	5,35	1474	
E21	5,75	1613	1
E22	6,07	1717	0
E23	5,66	3608	
E25	5,32	7623	2
E27	5,72	2669	1
E28	5,72	1850	1
E29	5,94	4058	1
E30	6,17	2922	2
E31	5,65	1449	2
E35	5,93	2345	3
E36	5,76	1910	4
E38	5,51	253	
E39	5,59	673,5	
E40	5,72	495	
E42	5,56	5135	
E43	5,70	1675	2
E44	6,18	3432	
E46	5,99	1455	
E47	5,82	697,5	
E48	<5		
E52	<4,52		
E54	5,64	2602	2
E55	6,28	1772	4
E57	5,97	3236	3
E58	6,47	4420	
E59	6,61	2752	4
E60	6,55	2717	0
E61	7,07	3349	
E62	7,52	4157	4

ES 2 442 932 T3

E63	7,22	1917	4
E64	6,28	3401	4
E65	7,15	2905	4
E66	6,62	3710	4
E67	6,35	3318	4
E68	6,98	4466	
E69	6,49	6312	
E71	6,21	2223	4
E72	6,47	4948	
E73	6,87	2850	4
E74	7,14	3825	4
E75	6,73	5421	4
E76	6,39	2294	
E77	7,40	3385	4
E78	6,51	5581	
E79	5,90	2450	
E108	5,87	2048	
E114	6,82	3808	
E115	6,80	3934	
E116	5,53	3861	
E117	6,72	2547	4
E118	6,16	2576	
E119	6,97	2536	4
E126	5,73	2331	2
E127	6,57	2696	2
E128	6,90	994	4
E129	6,61	1307	2
E130	6,57	5521	2
E131	5,86	3760	2
E132	6,62	4284	2
E133	6,44	4328	4
E134	5,98	2526	2
E135	6,26	4874	4
E136	6,81	4015	3
E137	6,98	2415	4
E138	6,53	3859	2
E139	6,49	3462	2
E140	5,79	2873	2
E141	5,86	961	2
E142	6,74	2094	4
E143	6,04	1367	4

ES 2 442 932 T3

E144	5,53	4417	
E145	5,61	2103	
E146	~6,44	2051	
E147	6,72	2825	3
E148	6,28	4247	
E149	5,86	1765	
E150	6,38	1947	2
E151	7,42	2064	4
E152	6,61	1665	2
E153	6,25	1790	2
E154	6,66	1824	2
E155	7,54	3139	1
E157	5,42	492	2
E158	5,86	328,5	1
E159	5,76	592,5	1
E160	5,67	1612	2
E161	5,88	1095	2
E162	5,54	623	1
E163	5,60	1202	4
E165	6,68	1373	1
E166	5,63	589	1
E167	6,21	1682	2
E168	6,29	1260	2
E169	6,53	1154	2
E170	7,40	1768	4
E171	6,30	1652	4
E172	6,52	2517	2
E173	6,39	3328	2
E174	6,79	1996	2
E175	6,26	1924	4
E176	7,57	2773	4
E177	6,66	1444	2
E178	7,44	1217	4
E179	7,01	1760	1
E180	6,52	2262	2
E181	6,29	2075	2
E182	6,48	1176	2
E183	7,57	717,5	1
E184	6,59	1324	2
E185	6,33	3341	2
E186	5,99	3867	4

ES 2 442 932 T3

E187	6,65	2023	2
E188	6,65	2505	2
E189	6,20	2035	2
E190	6,40	2937	2
E192	5,80	397	1
E193	~5,52	327	
E194	5,30	1191	
E195	5,44	1856	
E196	6,04	1286	2
E197	5,75	1803	2
E198	5,73	808	2
E199	5,97	2128	2
E200	6,39	1920	2
E201	6,52	2069	2
E202	5,56	2039	2
E203	5,87	1972	2
E204	6,25	1557	0
E205	6,81	2862	2
E206	6,77	2964	4
E207	5,88	1885	2
E208	6,13	1792	2
E209	6,14	1463	2
E210	6,38	1337	2
E211	6,43	1259	2
E212	6,60	1143	2
E213	6,33	909	2
E214	6,88	730,5	2
E215	6,67	658	2
E216	6,22	576,5	4
E217			4
E218			4
E219	6,57	702,5	4
E220	5,69	645,5	
E221	6,68	620	4
E222	7,08	440	1
E223	6,50	603	
E224	6,69	599,5	1
E225	7,00	659,5	0
E226	6,92	711	1
E227	6,34	653,5	4
E228	6,69	489	

E229	6,87	680	4
E230	6,85	417	
E231	7,24	606,5	
E232	6,06	289	
E233	~7,53		
E234	7,21	459	
E235	7,54	419	
E236	6,92	391	
E237	6,39	522	
E238	6,24	382	
E239	6,90	372	
E240	6,31	628	
E241	6,86	653	
E242	7,02	675,5	
E243	6,69	802	
E244	7,50	701	
E245	6,40	614	
E246	6,56	494	
E247	6,67	663	
E248	6,97	421	
E249	6,95	418	4
E250	6,98	545,5	
E251	6,58	658	
E252	6,71	930	
E253	7,04	950	
E254	7,12	662	
E264	~7,54		
E265	7,43	616,5	
E275	5,98	1704	2
E277	5,20	2237	

E. Ejemplos de composición

5 “Principio activo” tal como se usa en todos estos ejemplos se refiere a un compuesto final de fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, los solvatos y las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo.

Ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención son los siguientes:

1. Comprimidos

10

Principio activo	de 5 a 50 mg
Fosfato de dicalcio	20 mg
Lactosa	30 mg
Talco	10 mg
Estearato de magnesio	5 mg

Almidón de patata

hasta 200 mg

En este ejemplo, puede sustituirse el principio activo por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos según la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

5 2. Suspensión

Se prepara una suspensión acuosa para la administración oral de modo que cada 1 mililitro contiene de 1 a 5 mg de uno de los compuestos activos, 50 mg de carboximetilcelulosa sódica, 1 mg de benzoato de sodio, 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 ml.

10

3. Inyectable

Se prepara una composición parenteral agitando el 1,5% en peso de principio activo de la invención en propilenglicol al 10% en volumen en agua.

15

4. Pomada

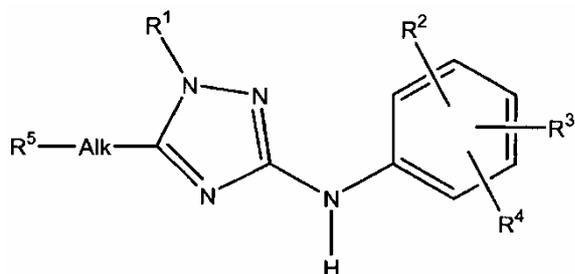
Principio activo	de 5 a 1000 mg
Alcohol estearílico	3 g
Lanolina	5 g
Vaselina blanca	15 g
Agua	hasta 100 g

20 En este ejemplo, puede sustituirse el principio activo por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos según la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

No debe considerarse que las variaciones razonables se apartan del alcance de la invención. Por tanto, resultará obvio que los expertos en la técnica pueden variar de muchas maneras la invención descrita.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto según la fórmula (I)



5

o una forma estereoisomérica del mismo, en la que:

10 R^1 es fenilo no sustituido; benzodioxan-6-ilo no sustituido; piridinilo no sustituido; o fenilo o piridinilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquilo C_{1-3} , alquiloxilo C_{1-3} , alquiloxi C_{1-3} -alquilo C_{1-3} , alquilamino C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquiloxilo C_{3-6} , cicloalquilamino C_{3-6} , (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-3} , (cicloalquil C_{3-6})-alquiloxilo C_{1-3} y (cicloalquil C_{3-6})-alquilamino C_{1-3} ;

15 R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-3} , alquiloxilo C_{1-3} o trifluorometoxilo;

R^3 es hidrógeno, halógeno o trifluorometilo;

R^4 es hidrógeno o halógeno;

20 R^2 y R^3 pueden formar un radical $-OCF_2-O-$;

Alk es alcanodiilo C_{1-6} o alquendiilo C_{2-6} lineal o ramificado;

25 R^5 es hidrógeno, hidroxilo, alquiloxilo C_{1-3} , halógeno, $R^6R^7N-C(=O)-$ o $R^8-O-C(=O)-$;

R^6 es alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} o (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-3} ;

R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; o

30 R^6 y R^7 forman pirrolidinilo o piperidinilo cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo;

R^8 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un hidrato o un solvato del mismo.

35

2. Compuesto según la fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que:

40 R^1 es fenilo no sustituido; benzodioxan-6-ilo no sustituido; piridinilo no sustituido; o fenilo o piridinilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, trifluorometoxilo, alquilo C_{1-3} , alquiloxilo C_{1-3} , alquiloxi C_{1-3} -alquilo C_{1-3} , alquilamino C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquiloxilo C_{3-6} , cicloalquilamino C_{3-6} , (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-3} , (cicloalquil C_{3-6})-alquiloxilo C_{1-3} y (cicloalquil C_{3-6})-alquilamino C_{1-3} ;

R^2 es halógeno, alquilo C_{1-3} , alquiloxilo C_{1-3} o trifluorometoxilo;

45 R^3 es hidrógeno, halógeno o trifluorometilo;

R^4 es hidrógeno o halógeno;

50 R^2 y R^3 pueden formar un radical $-OCF_2-O-$;

Alk es alcanodiilo C_{1-6} o alquendiilo C_{2-6} lineal o ramificado;

R^5 es hidrógeno, hidroxilo, alquiloxilo C_{1-3} , halógeno, $R^6R^7N-C(=O)-$ o $R^8-O-C(=O)-$;

55 R^6 es alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} o (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-3} ;

R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; o

R⁶ y R⁷ forman pirrolidinilo o piperidinilo cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo;

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

5

o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un hidrato o un solvato del mismo.

3. Compuesto según la fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que:

10 R¹ es fenilo no sustituido; benzodioxan-6-ilo no sustituido; piridinilo no sustituido; o fenilo o piridinilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, trifluorometoxilo, alquilo C₁₋₃, alquioxilo C₁₋₃, alquiloxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃ y alquilamino C₁₋₃;

15 R² es hidrógeno, halógeno, metilo, metoxilo o trifluorometoxilo;

R³ es hidrógeno, halógeno o trifluorometilo;

R⁴ es hidrógeno o halógeno;

20 R² y R³ pueden formar un radical -OCF₂-O- en la posición 3,4;

Alk es alcanodiilo C₁₋₆ o alquendiilo C₂₋₆ lineal o ramificado;

25 R⁵ es hidrógeno, hidroxilo, alquioxilo C₁₋₃, halógeno, R⁶R⁷N-C(=O)- o R⁸-O-C(=O)-;

R⁶ es alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆ o (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₃;

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃; o

30 R⁶ y R⁷ forman pirrolidinilo opcionalmente sustituido con hidroxilo;

R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un hidrato o un solvato del mismo.

35

4. Compuesto según la fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que:

R¹ es benzodioxan-6-ilo no sustituido; piridinilo no sustituido; o piridinilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en cloro, metilo, etilo, metoximetilo y etilamino;

40

R² es hidrógeno, halógeno, metilo, metoxilo o trifluorometoxilo;

R³ es hidrógeno, halógeno o trifluorometilo;

45 R⁴ es hidrógeno o halógeno;

R² y R³ pueden formar un radical -OCF₂O- en la posición 3,4;

Alk es alcanodiilo C₁₋₆ lineal o ramificado;

50

R⁵ es hidroxilo o R⁶R⁷N-C(=O)-;

R⁶ es metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo o (ciclopropil)metilo;

55 R⁷ es hidrógeno o metilo; o una sal de adición farmacéuticamente aceptable o un hidrato o un solvato del mismo.

5. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de:

60

- (alfaS)-alfa-etil-3-[[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]amino]-1-(2-metil-4-piridinil)-1H-1,2,4-triazol-5-etanol;

- 3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)amino]-1-(2,6-dimetil-4-piridinil)-N-etil-1H-1,2,4-triazol-5-acetamida;

- N-ciclopropil-3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)amino]-1-(2,6-dimetil-4-piridinil)-1H-1,2,4-triazol-5-acetamida;

65

- (alfaS)-alfa-etil-1-(2-metil-4-piridinil)-3-[(2,3,4-trifluorofenil)amino]-1H-1,2,4-triazol-5-etanol;

- (alfaS)-1-(2,6-dimetil-4-piridinil)-alfa-etil-3-[(2,3,4-trifluorofenil)amino]-1H-1,2,4-triazol-5-etanol;
- (alfaS)-1-(2,6-dimetil-4-piridinil)-alfa-metil-3-[(2,3,4-trifluorofenil)amino]-1H-1,2,4-triazol-5-etanol;
- 5 - 3-[(3,4-difluorofenil)amino]-1-(2,6-dimetil-4-piridinil)-N-etil-1H-1,2,4-triazol-5-acetamida;
- N-ciclopropil-1-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1H-1,2,4-triazol-5-acetamida;
- 3-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-1-(2,6-dimetil-4-piridinil)-N-etil-1H-1,2,4-triazol-5-acetamida;
- 10 - (alfaS)-1-(2,6-dimetil-4-piridinil)-alfa-etil-3-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]-1H-1,2,4-triazol-5-etanol;
- (alfaS)-alfa-etil-1-(2-metil-4-piridinil)-3-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]-1H-1,2,4-triazol-5-etanol;
- 15 - (alfaS)-alfa-etil-3-[(3-fluoro-5-metoxifenil)amino]-1-(2-metil-4-piridinil)-1H-1,2,4-triazol-5-etanol;
- (alfaS)-1-(2,6-dimetil-4-piridinil)-alfa-etil-3-[(3-fluoro-5-metoxifenil)amino]-1H-1,2,4-triazol-5-etanol;
- (alfaS)-3-[(3-cloro-5-metoxifenil)amino]-1-(2,6-dimetil-4-piridinil)-alfa-etil-1H-1,2,4-triazol-5-etanol;
- 20 - 3-[(3,4-difluorofenil)amino]-1-(2,6-dimetil-4-piridinil)-N,N-dimetil-1H-1,2,4-triazol-5-propanamida; y
- 3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)amino]-1-(2,6-dimetil-4-piridinil)-N,N-dimetil-1H-1,2,4-triazol-5-propanamida;
- 25 y las sales de adición de ácidos y los solvatos de los mismos.

6. Uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de trastornos psicóticos, trastornos o enfermedades de deterioro intelectual, o enfermedades o trastornos inflamatorios, en el que el compuesto es un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

7. Composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

8. Procedimiento para preparar una composición según la reivindicación 7, caracterizado porque un portador farmacéuticamente aceptable se mezcla íntimamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

9. Producto que comprende:

40 (a) un compuesto según la fórmula (I), y

(b) un agonista de receptores nicotínicos $\alpha 7$ seleccionado de:

45 - monoclóhidrato de éster 4-bromofenílico del ácido 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxílico (SSR180711A),

- (-)-espiro[1-azabicyclo[2.2.2]octano-3,5'-oxazolidin]-2'-ona,

- diclorhidrato de 3-[(2,4-dimetoxi)enciliden]-anabaseína (GTS-21),

50 - [clorhidrato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-clorobenzamida], PNU-282987,

- nicotina,

- vareniclina,

55 - MEM3454,

- AZD-0328, y

60 - MEM63908;

como preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial prevenir o tratar enfermedades incluyendo enfermedad de Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, ansiedad, esquizofrenia, manía, depresión maníaca, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, traumatismo cerebral u otros trastornos neurológicos, degenerativos o psiquiátricos en los que existe pérdida de sinapsis colinérgicas, incluyendo *jet lag*, tabaquismo, dolor.