

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 446 356**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2010 E 10757753 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2013 EP 2491024**

54 Título: **N-fenil-1-(4-piridinil)-1H-pirazol-3-aminas sustituidas**

30 Prioridad:

17.09.2009 EP 09170525

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

07.03.2014

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.;
VAN DEN KEYBUS, FRANS, ALFONS, MARIA y
VAN ROOSBROECK, YVES, EMIEL, MARIA**

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 446 356 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

N-fenil-1-(4-piridinil)-1H-pirazol-3-aminas sustituidas

5 La presente invención se refiere a derivados de N-fenil-1-(4-piridinil)-1H-pirazol-3-amina y sus sales farmacéuticamente aceptables, procedimientos para prepararlos, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia. La invención se refiere particularmente a moduladores alostéricos positivos de receptores de acetilcolina nicotínicos, como moduladores alostéricos positivos que tienen la capacidad de aumentar la eficacia de agonistas de receptores nicotínicos

10

Técnica anterior antecedente

El documento WO 2007/118903 describe 1-alquil-3-anilino-5-aril-1,2,4-triazoles como moduladores positivos de receptores de acetilcolina nicotínicos útiles para tratar trastornos neurológicos, degenerativos y psiquiátricos.

15

El documento WO 2005/051917 describe derivados de pirazolilo en la forma de fármacos para tratar regresiones neuronales agudas o crónicas.

20

El documento WO 2009/139544 describe derivados de 1-alquil-3-anilino-5-aril-pirazol como moduladores alostéricos positivos de receptores de acetil colina nicotínicos.

El documento EP 0248523 describe N-(4-metoxifenil)-1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-amina útil como un agente antiinflamatorio de amplio espectro.

25

Antecedentes de la invención

Los receptores colinérgicos se unen normalmente a acetilcolina neurotransmisora endógena (ACh), provocando así la apertura de canales de iones. Los receptores ACh en el sistema nervioso central de mamíferos pueden ser divididos en subtipos muscarínico (mAChR) y nicotínico (nAChR) basados en las actividades agonistas de la muscarina y la nicotina, respectivamente. Los receptores de acetil colina nicotínicos son cinco subunidades que contienen canales de iones cerrados a ligandos. Los miembros de la familia de génesis de la subunidad nAChR han sido divididos en dos grupos basados en sus secuencias de aminoácidos; un grupo contiene las denominadas subunidades β y un segundo grupo contiene subunidades α . Tres tipos de subunidades α , $\alpha 7$, $\alpha 8$ y $\alpha 9$ se ha mostrado que forman receptores funcionales cuando son expresados solos y, por tanto, se supone que forman receptores pentámeros homooligómeros.

35

Ha sido desarrollado un modelo de estado de transición alostérico del nAChR que implica al menos un estado en reposo, un estado activado y un estado de canal cerrado "desensibilizado", un procedimiento mediante el cual los receptores se hacen insensibles al agonista. Diferentes ligandos 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.

40

Los cambios de la actividad de receptores nicotínicos han estado implicados en un cierto número de enfermedades. Algunas de estas, por ejemplo, la miastenia grave y la epilepsia de lóbulos frontales nocturna dominante autosomal (ADNFLE) están asociadas con reducciones en la actividad de la transmisión nicotínica debido a una disminución del número de receptores o una desensibilización aumentada.

45

Las reducciones en los receptores nicotínicos se ha postulado que median también en déficits cognitivos observados en enfermedades como la enfermedad de Alzheimer y Esquizofrenia.

50

Los efectos de la nicotina del tabaco están mediados también por receptores nicotínicos y como el efecto de la nicotina es estabilizar los receptores en estado desensibilizado, una actividad aumentada de los receptores nicotínicos puede reducir el deseo de fumar.

55

Los compuestos que se unen a nAChRs han sido sugeridos para el tratamiento de una gama de trastornos que implican una función colinérgica reducida como déficit de aprendizaje, déficit de cognición, déficit de atención y pérdida de memoria. La modulación de la actividad del receptor nicotínico $\alpha 7$ se espera que sea beneficiosa en un cierto número de enfermedades que incluyen la enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, trastorno de hiperactividad con déficit de atención ansiedad, esquizofrenia, manía, trastorno bipolar, enfermedad de Parkinson, enfermedad Huntington, síndrome de Tourette, trauma cerebral y otros trastornos neurológicos, degenerativos y psiquiátricos en los que haya pérdida de sinapsis colinérgicas, que incluyen desfase horario, adicción a la nicotina y dolor.

60

Sin embargo, el tratamiento con agonistas de receptores nicotínicos que actúan en el mismo sitio que ACh es problemático porque el ACh no solamente se activa, sino que también bloquea la actividad receptora a través de procedimientos que incluyen la desensibilización y bloqueo no competitivo. Además, la activación prolongada parece

65

que induce una inactivación de larga duración. Por lo tanto, los agonistas de ACh se uede esperar que reduzcan la actividad así como que la mejoren.

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

Descripción de la invención

10 Se ha encontrado que ciertos derivados de pirazol nuevos pueden aumentar la eficacia de agonistas de receptores de acetilcolina nicotínicos (nAChR). Los compuestos que tienen este tipo de acción (denominados en lo sucesivo "moduladores alostéricos positivos") es probable que sean útiles para el tratamiento de estados asociados con reducciones de la transmisión nicotínica. En un ajuste terapéutico, estos compuestos podrían restaurar la comunicación interneuronal normal sin afectar al perfil temporal de activación. Además, los moduladores alostéricos positivos no se espera que produzcan la inactivación a largo plazo de receptores que se pueden producir con una aplicación prolongada de agonistas.

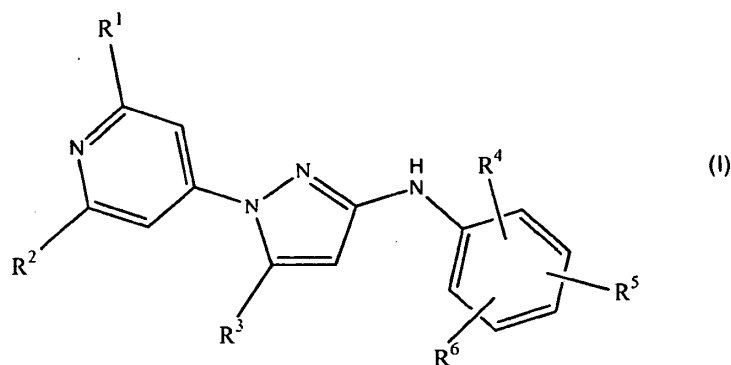
20 Los moduladores nAChR positivos de la presente invención son útiles para el tratamiento y la profilaxis de trastornos psicóticos, trastornos y enfermedades de dificultad intelectual, enfermedades inflamatorias y estados en los que es beneficiosa la modulación del receptor nicotínico $\alpha 7$.

25 La presente invención se refiere a derivados de N-fenil-1-(4-piridinil)-1H-pirazol-3-amina que tienen propiedades moduladoras alostéricas positivas, en particular aumentando la eficacia de agonistas en el receptor nicotínico $\alpha 7$. Considerando la farmacología anteriormente mencionada de los presente derivados, se deduce que pueden ser adecuados para ser usados como un medicamento. La invención se refiere adicionalmente a métodos para su preparación y composiciones farmacéuticas que los comprenden. La invención se refiere también al uso de estos derivados para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y la profilaxis de trastornos psicóticos, trastornos y enfermedades de dificultad intelectual, enfermedades inflamatorias y estados en los que es beneficiosa una modelación del receptor nicotínico $\alpha 7$. La invención se refiere también a estos derivados para ser usados en el tratamiento y la prevención de trastornos psicóticos, trastornos y enfermedades de impedimento intelectual, enfermedades y estados inflamatorios en los que es beneficiosa la modulación del receptor nicotínico $\alpha 7$.

35 Hay una fuerte necesidad de nuevos moduladores alostéricos positivos que tengan la capacidad de aumentar la eficacia de los agonistas de receptores nicotínicos, abriendo así nuevas vías para el tratamiento de trastornos psicóticos, trastornos de impedimento intelectual o enfermedades inflamatorias. Es un objeto de la presente invención superar o mejorar al menos una de las desventajas de la técnica anterior o proporcionar una alternativa útil. Consecuentemente, es un objeto de la presente invención proporcionar estos nuevos compuestos.

Los compuestos de la presente invención difieren estructuralmente de los compuestos de la técnica anterior.

40 La presente invención se refiere a nuevos compuestos según la fórmula (I)



y sus formas estereoisómeras, en la cual:

45 R^1 y R^2 representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R^3 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, ciano, alquiloxi C_{1-6} , benciloxi, $R^x R^y N-C(=O)-$ y $R^z O-C(=O)-$;

50 R^x y R^y representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} (cicloalquilo C_{3-6})-alquilo C_{1-4} ;

R² representa hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

R⁴, R⁵ y R⁶ representan cada uno independientemente hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi o metoxi; o

R⁴ y R⁵ cuando están unidos a 2 átomos de carbono vecinales forman conjuntamente un radical bivalente de fórmula -O-CF₂-O-;

y las sales por adición farmacéuticamente aceptables y los hidratos y solvatos de los mismos.

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

La presente invención se describirá seguidamente más en detalle. En las explicaciones que siguen, se definen en detalle diferentes aspectos de la invención. Cada aspecto así definido puede ser combinado con otros aspectos o aspectos salvo que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica que se indique que es preferida o ventajosa puede ser combinada con cualquier otra característica o características que se indique que son preferidas o ventajosas.

Descripción detallada

Cuando se describe los compuestos de la invención, los términos usados deben ser concebidos de acuerdo con las siguientes definiciones, salvo que el contexto dicte otra cosa.

Siempre que se use el término "sustituido" en la presente invención, está previsto que indique que uno o más átomos de hidrógeno en el átomo indicado en la expresión que usa "sustituido" está sustituido con una selección del grupo indicado, con la condición de que la valencia normal del átomo indicado no se sobrepase, y que la sustitución de lugar a un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que sea suficientemente robusto para resistir el aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y la formulación en forma de un agente terapéutico.

El término "halo" como un grupo o parte de un grupo es genérico para flúor, cloro, bromo o yodo, salvo que se indique otra cosa o resulte claro del contexto.

El término "alquilo C₁₋₆" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un radical hidrocarbilo de fórmula C_nH_{2n+1} en que n es un número que varía en el intervalo de 1 a 6. Los grupos alquilo C₁₋₆ comprenden de 1 a 6 átomos de carbono, en particular de 1 a 4 átomos de carbono, más en particular de 1 a 3 átomos de carbono, incluso más en particular 1 o 2 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados y pueden estar sustituidos como se indica en la presente memoria descriptiva. Cuando se usa un subíndice en la presente memoria descriptiva a continuación de un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que puede contener el grupo citado. Por tanto, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados que tienen entre uno y seis átomos de carbono y, por tanto, incluyen, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, 2-metil-etilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo, n-butilo, isobutilo y terc-butilo), pentilo y sus isómeros, exilo y sus isómeros y similares.

El término "alquilo C₁₋₄" como grupo o parte de un grupo se refiere a un radical hidrocarbilo de fórmula C_nH_{2n+1} en que n es un número entero que varía en el intervalo de 1 a 4. Los grupos alquilo C₁₋₄ comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, en particular de 1 a 3 átomos de carbono, más en particular 1 o 2 átomos de carbono. Alquilo C₁₋₄ incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados que tienen entre 1 y 4 átomos de carbono y, por tanto, incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 2-metil-etilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo, n-butilo, isobutilo y terc-butilo) y similares.

El término "alquilo C₁₋₃" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un radical hidrocarbilo de fórmula C_nH_{2n+1} en que n es un número que varía en el intervalo de 1 a 3. Los grupos alquilo C₁₋₃ comprenden de 1 a 3 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 2 átomos de carbono. Alquilo C₁₋₃ incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados que tienen entre 1 y 3 átomos de carbono y, por tanto, incluye, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, 2-metil-etilo y sus isómeros y similares.

El término "alquilo C₁₋₆" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un radical que tiene la fórmula OR^a en que R^a es alquilo C₁₋₆. Ejemplos no limitativos de alquilo adecuados incluyen metiloxi, etiloxi, propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, sec-butiloxi, terc-butiloxi, pentiloxi y hexiloxi.

El término "cicloalquilo C₃₋₆" solo o en combinación se refiere a un radical hidrocarbonado saturado cíclico que contiene de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos no limitativos de cicloalquilo C₃₋₆ incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Los nombres químicos de los compuestos de la presente invención fueron generados según las reglas de nomenclatura acordadas por la entidad Chemical Abstracts Service, usando el Software de nomenclatura Advanced Chemical Development, Inc., (versión de producto ACD/nombre 10.01; Build 15494, 1 de Diciembre de 2006).

5 Algunos de los compuestos según la fórmula (I) pueden existir también en su forma tautómera. Estas formas aunque no están explícitamente indicadas en la fórmula anterior, está previsto que estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

10 Cuando cualquier variable se produce más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

Se apreciará que alguno de los compuestos de fórmula (I) y sus sales por adición farmacéuticamente aceptables y formas estereoisómeras pueden contener un o más centros de quiralidad y existir como formas estereoisómeras.

15 La expresión "formas estereoisómeras" como se usa con anterioridad o con posterioridad, define todas las posibles formas estereoisómeras que pueden poseer los compuestos según la fórmula (I) y sus sales por adición. Salvo que se mencione o se indique otra cosa, la denominación química de los compuestos indica la mezcla de todas las formas isómeras estereoquímicamente posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica así como una de las formas isómeras individuales según la fórmula (I) y sus sales, solvatos, sustancialmente libres, es decir, asociados con menos de 10%, preferentemente, menos de 20 5%, en particular menos de 2% y, lo más preferentemente, menos de 1% de los otros isómeros.

25 Para un uso terapéutico, las sales de los compuestos según la fórmula (I) son aquellas en las que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, pueden ser usadas también sales de ácidos y bases que no sean 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.

30 Las sales por adición de ácidos y bases farmacéuticamente aceptables que se mencionan con anterioridad o con posterioridad está previsto que comprendan las formas de sales por adición de ácidos y bases no tóxicas terapéuticamente activas que sean capaces de formar los compuestos según la fórmula (I). Las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden ser convenientemente obtenidas tratando la forma de base con este ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos como ácidos halohídricos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico) malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y similares. Inversamente, dichas formas de sales pueden ser convertidas mediante tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

40 Los compuestos de fórmula (I) que contienen un protón ácido pueden ser convertidos también en sus formas de sales por adición de metales no tóxicos o aminas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sales de bases apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo, las sales de litio, sodio, potasio, magnesio o calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo aminas primarias, secundarias y terciarias, alifáticas y aromáticas como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, las sales de benzatina, N-metil-D-glucamina, hidrabamina y sales con aminoácidos como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. Inversamente, la forma de sal puede ser convertida mediante tratamiento con ácido en la forma de ácido libre.

50 El término solvatos comprende las forma de adición de disolvente que pueden formas los compuestos según la fórmula (I) así como sus sales. Ejemplos de estas formas son, por ejemplo, alcoholatos y similares.

55 Los compuestos de fórmula (I) Preparados en los procedimientos descritos con posterioridad pueden ser sintetizados en la forma de mezclas racémicas o enantiómeros que pueden ser separados unos de otros siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Una manera de separar las formas enantiómeras de los compuestos de fórmula (I) implica una cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral. Dichas formas isómeras estereoquímicamente puras pueden ser derivadas también de las correspondientes formas isómeras estereoquímicamente puras de los materiales de partida apropiados, con la condición de que las reacciones se produzcan con retención de la integridad estereoquímica. Preferentemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizaría mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantiómeramente puros.

65 En el marco de esta solicitud, un compuesto según la invención está previsto que comprenda inherentemente todas las combinaciones isotópicas de sus elementos químicos. En el marco de esta solicitud, un elemento químico en particular cuando se menciona en relación con un compuesto según la fórmula (I), comprende todos los isotopos y

mezclas isotópicas de este elemento. Por ejemplo, cuando se menciona hidrógeno, se entiende que se refiera a ^1H , ^2H , ^3H y sus mezclas.

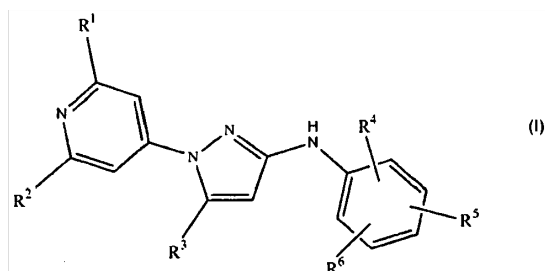
5 Un compuesto según la invención, por lo tanto, comprende inherentemente un compuesto con uno o más isotopos de uno o más elementos, y sus mezclas, que incluyen un compuesto radiomarcado, en que uno o más átomos no radiomarcado se quiere indicar cualquier compuesto según la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que contiene al menos un átomo radioactivo. Por ejemplo, un compuesto puede ser marcado con positrón o con isótopos radioactivos que emiten radiaciones gamma. Para técnicas de unión de radioligandos, el átomo de ^3H o el átomo de ^{125}I es el átomo de elección. Para la formación de imágenes, los isótopos radiactivos emisores de positrones (PET) más comúnmente usados son ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , todos los cuales son producidos en aceleradores y tienen semividas de 20, 100, 2 y 10 minutos (min) respectivamente. Como las semividas de estos isotopos radiactivos son tan cortas, solo es factible usarlos en instituciones que tengan un acelerador en el lugar para su producción, limitando así su uso. Los más ampliamente usados de estos son ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{201}Tl y ^{123}I . El manejo de estos isotopos radiactivos, su producción, aislamiento e incorporación en una molécula son conocidos por el experto en la técnica.

20 En particular, el átomo radioactivo se selecciona entre el grupo de hidrógeno, carbono, nitrógeno, azufre, oxígeno y halógeno. En particular, el isótopo radioactivo se selecciona entre el grupo de ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br .

25 Como se usan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones anejas, las formas singulares de "uno", "una", "el", "la" incluyen también los referentes en plural salvo que el contexto dicte claramente otra cosa. Por ejemplo, "un compuesto" significa un compuesto o más de un compuesto.

Los términos anteriormente descritos y otros usados en la memoria descriptiva son bien comprendidos por los expertos en la técnica. Las características preferidas de los compuestos de esta invención se exponen a continuación.

30 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula (I):



y sus formas estereoisómeras, en la cual:

35 R^1 y R^2 representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

40 R^3 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, ciano, alquiloxi C_{1-6} , benciloxi, $\text{R}^x\text{R}^y\text{N-C(=O)-}$, y $\text{R}^z\text{O-C(=O)-}$;

R^x y R^y representan cada uno independientemente hidrógeno alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} o (cicloalquilo C_{3-6})-alquilo C_{1-4} ;

45 R^z representa hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

R^4 , R^5 y R^6 representan cada uno independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi o metoxi; o

50 R^4 y R^5 cuando están unidos a 2 átomos de carbono vecinales forman conjuntamente un radical bivalente de fórmula $-\text{O-CF}_2-\text{O}-$;

y sus sales por adición farmacéuticamente aceptables y sus hidratos y solvatos.

55 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y sus formas estereoisómeras, en los cuales:

R^1 y R^2 representan cada uno hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R³ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, ciano, alquiloxi C₁₋₆, benciloxi, R^xR^yN-C(=O)- y R^zO-C(=O)-;

5 R^x y R^y representan cada uno independientemente alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆-alquilo C₁₋₄;

R^z representa hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

10 R⁴, R⁵ y R⁶ representan cada uno halo, alquilo C₁₋₆, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi o metoxi o

R⁴ y R⁵, cuando están unidos a 2 átomos de carbono vecinales, forman conjuntamente un radical bivalente de fórmula -O-CF₂-O-;

15 y sus sales por adición farmacéuticamente aceptables y sus hidratos y solvatos.

Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y sus formas estereoisómeras, en las que se aplican una o más, preferentemente la totalidad de las siguientes restricciones:

20 R¹ y R² representan cada uno independientemente hidrógeno o metilo;

R³ es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, ciano, metoxi, benciloxi, R^xR^yN-C(=O)- y R^zO-C(=O)-;

25 R^x y R^y representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ o (cicloalquilo C₃₋₆)-alquilo C₁₋₄;

R^z representa hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

30 R⁴, R⁵ y R⁶ representan cada uno independientemente hidrógeno, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi o metoxi; en particular halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi o metoxi; o

R⁴ y R⁵ cuando están unidos a 2 átomos de carbono vecinales, forman conjuntamente un radical bivalente de fórmula -O-CF₂-O-;

35 y sus sales por adición farmacéuticamente aceptables y sus hidratos y solvatos;

Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) y sus formas estereoisómeras, en los cuales:

40 R¹ y R² representan cada uno independientemente hidrógeno o metilo;

R³ es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, ciano, metoxi, benciloxi y R^xR^yN-C(=O)-;

45 R^x y R^y representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ o (cicloalquilo C₃₋₆)-alquilo C₁₋₄;

R⁴, R⁵ y R⁶ representan cada uno independientemente hidrógeno, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi o metoxi; en particular halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi o metoxi; o

50 R⁴ y R⁵, cuando están unidos a 2 átomos de carbono vecinales, forman conjuntamente un radical bivalente de fórmula -O-CF₂-O-;

55 y sus sales por adición farmacéuticamente aceptables y sus hidratos y solvatos.

Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I), o cualquier subgrupo de los mismos, como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que se aplican una o más, preferentemente la totalidad de las siguientes restricciones:

60 R¹ y R² representan cada uno independientemente hidrógeno o metilo;

R³ es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, ciano, metoxi, benciloxi, R^xR^yN-C(=O)- y R^zO-C(=O)-;

65 R^x representa hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilmetilo, ciclopropilo, ciclobutilo o 1-metiletilo;

R^y representa hidrógeno o metilo;

R^z representa hidrógeno o metilo;

5 R⁴, R⁵ y R⁶ representan cada uno independientemente hidrógeno, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi o metoxi; en particular halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi o metoxi; o

R⁴ y R⁵, cuando están unidos a 2 átomos de carbono vecinales, forman conjuntamente un radical bivalente de fórmula -O-CF₂-O-;

10 y sus sales por adición farmacéuticamente aceptables y sus hidratos y solvatos.

Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo del mismo como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que se aplica una o más, preferentemente la totalidad de las siguientes restricciones:

R¹ y R² representan cada uno independientemente hidrógeno o metilo;

20 R³ es metilo, hidroximetilo, hidroxipropilo, R^xR^yN-C(=O)- y R^zO-C(=O)-;

R⁴, R⁵ y R⁶ representan cada uno independientemente hidrógeno, cloro, flúor, bromo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi o metoxi, en particular cloro, flúor, bromo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi o metoxi; o

25 R⁴ y R⁵, cuando están unidos a 2 átomos de carbono vecinales, forman conjuntamente un radical bivalente de fórmula -O-CF₂-O-;

y sus sales por adición farmacéuticamente aceptables y sus hidratos y solvatos.

30 Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se menciona de las otras realizaciones, en los que se aplican las siguientes restricciones:

35 R³ es metilo; hidroximetilo; hidroxipropilo; (2R)-2-hidroxi-butilo; (2S)-2-hidroxi-butilo; (2R)-2-hidroxi-propilo; (2S)-2-hidroxi-propilo; metoximetilo; cianometilo; carboximetilo; carboxietilo; 2-metoxi-2-oxoetilo; 3-metoxi-3-oxopropilo; 2-metilamino-2-oxoetilo; 2-etilamino-2-oxoetilo; 2-[(ciclopropilmetil)amino]-2-oxoetilo; 2-(ciclopropilamino)-2-oxoetilo; 2-(ciclobutilamino)-2-oxoetilo; 3-(dimetilamino)-3-oxopropilo; benciloximetilo; benciloxipropilo; o 2-[(1-metiletil)amino]-2-oxoetilo;

y sus sales por adición farmacéuticamente aceptables y sus hidratos y solvatos.

40 Otra realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que se aplican una o más de las siguientes restricciones:

45 R³ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, ciano, metoxi, benciloxi y R^xR^yN-C(=O)- ;

R⁴, R⁵ y R⁶ representan cada uno independientemente hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi o metoxi; en particular halo, alquilo C₁₋₆, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi o metoxi.

50 Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que se aplican una o más de las siguientes restricciones:

55 R³ es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, ciano, metoxi, benciloxi, y R^xR^yN-C(=O)- ;

R⁴, R⁵ y R⁶ representan cada uno independientemente hidrógeno, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi o metoxi; en particular halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi o metoxi.

60 Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que se aplica la siguientes restricción: R⁶ representa hidrógeno, halo, ciano, trifluorometilo, alquilo C₁₋₆, trifluorometoxi o metoxi; en particular halo, ciano, trifluorometilo, alquilo C₁₋₆, trifluorometoxi o metoxi; y R⁴ y R⁵, están unidos a 2 átomos de carbono vecinales, y forman conjuntamente un radical bivalente de fórmula -O-CF₂-O.

65 Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los

mismos, como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que se aplica la siguiente restricción: R⁶ representa hidrógeno, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi o metoxi; en particular halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi o metoxi; y R⁴ y R⁵, están unidos a 2 átomos de carbono vecinales y forman conjuntamente un radical bivalente de fórmula -O-CF₂-O.

5 Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que se aplican una o más de las siguientes restricciones:

10 (i) R³ es alquilo C₁₋₆, en particular alquilo C₁₋₄, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo y R^xR^yN-C(=O)-;

(ii) R^x y R^y representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ o (cicloalquilo C₃₋₆)-alquilo C₁₋₄;

15 (iii) R⁴, R⁵ y R⁶ representan cada uno independientemente hidrógeno, halo, trifluorometilo, trifluorometoxi o metoxi; en particular halo, trifluorometilo, trifluorometoxi o metoxi; o

20 R⁴ y R⁵, cuando están unidos a 2 átomos de carbono vecinales, forman conjuntamente un radical bivalente de fórmula -O-CF₂-O-;

y sus sales por adición farmacéuticamente aceptables y sus hidratos y solvatos.

25 Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que al menos uno de R⁴, R⁵ o R⁶ es distinto de hidrógeno.

30 Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R⁴, R⁵ y R⁶ representan cada uno independientemente hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi o metoxi; en particular halo, alquilo C₁₋₆, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi o metoxi.

35 Una realización de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se menciona en cualquiera de las otras realizaciones, en los que R⁴ y R⁵ están unidos a 2 átomos de carbono vecinales y forman conjuntamente un radical bivalente de fórmula -O-CF₂-O-; y R⁶ es hidrógeno.

En una realización el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre el grupo que comprende:

40 *N*-(3,4-difluorofenil)-5-metil-1-(2-metil-4-piridinil)-1*H*-pirazol-3-amina,

N-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metil-4-piridinil)-5-[(fenilmetoxi)metil]-1*H*-pirazol-3-amina,

3-[(3,4-difluorofenil)amino]-1-(2-metil-4-piridinil)-1*H*-pirazol-5-metanol,

45 (alfaR)-3-[(3,4-difluorofenil)amino]-alfa-etil-1-(2-metil-4-piridinil)-1*H*-pirazol-5-etanol,

(alfaR)-alfa-etil-1-(2-metil-4-piridinil)-3-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-5-etanol,

50 *N*-(3,4-difluorofenil)-5-(metoximetil)-1-(2-metil-4-piridinil)-1*H*-pirazol-3-amina,

3-[(3,4-difluorofenil)amino]-1-(2-metil-4-piridinil)-1*H*-pirazol-5-acetonitrilo,

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

55 éster metílico de ácido 3-[(3,4-difluorofenil)amino]-1-(2-metil-4-piridinil)-1*H*-pirazol-5-acético.HCl

3-[(3,4-difluorofenil)amino]-*N*-metil-1-(2-metil-4-piridinil)-1*H*-pirazol-5-acetamida,

ácido 3-[(3,4-difluorofenil)amino]-1-(2-metil-4-piridinil)-1*H*-pirazol-5-acético,

60 (alfaS)-3-[(3,4-difluorofenil)amino]-alfa-etil-1-(2-metil-4-piridinil)-1*H*-pirazol-5-etanol,

3-[(3,4-difluorofenil)amino]-*N*-etil-1-(2-metil-4-piridinil)-1*H*-pirazol-5-acetamida,

65 *N*-(ciclopropilmetil)-3-[(3,4-difluorofenil)amino]-1-(2-metil-4-piridinil)-1*H*-pirazol-5-acetamida,

- N*-(3,4-difluorofenil)-1-(2-metil-4-piridinil)-5-[3-(fenilmetoxi)propil]-1 *H*-pirazol-3-amina,
 (alfaS)-3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)amino]-alfa-etil-1-(2-metil-4-piridinil)-1 *H*-pirazol-5-etanol,
 5 (alfaS)-alfa-etil-3-[[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]amino]-1-(2-metil-4-piridinil)-1 *H*-pirazol-5-etanol,
 (alfaS)-alfa-etil-1-(2-metil-4-piridinil)-3-[(2,3,4-trifluorofenil)amino]-1 *H*-pirazol-5-etanol,
 (alfaS)-alfa-etil-1-(2-metil-4-piridinil)-3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1 *H*-pirazol-5-etanol,
 10 (alfaS)-alfa-etil-3-[[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]amino]-1-(2-metil-4-piridinil)-1 *H*-pirazol-5-etanol,
 (alfaS)-3-[(3-clorofenil)amino]-alfa-etil-1-(2-metil-4-piridinil)-1 *H*-pirazol-5-etanol,
 15 (alfaS)-3-[(3-cloro-5-metoxifenil)amino]-alfa-etil-1-(2-metil-4-piridinil)-1 *H*-pirazol-5-etanol,
 5-bromo-2-[[5-[(2S)-2-hidroxiutil]-1-(2-metil-4-piridinil)-1 *H*-pirazol-3-il]amino]-benzonitrilo,
 (alfaS)-alfa-etil-1-(2-metil-4-piridinil)-3-[(2,4,5-trifluorofenil)amino]-1 *H*-pirazol-5-etanol,
 20 (alfaS)-3-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-alfa-etil-1-(2-metil-4-piridinil)-1 *H*-pirazol-5-etanol,
N-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1-(2-metil-4-piridinil)-5-[3-(fenilmetoxi)propil]-1 *H*-pirazol-3-amina,
 25 3-[(3,4-difluorofenil)amino]-1-(2-metil-4-piridinil)-1 *H*-pirazol-5-propanol,
 ácido 3-[(3,4-difluorofenil)amino]-1-(2-metil-4-piridinil)-1 *H*-pirazol-5-propanoico,
N-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-(2-metil-4-piridinil)-5-[(fenilmetoxi)metil]-1 *H*-pirazol-3-amina,
 30 3-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-1-(2-metil-4-piridinil)-1 *H*-pirazol-5-metanol,
 3-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-1-(2-metil-4-piridinil)-1 *H*-pirazol-5-acetonitrilo,
 35 3-[(3,4-difluorofenil)amino]-*N,N*-dimetil-1-(2-metil-4-piridinil)-1 *H*-pirazol-5-propanamida,
N,N-dimetil-1-(2-metil-4-piridinil)-3-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-1 *H*-pirazol-5-propanamida,
 3-[[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]amino]-1-(2-metil-4-piridinil)-1 *H*-pirazol-5-propanol,
 40 éster metílico de ácido 3-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-1-(2-metil-4-piridinil)-1 *H*-pirazol-5-acético,
 1-(2-metil-4-piridinil)-5-[3-(fenilmetoxi)propil]-*N*-[3-(trifluorometil)fenil]-1 *H*-pirazol-3-amina,
 45 *N*-[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-1-(2-metil-4-piridinil)-5-[3-(fenilmetoxi)propil]-1 *H*-pirazol-3-amina,
 3-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-*N*-metil-1-(2-metil-4-piridinil)-1 *H*-pirazol-5-acetamida,
 3-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-*N*-etil-1-(2-metil-4-piridinil)-1 *H*-pirazol-5-acetamida,
 50 3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)amino]-1-(2-metil-4-piridinil)-1 *H*-pirazol-5-propanol,
 3-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-*N*-(ciclopropilmetil)-1-(2-metil-4-piridinil)-1 *H*-pirazol-5-acetamida,
 55 *N*-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1-(2-metil-4-piridinil)-5-[(fenilmetoxi)metil]-1 *H*-pirazol-3-amina,
 1-(2-metil-4-piridinil)-3-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-1 *H*-pirazol-5-acetonitrilo,
 1-(2-metil-4-piridinil)-5-[(fenilmetoxi)metil]-*N*-[3-(trifluorometil)fenil]-1 *H*-pirazol-3-amina,
 60 1-(2-metil-4-piridinil)-3-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-1 *H*-pirazol-5-metanol,
 3-[[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]amino]-*N,N*-dimetil-1-(2-metil-4-piridinil)-1 *H*-pirazol-5-propanamida,
 65 3-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-*N,N*-dimetil-1-(2-metil-4-piridinil)-1 *H*-pirazol-5-propanamida,

ácido 3-[[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]amino]-1-(2-metil-4-piridinil)-1*H*-pirazol-5-propanoico,
 éster metílico de ácido 1-(2-metil-4-piridinil)-3-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-5-acético,
 5 *N*-metil-1-(2-metil-4-piridinil)-3-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-5-acetamida,
N-etil-1-(2-metil-4-piridinil)-3-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-5-acetamida,
 10 *N*-(ciclopropilmetil)-1-(2-metil-4-piridinil)-3-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-5-acetamida,
N-[[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-1-(2-metil-4-piridinil)-5-[(fenilmetoxi)metil]-1*H*-pirazol-3-amina,
 3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)aminol]-*N,N*-dimetil-1-(2-metil-4-piridinil)-1*H*-pirazol-5-propanamida,
 15 3-[[3-cloro-2-fluorofenil]amino]-*N*-ciclopropil-1-(2-metil-4-piridinil)-1*H*-pirazol-5-acetamida,
 3-[[3-cloro-2-fluorofenil]amino]-*N*-ciclobutil-1-(2-metil-4-piridinil)-1*H*-pirazol-5-acetamida,
 ácido 3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)amino]-1-(2-metil-4-piridinil)-1*H*-pirazol-5-propanoico,
 20 3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)amino]-1-(2-metil-4-piridinil)-1*H*-pirazol-5-metanol;
 3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)amino]-1-(2-metil-4-piridinil)-1*H*-pirazol-5-acetonitrilo,
 25 éster metílico de ácido 3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)amino]-1-(2-metil-4-piridinil)-1*H*-pirazol-5-acético,
N-(ciclopropilmetil)-3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxo-1-5-il)amino]-1-(2-metil-4-piridinil)-1*H*-pirazol-5-acetamida,
 30 1-(2-metil-4-piridinil)-3-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-5-propanol,
 éster metílico de ácido 1-(2-metil-4-piridinil)-3-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-5-propanoico,
 ácido 1-(2-metil-4-piridinil)-3-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-1*H*-pirazol-5-propanoico,
 35 3-[[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]amino]-1-(2-metil-4-piridinil)-1*H*-pirazol-5-metanol,
 3-[[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]amino]-1-(2-metil-4-piridinil)-1*H*-pirazol-5-acetonitrilo,
 3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)amino]-*N*-etil-1-(2-metil-4-piridinil)-1*H*-pirazol-5-acetamida,
 40 3-[[3-cloro-5-metoxifenil]amino]-*N,N*-dimetil-1-(2-metil-4-piridinil)-1*H*-pirazol-5-propanamida,
 éster metílico de ácido 3-[[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]amino]-1-(2-metil-4-piridinil)-1*H*-pirazol-5-acético,
 45 3-[[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]amino]-*N*-metil-1-(2-metil-4-piridinil)-1*H*-pirazol-5-acetamida,
N-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-(2-metil-4-piridinil)-5-[3-(fenilmetoxi)propil]-1*H*-pirazol-3-amina,
 3-[[3-cloro-2-fluorofenil]amino]-1-(2-metil-4-piridinil)-1*H*-pirazol-5-propanol,
 50 ácido 3-[[3-cloro-2-fluorofenil]amino]-1-(2-metil-4-piridinil)-1*H*-pirazol-5-propanoico,
N-(3-cloro-5-metoxifenil)-1-(2-metil-4-piridinil)-5-[(fenilmetoxi)metil]-1*H*-pirazol-3-amina,
 55 3-[[3-cloro-5-metoxifenil]amino]-1-(2-metil-4-piridinil)-1*H*-pirazol-5-metanol,
 3-[[3-cloro-5-metoxifenil]amino]-1-(2-metil-4-piridinil)-1*H*-pirazol-5-acetonitrilo,
 éster metílico de ácido 3-[[3-cloro-5-metoxifenil]amino]-1-(2-metil-4-piridinil)-1*H*-pirazol-5-acético,
 60 *N*-etil-3-[[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]amino]-1-(2-metil-4-piridinil)-1*H*-pirazol-5-acetamida,
 3-[[3-cloro-5-metoxifenil]amino]-*N*-metil-1-(2-metil-4-piridinil)-1*H*-pirazol-5-acetamida,
 65 3-[[3-cloro-5-metoxifenil]amino]-*N*-etil-1-(2-metil-4-piridinil)-1*H*-pirazol-5-acetamida,

3-[(3-cloro-5-metoxifenil)amino]-*N*-(ciclopropilmetil)-1-(2-metil-4-piridinil)-1 *H*-pirazol-5-acetamida,
3-[(3-cloro-5-metoxifenil)amino]-*N*-ciclopropil-1-(2-metil-4-piridinil)-1 *H*-pirazol-5-acetamida,
5 3-[(3-cloro-5-metoxifenil)amino]-*N*-ciclobutil-1-(2-metil-4-piridinil)-1 *H*-pirazol-5-acetamida,
N-(ciclopropilmetil)-3-[[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]amino]-1-(2-metil-4-piridinil)-1 *H*-pirazol-5-acetamida,
10 *N*-ciclobutil-3-[[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]amino]-1-(2-metil-4-piridinil)-1 *H*-pirazol-5-acetamida,
1-(2-metil-4-piridinil)-5-[(fenilmetoxi)metil]-*N*-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1 *H*-pirazol-3-amina,
N-ciclopropil-3-[[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]amino]-1-(2-metil-4-piridinil)-1 *H*-pirazol-5-acetamida,
15 *N*-(3-cloro-5-metoxifenil)-1-(2-metil-4-piridinil)-5-[3-(fenilmetoxi)propil]-1 *H*-pirazol-3-amina,
3-[(3-cloro-5-metoxifenil)amino]-1-(2-metil-4-piridinil)-1 *H*-pirazol-5-propanol,
ácido 3-[(3-cloro-5-metoxifenil)amino]-1-(2-metil-4-piridinil)-1 *H*-pirazol-5-propanoico,
20 *N*-ciclopropil-3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)amino]-1-(2-metil-4-piridinil)-1 *H*-pirazol-5-acetamida,
N-ciclobutil-3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)amino]-1-(2-metil-4-piridinil)-1 *H*-pirazol-5-acetamida,
25 3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)amino]-*N*-metil-1-(2-metil-4-piridinil)-1 *H*-pirazol-5-acetamida,
1-(2-metil-4-piridinil)-3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1 *H*-pirazol-5-acetonitrilo,
éster metílico de ácido 1-(2-metil-4-piridinil)-3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1 *H*-pirazol-5-acético,
30 1-(2-metil-4-piridinil)-3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1 *H*-pirazol-5-metanol,
N-metil-1-(2-metil-4-piridinil)-3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1 *H*-pirazol-5-acetamida,
35 *N*-(ciclopropilmetil)-1-(2-metil-4-piridinil)-3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1 *H*-pirazol-5-acetamida,
N-ciclopropil-1-(2-metil-4-piridinil)-3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1 *H*-pirazol-5-acetamida,
N-etil-1-(2-metil-4-piridinil)-3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1 *H*-pirazol-5-acetamida,
40 *N*-ciclobutil-1-(2-metil-4-piridinil)-3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1 *H*-pirazol-5-acetamida,
N-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-(2,6-dimetil-4-piridinil)-5-[(fenilmetoxi)metil]-1 *H*-pirazol-3-amina,
45 3-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-1-(2,6-dimetil-4-piridinil)-1 *H*-pirazol-5-metanol,
3-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-1-(2,6-dimetil-4-piridinil)-1 *H*-pirazol-5-acetonitrilo,
éster metílico de ácido 3-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-1-(2,6-dimetil-4-piridinil)-1 *H*-pirazol-5-acético,
50 3-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-*N*-(ciclopropilmetil)-1-(2,6-dimetil-4-piridinil)-1 *H*-pirazol-5-acetamida,
3-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-1-(2,6-dimetil-4-piridinil)-*N*-etil-1 *H*-pirazol-5-acetamida,
55 3-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-*N*-ciclopropil-1-(2,6-dimetil-4-piridinil)-1 *H*-pirazol-5-acetamida,
N-(1-metiletil)-1-(2-metil-4-piridinil)-3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1 *H*-pirazol-5-acetamida,
1-(2,6-dimetil-4-piridinil)-5-[(fenilmetoxi)metil]-*N*-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1 *H*-pirazol-3-amina,
60 1-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1 *H*-pirazol-5-acetonitrilo,
éster metílico de ácido 1-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1 *H*-pirazol-5-acético,
65 1-(2,6-dimetil-4-piridinil)-*N*-metil-3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1 *H*-pirazol-5-acetamida,

1-(2,6-dimetil-4-piridinil)-*N*-etil-3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1 *H* pirazol-5-acetamida,

N-(ciclopropilmetil)-1-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1 *H*-pirazol-5-acetamida,

5 *N*-ciclopropil-1-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1 *H*-pirazol-5-acetamida,

1-(2,6-dimetil-4-piridinil)-*N*-(1-metiletil)-3-[[3-(trifluorometoxi)fenil]amino]-1 *H*-pirazol-5-acetamida,

(alfaS)-alfa-etil-1-(2-metil-4-piridinil)-3-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]-1 *H*-pirazol-5-etano,

10 (alfaR)-alfa-etil-1-(2-metil-4-piridinil)-3-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]-1 *H*-pirazol-5-etanol,

(alfaR)-3-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-alfa-etil-1-(2-metil-4-piridinil)-1 *H*-pirazol-5-etanol,

15 (alfaR)-alfa-etil-1-(2-metil-4-piridinil)-3-[(2,3,4-trifluorofenil)amino]-1 *H*-pirazol-5-etanol,

(alfaR)-alfa-etil-3-[[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]amino]-1-(2-metil-4-piridinil)-1 *H*-pirazol-5-etanol,

(alfaR)-3-[(3-cloro-5-metoxifenil)amino]-alfa-etil-1-(2-metil-4-piridinil)-1 *H*-pirazol-5-etanol,

20 (alfaR)-3-[(3-cloro-5-fluorofenil)amino]-alfa-etil-1-(2-metil-4-piridinil)-1 *H*-pirazol-5-etanol,

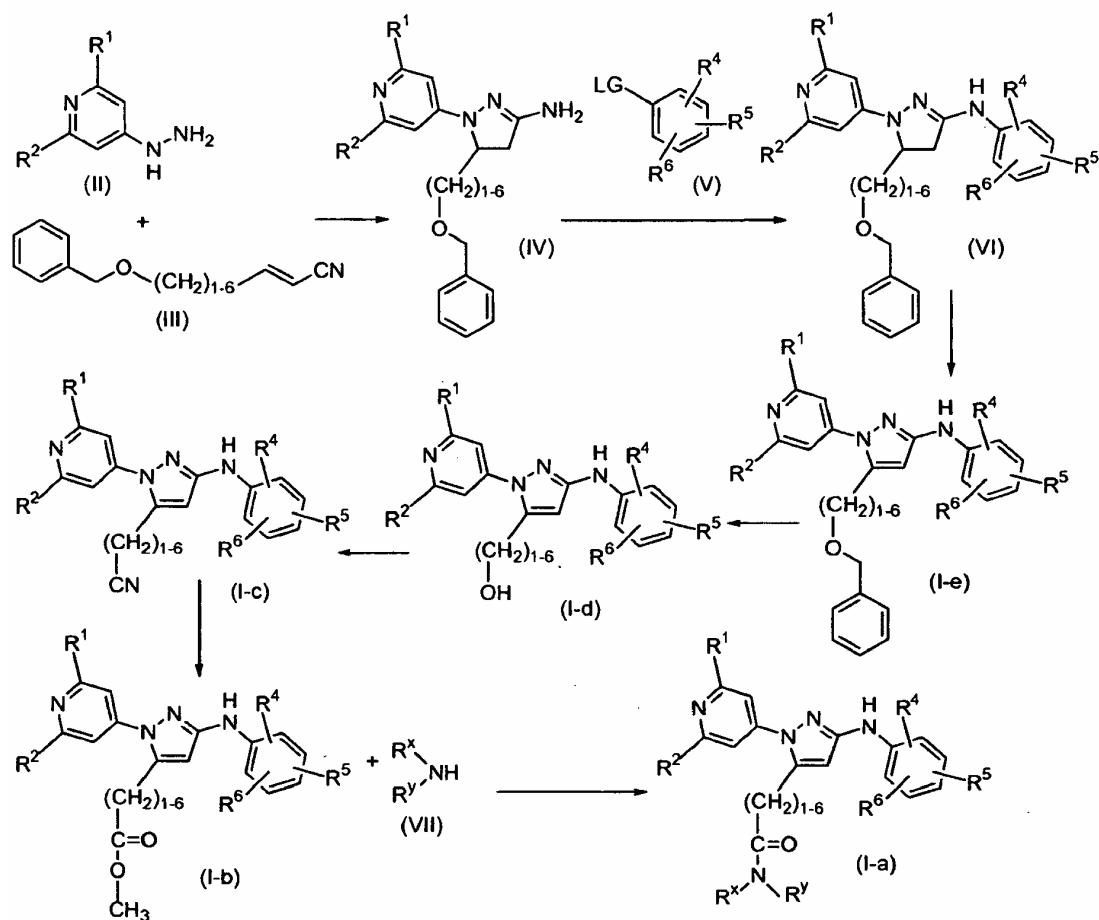
incluida cualquier forma estereoquímicamente isómera de los mismos y sus sales por adición farmacéuticamente aceptables y sus solvatos.

25 PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS

Un compuesto según la invención puede ser preparado generalmente mediante una sucesión de etapas, cada una de las cuales es conocida por el experto en la técnica. En particular, los compuestos en esta solicitud de patente pueden ser preparados según uno o más de los siguientes métodos de preparación. En los siguientes esquemas y salvo que se indique otra cosa, todas las variables son usadas como se definen en la fórmula (I).

Esquema de reacciones 1

35 Esquema 1



Los compuestos de esta invención según la fórmula (I-a) (I-b), (I-c), (I-d) y (I-e) pueden ser preparados mediante cualquiera de diversos procedimientos sintéticos estándar comúnmente usados por los expertos en la técnica de la química orgánica.

En una primera etapa, los intermedios de fórmula (IV) son generalmente preparados mediante una reacción de cierre del anillo entre un intermedio de fórmula (II) y un intermedio de fórmula (III) bajo condiciones conocidas. Esta transformación se realiza normalmente en un disolvente prótico, en particular un alcohol, como, por ejemplo, etanol (EtOH) en presencia de una base fuerte como, por ejemplo, etóxido de sodio o sodio metálico. La agitación y las temperaturas elevadas pueden mejorar la velocidad de la reacción. Los intermedios de fórmula (II) y (III) están disponibles en el comercio o pueden ser fácilmente preparados por los expertos en la técnica.

En una segunda etapa, los intermedios de fórmula (VI) pueden ser preparados en una reacción de acoplamiento entre un derivado amino de fórmula (IV) y un intermedio de fórmula (V) usando catálisis de metales de transición. Se define el G como un grupo lábil como, por ejemplo, Cl, Br, I, Tosilato, mesilato, o triflato, en particular F, Cl, Br o I, más en particular Cl, Br o I, incluso más en particular Br. Normalmente se usa un catalizador de paladio en este tipo de reacción, por ejemplo, $Pd_2(dba)_3$. La reacción de acoplamiento catalizada con paladio se realiza normalmente en presencia de un ligando de fosfina bidentado como, por ejemplo, [1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[difenilfosfina] (BINAP) o similar y en presencia de una base inorgánica fuerte como, por ejemplo, terc-butóxido de potasio o sodio (NaOtBu). Este tipo de reacción se puede llevar a cabo satisfactoriamente en un disolvente prótico, por ejemplo, tetrahidrofurano (THF) o similar, a temperaturas elevadas, en particular entre $100^\circ C$ y $130^\circ C$. Los intermedios de fórmula (V) están disponibles en el comercio o pueden ser fácilmente preparados por los expertos en la técnica.

Un compuesto de fórmula (I-e) puede ser sintetizado haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (VI) en presencia de un agente de oxidación como, por ejemplo, MnO_2 en presencia de un disolvente adecuado como, por ejemplo, diclorometano (DCM).

Los compuestos de fórmula (I-e) pueden ser convertidos en un compuesto de fórmula (I-d) mediante reacción con un agente desalquilante adecuado como, por ejemplo, BBr_3 en presencia de un disolvente adecuado como, por ejemplo, DCM o dicloroetano (DCE). Alternativamente, los compuestos de fórmula (I-d) pueden ser preparados mediante hidrogenación catalítica de compuestos de fórmula (I-e). Puede ser usado Pd/C como catalizador. La

reacción se realiza en presencia de una fuente de hidrógeno como H₂ o hidracina y en presencia de un disolvente como un alcohol, normalmente MeOH o EtOH. La agitación y las temperaturas elevadas pueden mejorar la velocidad de la reacción.

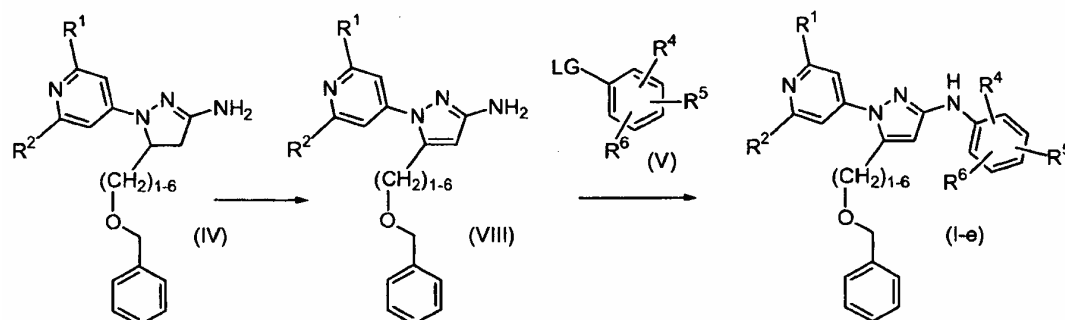
- 5 Posteriormente, pueden ser preparados compuestos de fórmula (I-c) tratando un compuesto de fórmula (I-d) en una primera etapa con un haluro de ácido sulfónico como, por ejemplo, cloruro de mesilo o cloruro de tosilo en presencia de una base de amina, como trietilamina. Esta reacción se puede realizar en un disolvente adecuado como normalmente THF. En una segunda etapa de la reacción, se añade una fuente de cianuro como un cianuro de metal alcalino, normalmente NaCN junto con un disolvente orgánico como dimetil-sulfóxido (DMSO).

10 En una etapa de reacción siguiente, los compuestos de fórmula general (I-c) son sometidos en primer lugar a una hidrólisis y posteriormente a una esterificación de Fischer para producir un compuesto de fórmula (I-b). Habitualmente este tipo de reacción se realiza en un ácido acuoso como, por ejemplo, una solución acuosa de HCl a una temperatura elevada como 70°C o la temperatura de reflujo. Posteriormente, el derivado de ácido carboxílico formado en esta reacción experimenta una condensación catalizada con ácido con el alcohol deseado (metanol (MeOH), etanol (EtOH) o similar), en presencia de un ácido como, normalmente, HCl.

15 Finalmente, los compuestos de fórmula (I-b) se pueden hacer reaccionar adicionalmente con aminas de fórmula (VII) para producir un compuesto de fórmula (I-a). Dependiendo de la elección de la amina, puede ser usado un disolvente adecuado para la reacción. Un disolvente preferido es un disolvente prótico, como un alcohol alquílico inferior, por ejemplo, MeOH o similar. Esta reacción se puede realizar usando condiciones de reacción bien conocidas por los expertos en la técnica, dependiendo de la elección de la amina.

Esquema de reacciones 2

25 Esquema 2



- 30 Alternativamente, los compuestos de fórmula (I-e) pueden ser preparados a partir de intermedios de fórmula (VIII) según el protocolo de reacciones descrito en el esquema 2.

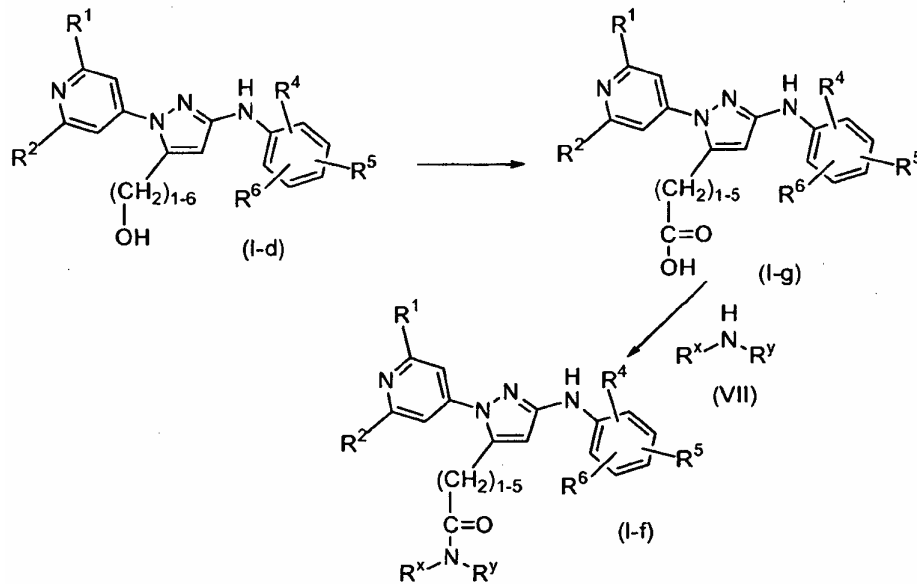
35 Un intermedio de fórmula (VIII) puede ser sintetizado haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (IV) en presencia de un agente de oxidación como, por ejemplo, MnO₂ en presencia de un disolvente adecuado como, por ejemplo, diclorometano (DCM).

40 Posteriormente, puede ser preparado un compuesto de fórmula (I-e) en una reacción de acoplamiento entre un derivado amino de fórmula (VIII) y un intermedio de fórmula (V) usando una catálisis de metales de transición. Se define el eje como un grupo lábil como, por ejemplo, Cl, Br, tosilo, mesilato o triflato, en particular, F, Cl, Br o I, más en particular Cl, Br o I, incluso más en particular Br. Normalmente se usa un catalizador de paladio en este tipo de reacción, por ejemplo, Pd₂(dba)₃. La reacción de acoplamiento catalizada por paladio se realiza normalmente en presencia de un ligando de fosfina bidentado como, por ejemplo, [1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[difenilfosfina] (BINAP) o similar y en presencia de una base inorgánica fuerte como, por ejemplo, terc-butóxido de sodio o potasio (NaOtBu). Este tipo de reacción se puede llevar a cabo satisfactoriamente en un disolvente aprótico como, por

45 ejemplo, tetrahidrofurano (THF) o similar, a una temperatura elevada, en particular entre 100°C y 130°C.

Esquema de reacciones 3

50 Esquema 3



En la primera etapa del esquema 3, el alcohol de fórmula (I-d) es convertido en un compuesto de fórmula (I-g) usando un reactivo de oxidación como, por ejemplo, dicromato de dipiridinio (PDC) en presencia de un ácido fuerte como, por ejemplo, H_2SO_4 , en un disolvente aprótico, como DMF o similar.

5

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I-g) pueden ser preparados también mediante las siguientes etapas de la reacción descritas en el esquema 1. La hidrólisis de los compuestos de fórmula (I-c) produce compuestos de fórmula general (I-g).

10

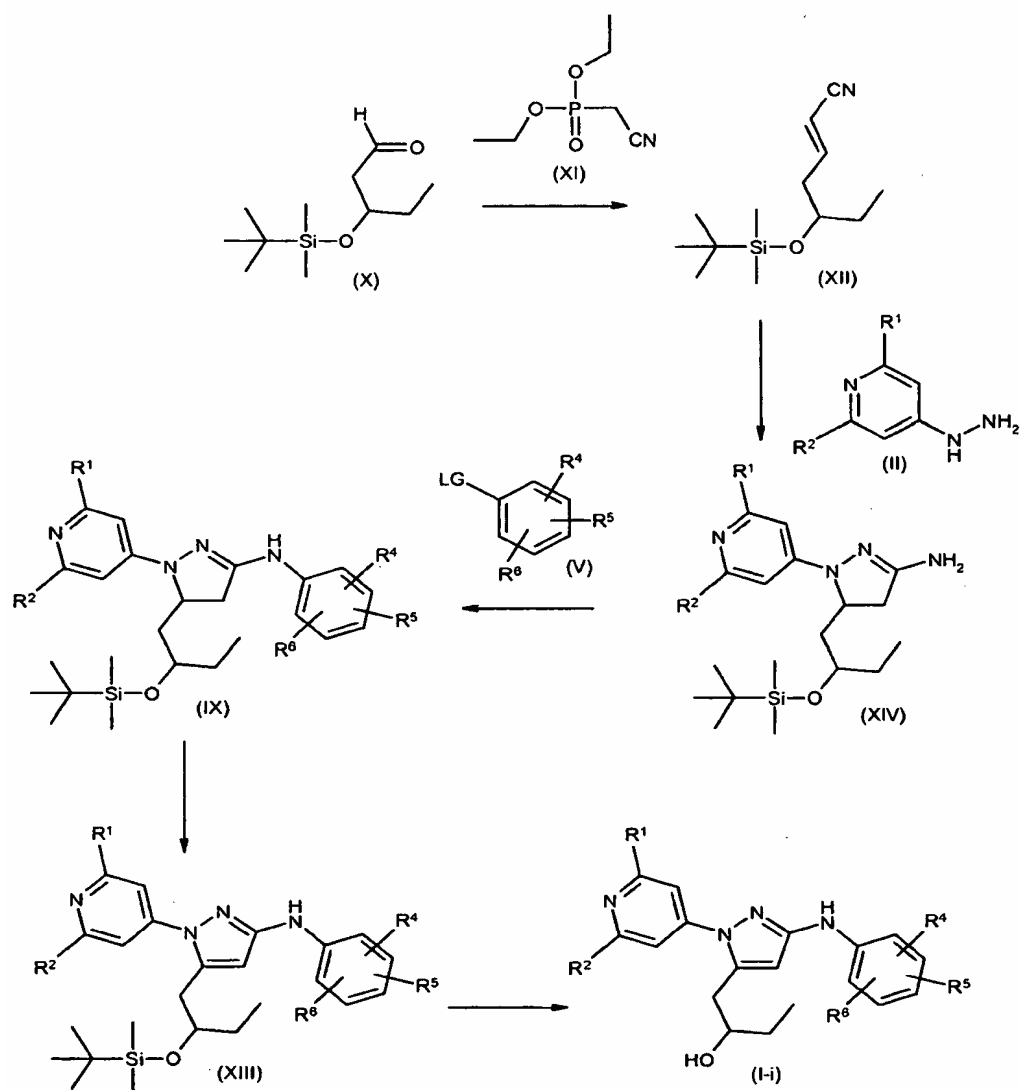
Finalmente, los compuestos de fórmula (I-g) se hacen reaccionar con aminas primarias o secundarias de fórmula (VII) para producir compuestos de fórmula (I-f). Esta reacción se puede realizar usando procedimientos conocidos en la técnica y se realiza normalmente en presencia de un reactivo de acoplamiento de amidas convencionales como HBTU (hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio), EDCI o EDAC en un disolvente aprótico como DCM o, más preferentemente, en un disolvente aprótico polar como THF o DMF en presencia de un aditivo de base de amina como diisopropil-etil-amina (DIPEA). Bajo ciertas circunstancias, el uso de HOBT como un aditivo es ventajoso.

15

Esquema de reacciones 4

20

Esquema 4



Se sintetizó un intermedio de fórmula (XII) haciendo reaccionar intermedio de fórmula (X) (3-[[1,1-dimeteil]dimetilcilil]oxi]-pentanal) con el derivado ciano de fórmula (XI) (éster dietílico de ácido cianometanofosfórico) en presencia de una base inorgánica fuerte como NaH o similar y un disolvente como, por ejemplo, THF. El intermedio de fórmula (X) y el intermedio de fórmula (XI) pueden ser fácilmente preparados por los expertos en la técnica.

Posteriormente, pueden ser obtenidos intermedios de fórmula general (XIV) mediante una reacción de cierre del anillo entre un intermedio de fórmula (XII) y un intermedio de fórmula (II) bajo condiciones conocidas en la técnica. Esta transformación se realiza normalmente en un disolvente prótico, en particular un alcohol como, por ejemplo, EtOH en presencia de una base fuerte como, por ejemplo, etóxido de sodio o sodio metálico. La agitación y las temperaturas elevadas pueden mejorar la velocidad de reacción. Los intermedios de fórmula (II) están disponibles en el comercio o pueden ser fácilmente preparados por los expertos en la técnica.

En una siguiente etapa, pueden ser preparados intermedios de fórmula (IX) en una reacción de acoplamiento entre un derivado amino de fórmula (XIV) y un intermedio de fórmula (V) usando catalizadores de metales de transición. LG se define como un grupo lábil como, por ejemplo, Cl, Br, I, tosilato, mesilato o triflato, en particular F, Cl, Br o I, más en particular Cl, Br o I, incluso más en particular Br. Normalmente se usa un catalizador de paladio en este tipo de reacción, por ejemplo, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$. La reacción de acoplamiento catalizada con paladio se realiza normalmente en presencia de un ligando de fosfina bidentado como, por ejemplo, [1,1'-binaftaleno]-2,2'-diilbis[difenilfosfina] (BINAP) o similar y en presencia de una base inorgánica fuerte como, por ejemplo, terc-butóxido de potasio o de sodio (NaOtBu). Este tipo de reacción se puede llevar a cabo satisfactoriamente en un disolvente aprótico como, por ejemplo, tetrahidrofurano (THF) o similar a temperaturas elevadas en particular entre 100°C y 130°C .

Un intermedio de fórmula (XIII) puede ser sintetizado haciendo reaccionar un intermedio de fórmula (IX) en

presencia de un agente de oxidación como, por ejemplo, MnO_2 en presencia de un disolvente adecuado como, por ejemplo, diclorometano (DCM).

5 El experto en la técnica apreciará que el orden de las dos etapas de reacción precedentes puede ser alterado y que esto dará lugar también a un intermedio de fórmula (XIII).

10 Finalmente, el grupo protector de sililo puede ser separado al final de la secuencia mostrada en el esquema 4 en presencia de un agente desililante como fluoruro de amonio cuaternario, preferentemente fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), usando condiciones conocidas en la técnica. Normalmente, este tipo de reacción se realiza en un disolvente adecuado como, por ejemplo THF.

15 Usando variantes de intermedios de fórmula (X), que están también disponibles en el comercio o pueden ser fácilmente preparados por los expertos en la técnica, pueden ser preparados análogos de los compuestos de fórmula (I-i) en los que el grupo hidroxilo está colocado en otra posición en la cadena alquílica y/o en los que la cadena alquilo (R^3) es alquilo C_{1-3} .

FARMACOLOGÍA

20 Los compuestos de la presente invención se encontró que eran moduladores alostéricos positivos del receptor nicotínico $\alpha 7$. El receptor nicotínico $\alpha 7$ ($\alpha 7$ nAChR) pertenece a la superfamilia de canales de iones cerrados a ligando ionotrópicos de bucle cis que incluye las familias de receptores 5-HT₃, GABA_A y de glicina. Es activado por acetilcolina y su producto de descomposición colina y una característica principal del $\alpha 7$ nAChR es su rápida desensibilización en presencia persistente de 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

25 distribución discreta en varias estructuras cerebrales con relevancia para procedimientos de atención y cognitivos, como el hipocampo y la corteza pre-frontal y a estado implicado en una diversidad de trastornos psiquiátricos y neurológicos en seres humanos. Está implicado también en la trayectoria inflamatoria colinérgica.

30 La evidencia genética de su asociación con la esquizofrenia se observa en la forma de una fuerte conexión entre un marcador de esquizofrenia (déficit de cierre sensorial) y el lugar $\alpha 7$ en 15 q 13-14 y polimorfismos en la región promotora nuclear del gen $\alpha 7$.

35 La evidencia patológica apunta a una pérdida de inmuno-reactividad de $\alpha 7$ y unión de α -Btx en el hipocampo, corteza frontal y la corteza frontal y cingulada de cerebros esquizofrénicos en enfermedad de Parkinson y de Alzheimer y el núcleo paraventricular y conducto de Hesen en el autismo.

40 La evidencia farmacológica como los hábitos pronunciados de tabaco de esquizofrénicos en comparación con los normales han sido interpretados como un intento por los pacientes de auto-medicarse para constituir un déficit de transmisión nicotínica de $\alpha 7$. La normalización transitoria de los defectos en el cierre sensorial (inhibición previa a impulsos PPI) en modelo de animales y hombres tras la administración de nicotina y restablecimiento temporal del cierre sensorial normal en esquizofrénicos cuando la actividad colinérgica del prosencéfalo era baja (por ejemplo, sueño en fase 2) han sido interpretados como el resultado de la activación transitoria del receptor nicotínico $\alpha 7$ seguido de la desensibilización.

45 Por tanto, hay una buena razón para suponer que la activación de $\alpha 7$ nAChR tendrá efectos terapéuticos beneficiosos para un cierto número de trastornos del CNS (psiquiátricos y neurológicos).

50 Como se mencionó, el $\alpha 7$ nAChR se desensibiliza rápidamente en la presencia persistente del transmisor natural acetil colina así como ligandos exógenos como nicotina. En el estado desensibilizado, el receptor permanece unido al ligando pero funcionalmente inactivo. Esto no es un gran problema para transmisores naturales como acetilcolina y colina ya que estos son sustratos para una descomposición muy potente (acetilcolinesterasa) y mecanismos de eliminación (transportador de colina). Estos mecanismos de descomposición/eliminación de transmisores es probable que mantengan el equilibrio entre $\alpha 7$ nAChRs activables y desensibilizados en una gama fisiológicamente útil. Sin embargo, los agonistas sintéticos, que no son sustratos para los mecanismos naturales de descomposición y

55 eliminación, se percibe que tienen una responsabilidad potencial para la sobre-estimulación y también para impulsar el equilibrio de población de $\alpha 7$ nAChR hacia un estado persistentemente desensibilizado, que no es deseable en trastornos en los que la expresión o función de $\alpha 7$ nAChR desempeña una función. Los agonistas por su naturaleza deben dirigir a diana la bolsa de unión de ACh que está altamente conservada a través de los diferentes subtipos de receptores nicotínicos que conducen a las reacciones potenciales y adversas mediante la activación no específica de otros subtipos de receptores nicotínicos. Por lo tanto, para evitar estas responsabilidades potenciales, una estrategia terapéutica alternativa al agonismo de A7 es mejorar la respuesta del receptor a los agonistas naturales con un modulador alostérico positivo (PAM). UN PAM se define como un agente que se une a un sitio distinto del sitio de unión del agonista y, por lo tanto, no se espera que tenga propiedades agonistas o de desensibilización, sino que mejore la respuesta de $\alpha 7$ nAChR al transmisor natural. El valor de esta estrategia es que para una cantidad

60 dada de transmisor, la magnitud de respuesta de $\alpha 7$ nAChR es aumentada en presencia del PAM con relación al nivel

65

de transmisión posible en su ausencia. Por tanto, para trastornos en los que hay un déficit de proteína $\alpha 7$ nAChR, el aumento inducido por PAM en la transmisión nicotínica de $\alpha 7$ puede ser beneficioso. Como el PAM depende de la presencia del transmisor natural, la capacidad potencial para la sobre-estimulación está limitada por los mecanismos de descomposición/eliminación para el transmisor natural.

5 Los compuestos de la presente invención se clasifican como tipo 0-4 basándose en propiedades cinéticas cualitativas, como se determina mediante las lecturas de pinzas de tensión de células completas. Esta clasificación está basada en el efecto de un compuesto PAM de $\alpha 7$ como se describe con anterioridad, sobre la señal provocada por una aplicación de agonista. En particular, dicho agonista es colina a una concentración de 1 mM. En un ajuste experimental preferido, dicho compuesto $\alpha 7$ PAM y la colina son aplicados simultáneamente a la célula, como se describe con posterioridad. La desensibilización se define como el cierre del receptor tras la activación durante la aplicación del agonista en mediciones de electrofisiología con pinzas de tensión de células completas, observadas como la reducción de la corriente saliente después de la activación inicial mediante el agonista.

15 La definición de los tipos de PAM 0-4 se describe a continuación:

Tipo 0: compuestos que mejoran mínimamente el tamaño del efecto de la corriente provocada por colina 1 mM.

20 Tipo 1: compuestos que mejoran el efecto del tamaño de la corriente provocada por colina 1 mM pero alteran mínimamente las características cinéticas del receptor. En particular, la velocidad y el alcance de la desensibilización, provocada por el agonista no se ven afectadas. La respuesta modulada por el compuesto a colina 1 mM, es próxima a una escala lineal de la respuesta de colina 1 mM en ausencia del compuesto $\alpha 7$ PAM.

25 Tipo 2: compuestos que mejoran el tamaño del efecto de la corriente provocada por colina 1 mM mientras reducen la velocidad y/o el alcance de la desensibilización.

Tipo 3: compuestos que mejoran el tamaño del efecto de la corriente provocada por colina 1 mM. Cuando son ensayados a concentraciones superiores hasta 10 μ M, inhiben completamente la desensibilización, en particular una aplicación de colina 1 mM de 250 milisegundos.

30 Tipo 4: compuestos que permiten una desensibilización inicial del receptor seguida de una re-apertura del receptor durante la aplicación del agonista. A concentraciones a potencia baja del compuesto $\alpha 7$ PAM, la activación inducida por el agonista, que va seguida de desensibilización, puede ser todavía separada de la reapertura inducida por el compuesto como un máximo de corriente entrante inicial. A concentraciones de potencia superior del compuesto de $\alpha 7$ PAM, la reapertura se produce más rápido que el cierre debido a la desensibilización de forma que desaparece el máximo de corriente inicial.

40 Un compuesto se consideró que tenía una actividad de tipo PAM interesante cuando la potenciación de la corriente pico era al menos un 200% en comparación con la respuesta de colina testigo (100%). Estos compuestos se clasifican como pertenecientes a un tipo PAM particular en la parte experimental. Los compuestos que no cumplen esta condición se clasifican como pertenecientes a un tipo de PAM particular.

45 Consecuentemente, es un objeto de la presente invención proporcionar métodos de tratamiento que incluyen la administración de un modulador alostérico positivo como la única sustancia activa, modulando así la actividad de agonistas de receptores nicotínicos endógenos como acetil colina o colina, o administrando un modulador alostérico positivo junto con un agonista de receptor nicotínico. En una forma particular de este aspecto de la invención, el método de tratamiento comprende un tratamiento con un modulador alostérico positivo del receptor nicotínico $\alpha 7$ como se describe en la presente memoria descriptiva y un agonista de receptor nicotínico $\alpha 7$ o agonista parcial. Ejemplos de compuestos adecuados con actividad agonista de receptor nicotínico $\alpha 7$ incluyen:

50 éster 4-bromofenílico de ácido 1,4-Diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxílico, monohidrocloreto (SSR180711A);

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

55 dihidrocloreto de 3-[(2,4-dimetoxi)bencilideno]-Anabaseina (GTS-21);

[hidrocloreto de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-clorobenzamida] PNU-282987;

nicotina;

60 vareniclina;

MEM3454;

65 AZD-0328;

MEM63908;

(+)-N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzo[b]furan-2-carboxamida;

A-582941;

AR-R17779;

TC-1698;

PHA-709829;

tropisetron;

WAY-317538;

EVP-6124; y

TC-5619.

En particular, ejemplos de compuestos adecuados con actividad agonista de receptores nicotínicos $\alpha 7$ incluyen monohidrocloruro de éster 4-bromofenílico de ácido 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxílico, (SSR180711A) ; (-)-espiro[1-azabicyclo[2.2.2]octano-3,5'-oxazolidino]-2'-ona; dihidrocloruro de 3-[(2,4-dimetoxi)Bencilidene]-anabaseina (GTS-21); [hidrocloruro de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-clorobenzamida] PNU-282987; nicotina; vareniclina; MEM3454; AZD-0328 y MEM63908.

Los moduladores de nAChR positivos de la presente invención son útiles para el tratamiento o profilaxis de trastornos psicóticos, trastornos de impedimentos intelectuales o enfermedades o estados en los que es beneficiosa una modulación de la actividad de receptores nicotínicos $\alpha 7$. Un aspecto particular del método de la invención es un método de tratamiento de déficit de aprendizaje, déficit de cognición, déficit de atención pérdida de memoria, trastornos psicóticos, enfermedades inflamatorias, modulación de la actividad de receptores nicotínicos $\alpha 7$, que se espera que sea ventajoso en un cierto número de enfermedades que incluyen enfermedad de Alzheimer, demencia de cuerpos de Lewy, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, ansiedad, esquizofrenia, manía, depresión maníaca, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, trauma cerebral u otros trastornos neurológicos, degenerativos o psiquiátricos en los que hay una pérdida de sinapsis colinérgicas, que incluyen desajuste horario, adicción a la nicotina o dolor; un aspecto más particular del método de la invención es un método de tratamiento para trastornos psicóticos, trastornos de impedimento intelectual o enfermedades inflamatorias.

La presente invención se refiere también a compuestos de fórmula (I) para ser usados en un método de tratamiento en un sujeto por encima o por debajo de las enfermedades o trastornos mencionados, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos pueden ser usados también para un uso terapéutico como medicinas antiinflamatorias porque la subunidad $\alpha 7$ de receptor de acetil-colina nicotínica es esencial para inhibir la síntesis de citoquina mediante la trayectoria inflamatoria colinérgica. Ejemplos de indicaciones que pueden ser tratadas mediante los compuestos son endotoxemia, choque endotóxico, sepsis, artritis reumatoide, asma, esclerosis múltiple, soriasis, urticaria, enfermedad de inflamación intestinal, enfermedad de inflamación biliar, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, ílio post-operatorio, pancreatitis, fallo cardíaco, lesión pulmonar aguda y rechazo de aloinjerto.

Los compuestos de la invención pueden encontrar un uso terapéutico en la siguientes indicaciones como cognición en esquizofrenia, cognición en enfermedad de Alzheimer, impedimento cognitivo leve, enfermedad de Parkinson, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, colitis ulcerativa, pancreatitis, artritis, sepsis, íleo post-operatorio y lesión pulmonar aguda.

Considerando las propiedades farmacológicas anteriormente descritas, los compuestos según la fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, sus sales por adición farmacéuticamente aceptables, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isómeras pueden ser usados como una medicina. En particular, los presentes compuestos pueden ser usados para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de trastornos psicóticos, trastornos de impedimento intelectual o enfermedades o estados en los que es beneficiosa la modulación del receptor nicotínico $\alpha 7$.

Considerando las propiedades farmacológicas anteriormente descritas, los compuestos según la fórmula (I) o

cualquier subgrupo de los mismos, sus sales por adición farmacéuticamente aceptables, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isómeras pueden ser usados para tratar o prevenir trastornos psicóticos, trastornos de impedimento intelectual o enfermedades o estados en los que es beneficiosa la modulación del receptor nicotínico $\alpha 7$.

5 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos según la fórmula (I) para ser usados en el tratamiento o prevención de trastornos psicóticos, trastornos de impedimento intelectual o enfermedades o estados en los que es beneficiosa la modulación del receptor nicotínico $\alpha 7$.

10 En una realización, la presente invención se refiere a compuestos según la fórmula (I) para ser usados en el tratamiento o profilaxis, en particular el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, ansiedad, esquizofrenia, manía, depresión maníaca, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, trauma craneal u otros trastornos neurológicos, degenerativos o psiquiátricos en los que hay una pérdida de sinapsis colinérgicas, que incluyen desajuste horario, adicción a la nicotina, dolor, endotoxemia, choque endotóxico, sepsis, artritis reumatoide, asma, esclerosis múltiple, soriasis, urticaria, enfermedad de irritación intestinal, enfermedad de inflamación biliar, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, íleo post-operatorio, pancreatitis, fallo cardíaco, lesión pulmonar aguda, rechazo de aloinjerto, cognición en esquizofrenia, cognición en enfermedad de Alzheimer, impedimento cognitivo leve, enfermedad de Parkinson, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, colitis ulcerativa, pancreatitis, artritis, sepsis, íleo post-operatorio y lesión pulmonar aguda.

20 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos según la fórmula (I) para ser usados en el tratamiento o profilaxis, en particular el tratamiento de trastornos psicóticos, trastornos de impedimento intelectual o enfermedades o estados en los que es beneficiosa la modulación del receptor nicotínico $\alpha 7$.

25 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos según la fórmula (I) para ser usados en el tratamiento o profilaxis, en particular el tratamiento de trastornos psicóticos, trastornos de impedimento intelectual o enfermedades inflamatorias.

30 En una realización, la presente invención se refiere a compuestos según la fórmula (I) para tratar o prevenir, en particular para tratar dichas enfermedades o estados.

35 Considerando la utilidad de los compuestos según la fórmula (I), se proporciona un método para tratar animales de sangre caliente, incluidos seres humanos, que las padecen o un método para prevenir en animales de sangre caliente, incluidos seres humanos que padecen enfermedades en las que es beneficiosa la modulación del receptor nicotínico $\alpha 7$, como esquizofrenia, manía y depresión maníaca, enfermedad de Alzheimer, déficit de aprendizaje, déficit de cognición, déficit de atención, pérdida de memoria, demencia con cuerpos de Lewy, trastornos de hiperactividad con déficit de atención, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, trauma craneal, desajuste horario, adicción a la nicotina y dolor. Dichos métodos comprenden la administración, es decir, administración sistémica o tópica, preferentemente administración oral de una cantidad eficaz de un compuesto según la fórmula (I), incluidas todas sus formas estereoquímicamente isómeras, una sal por adición farmacéuticamente aceptable, un solvato o una amina cuaternaria del mismo, a animales de sangre caliente, incluidos seres humanos.

45 Un experto en la técnica reconocerá que una cantidad terapéuticamente eficaz de los PAM de la presente invención es la cantidad suficiente para modular la actividad del receptor nicotínico $\alpha 7$ y que esta cantidad varía, entre otras cosas, dependiendo del tipo de enfermedad, la concentración del compuesto en la formulación terapéutica y el estado del paciente. Generalmente, una cantidad de PAM que va a ser administrada como un agente terapéutico para tratar enfermedades en las que es beneficiosa la modulación del receptor nicotínico $\alpha 7$, como esquizofrenia, manía y depresión maníaca, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, déficit de aprendizaje, déficit de cognición, déficit de atención, pérdida de memoria, demencia con cuerpos de Lewy, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, trauma craneal, desajuste de horario, adicción a la nicotina y dolor se determinarán caso por caso por un facultativo encargado.

50 Generalmente, una dosis adecuada es una que dé lugar a una concentración del PAM 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 tratamiento probablemente se le administrará entre 0,01 mg/kg y 2,50 mg/kg de peso corporal, en particular de 0,1 mg/kg a 0,50 mg/kg de peso corporal. La cantidad de compuesto según la presente invención, también denominada en la presente memoria descriptiva ingrediente activo, que se necesita para conseguir un efecto terapéutico, variará, naturalmente, sobre una base de caso por caso, variará con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y el estado del receptor y el trastorno o enfermedad particular que esté siendo tratado. Un método de tratamiento puede incluir también administrar el ingrediente activo en un régimen entre una y cuatro tomas por día. En estos métodos de tratamiento, los compuestos según la invención son formulados preferentemente antes de la admisión. Como se describe seguidamente en la presente memoria descriptiva, las formulaciones farmacéuticas adecuadas se preparan mediante procedimientos conocidos usando

ingredientes bien conocidos y fácilmente disponibles.

La presente invención proporciona también composiciones para prevenir o tratar enfermedades en las que es beneficiosa la modulación del receptor nicotínico $\alpha 7$ como esquizofrenia, manía y depresión maníaca, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, déficit de aprendizaje, déficit de cognición, déficit de atención, pérdida de memoria, demencia con cuerpos de Lewy, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, trauma craneal, desajuste horario, adicción a la nicotina y dolor. Dichas composiciones comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula (I) y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Aunque es posible administrar el ingrediente activo solo, es preferible presentarlo en forma de una composición farmacéutica. Consecuentemente, la presente invención proporciona adicionalmente una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la presente invención junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. El vehículo o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de que sea compatible con los otros ingredientes de la composición y no perjudicial para sus receptores.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser preparadas mediante cualesquiera métodos bien conocidos en la técnica de farmacia, por ejemplo, usando métodos como los descritos por Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, véase especialmente Part 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture). Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto particular, en forma básica o en forma de sal por adición, como el ingrediente activo combinado en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, que puede adoptar una amplia diversidad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas están deseablemente en una forma de dosificación unitaria adecuada, preferentemente, para una administración sistémica como una administración oral, percutánea o parenteral; o una administración tópica como a través de inhalación, pulverización nasal, gotas oculares o por medio de una crema, gel, champú o similar. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral puede ser empleado cualquier medio farmacéutico habitual como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales como suspensiones, jarabes, elixires o soluciones; o vehículos sólidos como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá habitualmente agua esterilizada, al menos en gran parte, aunque pueden ser incluidos otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Pueden ser preparadas soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. Pueden ser preparadas también suspensiones inyectables en cuyo caso pueden ser empleados vehículos líquidos apropiados, agentes suspensores y similares. En las composiciones adecuadas para una administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente mejorador de la penetración y/o un agente humectable adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no deben provocar efectos perjudiciales significativos a la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden ser administradas por diversas vías, por ejemplo, en forma de parche transdermal, de aplicaciones puntuales o como un ungüento.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas anteriormente mencionadas en forma de dosificación unitaria para mayor facilidad de administración y uniformidad de la dosificación. La forma de dosificación unitaria como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones del presente documento se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de estas formas unitarias de dosificación son comprimidos (incluidos comprimidos con hendiduras o revestidos), cápsulas, píldoras, envoltorios de polvos, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharillas, cucharas soperas y similares y sus múltiples segregados.

Como los compuestos según la invención son compuestos potentes administrables por vía oral, las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos para una administración por vía oral son especialmente ventajosas.

Con el fin de mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de fórmula (I) en composiciones farmacéuticas, puede ser ventajoso emplear α , β o γ -ciclodextrinas o sus derivados, en particular ciclodextrinas hidroxialquil-sustituidas, por ejemplo, 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina o sulfobutil- β -ciclodextrina. También los co-disolventes como alcoholes pueden mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos según la invención en composiciones farmacéuticas.

La dosificación exacta y la frecuencia de administración depende del compuesto particular de fórmula (I) usado, el estado particular que este siendo tratado, la gravedad del estado que esté siendo tratado, la edad, peso, sexo, alcance del trastorno y estado físico general del paciente particular, así como de otra mediación que esté tomando

el individuo, como es conocido por los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede ser disminuida o aumentada dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del facultativo que receta los compuestos de la presente invención.

- 5 Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá de 0,05 a 99% en peso, preferentemente de 0,1 a 70% en peso, más preferentemente de 0,1 a 50% en peso del ingrediente activo y de 1 a 99,95% en peso, preferentemente de 30 a 99,9% en peso, más preferentemente de 50 a 99,9 % en peso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, estando basado todos los porcentajes en el peso total de la composición.
- 10 Los presentes compuestos pueden ser usados para una administración sistémica como una administración oral, percutánea o parenteral; o una administración tópica como a través de inhalación, pulverización nasal, gotas oculares o a través de una crema, gel, champú o similar. Los compuestos se administran preferentemente por vía oral. La dosificación exacta y la frecuencia de administración depende del compuesto particular según la fórmula (I) usado, el estado particular que esté siendo tratado, la gravedad del estado que esté siendo tratado, la edad, peso, sexo, alcance del trastorno y estado físico general del paciente particular así como de otra medicación que esté tomando el individuo, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede ser disminuida o aumentada dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del facultativo que receta los compuestos de la presente invención.
- 15
- 20 Los compuestos según la fórmula (I) pueden ser usados también en combinación con otros agonistas o agonistas parciales de receptores nicotínicos $\alpha 7$ convencionales, como, por ejemplo, éster 4-bromofenílico de monohidrocloruro de ácido 1,4-Diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxílico (SSR180711A); (-)-espiro[1-azabicyclo[2.2.2]octano-3,5'-oxazolidino]-2'-ona; dihidrocloruro de 3-[(2,4-dimetoxi)bencilidene]-anabaseína (GTS-21); [hidrocloruro de *N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-clorobenzamida] PNU-282987; nicotina; vareniclina; MEM3454; AZD-0328; MEM63908; (+)-*N*-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzo[b]furan-2-carboxamida; A-582941; AR-R17779; TC-1698; FA-709829; tropisetron; WAY-317538; EVP-6124 y TC-5619.
- 25

Los compuestos según la fórmula (I) pueden ser usados también en combinación con agonistas de receptores nicotínicos $\alpha 7$ convencionales como, por ejemplo, monohidrocloruro de éster 4-bromofenílico de ácido 1,4-Diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxílico (SSR180711A); (-)-espiro[1-azabicyclo[2.2.2]octano-3,5'-oxazolidino]-2'-ona; dihidrocloruro de 3-[(2,4-dimetoxi)bencilidene]-anabaseína (GTS-21); [hidrocloruro de *N*-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-clorobenzamida] PNU-282987; nicotina; vareniclina; MEM3454; AZD-0328 y MEM63908

30

- Por tanto, la presente invención se refiere también a la combinación de un compuesto según la fórmula (I) y un agonista de receptor nicotínico $\alpha 7$. Dicha composición puede ser usada como una medicina. La presente invención se refiere también a un producto que comprende (a) un compuesto según la fórmula (I) y (b) un agonista de receptor nicotínico $\alpha 7$, en forma de una preparación combinada para un uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de enfermedades en las que es beneficiosa la modulación del receptor nicotínico $\alpha 7$ como, por ejemplo, trastornos psicóticos, trastornos de impedimento intelectual o enfermedades inflamatorias. Los diferentes fármacos pueden ser combinados en una preparación única junto con vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 35
- 40

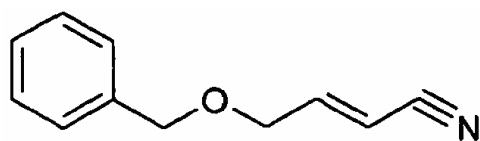
Ejemplos

- En los que sigue, el término "DCM" significa diclorometano; "MeOH" significa metanol; "EtOH" significa etanol; "Pd₂(dba)₃" significa tris (dibencilidenoacetona)dipaladio; "NH₄OAc" significa acetato de amonio; "BINAP" significa [1,1'-binaftaleno]2,2'-diilbis[difenilfosfina]racémico; "NaOtBu" significa terc-butóxido de sodio; "BDS" significa (sílice desactivada de base); "THF" significa tetrahidrofurano; "HPLC" significa cromatografía líquida de alto rendimiento; "iPrOH" significa 2-propanol; "NaOEt" significa etóxido de sodio; "PDC" significa dicromato de dipiridíneo; "t.a" significa temperatura ambiente; "HOBT" 1-hidroxi1H-benzotriazol; "DMSO" significa dimetil-sulfóxido; "EDC1" significa monohidrocloruro de *N*'-(etilcarbonimidilo)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina; "RP" significa fase invertida; "DMAP" significa 4-(dimetilamino)piridina; "min" significa minuto(s); "TPAP" significa perrutenato de tetrapropilamonio; "h" significa hora(s); "c.s." significa cantidad suficiente; "d.i." significa diámetro interno; "Et₂O" significa dietil-éter; "EtOAc" significa acetato de etilo; "Et₃N" significa trietilamina; "TBAS" significa fluoruro de tetrabutilamonio; "DIPEA" significa diisopropil-etilamina; "EtOH" significa etanol; "eq" significa equivalente; "m.r." significa mezcla(s) de reacción; "DIPE" significa diisopropil-éter y "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida.
- 45
- 50
- 55

A. PREPARACIÓN DE LOS INTERMEDIOS

Ejemplo A1

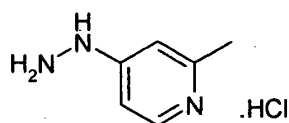
- 60 a) Preparación de intermedio 1



E/Z indeterminado

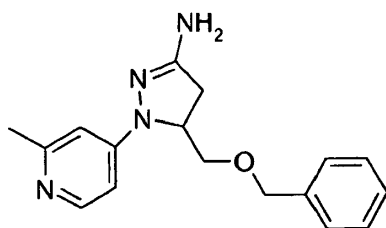
5 Se agitó NaH (60%) (8 g, 200 mmol) en THF (250 ml) bajo una atmósfera de N₂ a 0-5°C. Se añadió gota a gota una solución de éster dietílico de ácido cianometanosulfónico (35,386 g, 200 mmol) en THF (250 ml) a 0-5°C y la mezcla resultante se agitó durante 15 min a 0-5°C. La m.r. se agitó durante 1 h a t.a. y seguidamente se vertió en H₂O. La mezcla acuosa se extrajo con DIPE. La capa orgánica separada se secó (MgSO₄, se filtró y se concentró mediante evaporación. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice (eluyente: DCM). Las fracciones en bruto se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 23 g de intermedio 1 (rendimiento 66%).

10 b) Preparación de intermedio 2



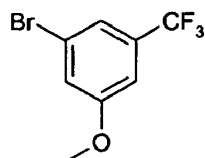
15 Una mezcla de 4-cloro-2-metil-piridina (10 g, 78,4 mmol), hidrato de hidracina al 100% (4,311 g, 86,2 mmol) y iPrOH (30 ml) se hizo reaccionar durante 1 h bajo una atmósfera de N₂ a 150°C. Posteriormente la m.r. se diluyó con DIPE (30 ml) y se enfrió a -15°C. El precipitado se separó por filtración y se secó a 40°C. Rendimiento: 10,7 g de intermedio 2, usado como tal en la siguiente etapa de reacción.

20 c) Preparación de intermedio 3



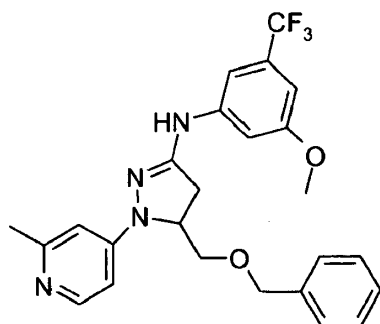
25 Se agitó sodio (4,48 g, 194,8 mmol, 2,2 eq) en EtOH (200 ml) a 50°C bajo una atmósfera de N₂. Se añadió intermedio 2 (14,13 g, 88,53 moles, 1 eq) a t.a. y la mezcla se llevó a reflujo durante 30 minutos. Seguidamente se añadió intermedio 1 (23 g, 132,8 mmol, 1,5 eq) a t.a. y la m.r. se agitó durante una noche a 50°C. Posteriormente el disolvente se evaporó, se añadió H₂O al residuo y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El producto se cristalizó en Et₂O (c.s.). Los cristales se separaron por filtración y se secaron. Rendimiento: 18,6 g de intermedio 3 (rendimiento 71%).

30 d) Preparación de intermedio 4



35 Se añadió por partes 3-metoxi-5-(trifluorometil)benzamina (20 g (104,6 mmol) a una solución enfriada de NaNO₂ (7,392 g, 107,1 mmol) en H₂SO₄ (74 ml) y CH₃COOH (88 ml). Esta mezcla se añadió gota a gota a una solución vigorosamente agitada de CuBr (18 g, 62,8 mmol) en HBr al 48% (200 ml) a 0°C. La m.r. se agitó durante 45 min a t.a. y seguidamente se vertió en hielo-agua. Esta mezcla acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó a baja temperatura. El residuo se agitó en una solución de NaHCO₃ y se extrajo con DIPE. Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se evaporó.
40 Rendimiento: 12,7 g de intermedio 4 (rendimiento 48%).

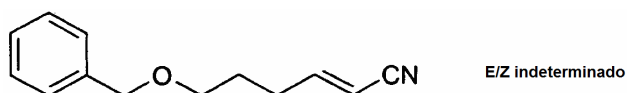
e) Preparación de intermedio 5



Se agitó intermedio 3 (5 g, 16,87 mmol) en THF (100 ml). Se añadieron a esta mezcla intermedio 4 (6,607 g, 25,9 mmol), Pd₂(dba)₃ (1,4 g), BINAP (1,9 g) y NaOtBu (4 g). La m.r. se agitó durante 2 h en el microondas a 110°C. Posteriormente se añadieron EtOAc (800 ml) y salmuera (200 ml) y la mezcla se agitó. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en CH₃CN. El producto se separó por filtración y se secó, produciendo 5,7 g de intermedio 5. Cuando se deseó, se pudo obtener una cantidad adicional de producto mediante evaporación del filtrado y purificación del residuo obtenido (por ejemplo, mediante HPLC de fase inversa).

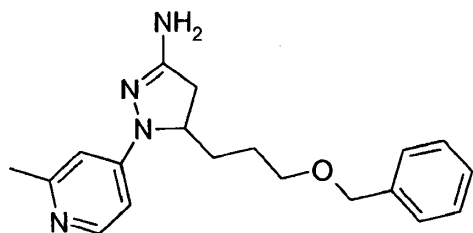
Ejemplo A2

a) Preparación de intermedio 6



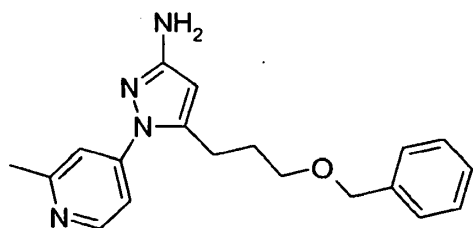
Se lavó NaH (60% (7 g, 181,8 mmol) con heptano (c.s.) y se agitó en THF (150 ml) bajo una atmósfera de N₂ a 0-5°C. Se disolvió éster dietílico de ácido cianometanofosfónico (32,202 g, 181,8 mmol) en THF (150 ml) y esta solución se añadió gota a gota a 0-5°C. La mezcla se agitó durante 15 min. Posteriormente se disolvió 4-fenilmetoxi)butanal (32,4 g, 181,8 mmol) en THF (100 ml) y esta solución se añadió gota a gota a 0-5°C. La m.r. se agitó durante 1 h a t.a. y seguidamente se vertió en H₂O. La mezcla acuosa se extrajo con DIPE. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró mediante evaporación. El residuo se purificó mediante HPLC, produciendo 18,6 g de intermedio 6 (rendimiento 51%).

b) Preparación de intermedio 7



Se agitó una solución al 21% de NaOEt en EtOH (35 ml) en EtOH (110 ml) bajo una atmósfera de N₂. Se añadió por partes intermedio 2 (10,4 g, 53,04 mmol) por partes a t.a. y la mezcla se agitó durante 1 h a 70°C. Seguidamente la mezcla se enfrió y se añadió por partes intermedio 6 (13,563 g, 67,39 mmol). La m.r. se agitó durante 2 h a t.a. y seguidamente durante 2 días a 45°C. Posteriormente, la m.r. se filtró y el filtrado se concentró mediante evaporación. El residuo se disolvió en EtOAc (800 ml) y esta solución se lavó con salmuera (200 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró mediante evaporación. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 98/2 hasta 85/15). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 2,6 g de intermedio 7 en bruto, usado como tal en las siguientes etapas de reacción. Se puede obtener más productos mediante purificación adicional de las fracciones menos puras mediante RP HPLC (RP Shandon Hyperprep C18 BDS - 8 μm, 250 g, D.I. 5 cm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0,25% en agua; MeOH + CH₃CN). Las fracciones deseadas se recogieron y se sometieron a tratamiento produciendo 5 g de intermedio 7.

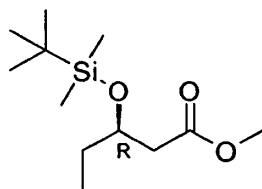
c) Preparación de intermedio 15



Una mezcla de intermedio 7 (8,2 g, 25,275 mmol) y MnO_2 (21,974 g, 252,754 mmol) en DCM se agitó a t.a. durante 16 h. La m.r. seguidamente se filtró sobre tierra de diatomeas y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH desde 98/2 hasta 85/15). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó adicionalmente mediante RP HPLC (RP Shandon Hyperprep C18 BDS - 8 μm , 250 g, D.I. 5 cm; fase móvil: solución de NH_4HCO_3 al 0,25% en H_2O ; MeOH + CH_3Cn). Las fracciones deseadas se recogieron y se sometieron a tratamiento. Rendimiento: 980 mg de intermedio 15 (rendimiento (12%) .

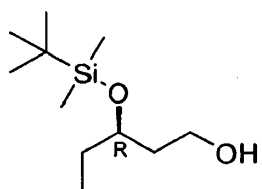
Ejemplo A3

a) Preparación de intermedio 8



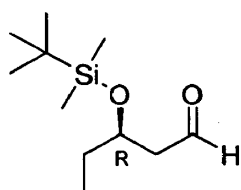
Una mezcla de éster metílico de ácido (3R)-3-hidroxipentanoico (20 g, 151,33 mmol), 1H-imidazxol (22,66 g, 332,93 mmol), DMAP (1,85 g, 15,13 mmol) y DMF (800 ml) se agitó a 0°C. Se añadió cloro(1,1-dimetiletil)dimetilsilano (27,37 g, 181,60 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a t.a. El disolvente se evaporó y se añadió H_2O al residuo. La mezcla acuosa se extrajo con DIPE. La capa orgánica separada se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 24 g de intermedio 8 (rendimiento 64%; enantiómero R).

b) Preparación de intermedio 9



Se agitó LiBH_4 (2,14 g, 97,40 mmol) en THF (70 ml) a t.a. Se añadió intermedio 8 (24 g, 97,39 mmol) en THF (70 ml) durante 5 minutos y la m.r. se calentó a la temperatura de reflujo y se llevó a reflujo durante 2 h. Posteriormente, se añadieron a 0°C Et_2O (200 ml) y una solución saturada de NH_4Cl . La m.r. se agitó durante min a 0°C. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM y esta solución se lavó con H_2O . La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento (15 g) de intermedio 9 (rendimiento 71%; enantiómero R).

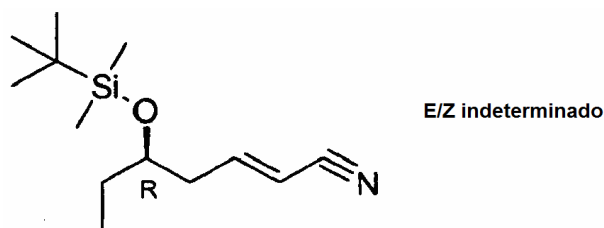
c) Preparación de intermedio 10



Una mezcla de intermedio 9 (14,5 g, 66,40 mmol), N-metilmorfolina-N-óxido (12,5 g, 103,82 mmol), polvo de tamices moleculares (33,4 g) y DCM (700 ml) se agitó bajo una atmósfera de N_2 durante 30 min a t.a. Se añadió TPAP (1,25 g) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró sobre un filtro de vidrio que contenía una capa de gel de sílice y una capa superior de tierra de diatomeas. El filtro se lavó con DCM. El filtrado se evaporó. Rendimiento: 10,5 g de

intermedio 10 (rendimiento 73%; enantiómero R).

d) Preparación de intermedio 11

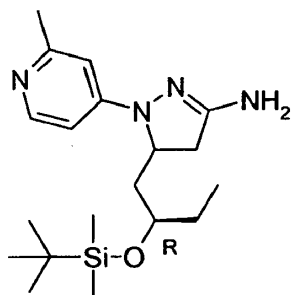


5

Se lavó NaH al 60% (2,03 g, 50,83 mmol) con heptanos y seguidamente se agitó en THF (100 ml) a 0-5°C bajo una atmósfera de N₂. Se añadió gota a gota una solución de éster dietílico de ácido cianometanofosfónico (9,005 g, 50,83 mmol) en THF (100 ml) a 0-5°C y la mezcla se agitó durante 15 min. Posteriormente se añadió gota a gota una solución de intermedio 10 (11 g, 50,83 mmol), en THF (100 ml) a 0-5°C y la mezcla se agitó durante 1 h a t.r., se añadió H₂O y el producto se extrajo con DIPE. La capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice (eluyente: DCM). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 9,4 g de intermedio 11 (rendimiento 77%; enantiómero R).

10

15 e) Preparación de intermedio 12

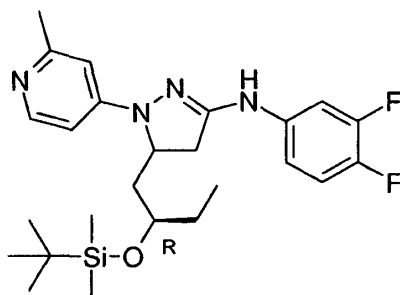


20

Se disolvió Na (1,35 g, 58,5 mmol) en EtOH (50 ml) a 50°C bajo una atmósfera de N₂. Se añadió por parte intermedio 2 (3,735 g, 23,4 mmol) a t.a. La mezcla se agitó y se llevó a reflujo durante 30 min y seguidamente se enfrió a t.a. Se añadió gota a gota intermedio 11 (8,4 g, 35,08 mmol) y la m.r. se agitó durante una noche a 50°C. Posteriormente, el disolvente se evaporó y se añadieron H₂O y EtOAc al residuo. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante RP HPLC (Shandon Hyperprep® C18 BDS 8 μm, 250 g, D.I. 5 cm; fase móvil: 90% de una solución al 0,5% de NH₄OAc en agua + CH₃CN al 10%; CH₃Cn). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. Se añadió DCM y la solución se lavó con una solución de NaHCO₃. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 1,5 g de intermedio 12 (rendimiento 12%).

25

30 f) Preparación de intermedio 13

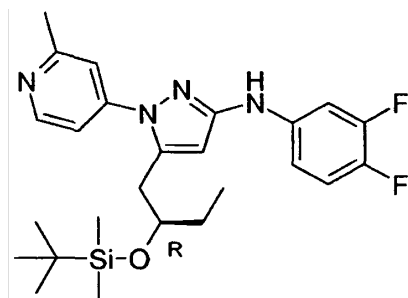


30

Una mezcla de intermedio 12 (700 mg, 1,93 mmol), 4-bromo-1,2-difluorobenceno (558,87 mg, 2,90 mmol), Pd₂(dba)₃ (193 mg), BINAP (266 mg) y NaOtBu (560 mg) en THF (5 ml) se agitó durante 2 h a 110°C bajo una irradiación de microondas. La mezcla se evaporó, se lavó con H₂O y se extrajo con DCM. La capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El producto se purificó sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH₃) desde 90/10 hasta 80/20). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 1 g de intermedio 13 (rendimiento cuantitativo).

35

g) Preparación de intermedio 14

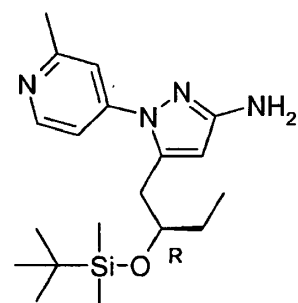


5 Se agitó intermedio 13 (1 g, 2,107 mmol) en DCM (400 ml) a t.a. Se añadió MnO_2 (2,5 g) y la mezcla se agitó durante 2 h. Posteriormente, la mezcla se filtró sobre tierra de diatomeas y el filtrado se evaporó. El producto se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH(NH_3) desde 91/1 hasta 98/2). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 440 mg de intermedio 14 (rendimiento 44%).

10

Ejemplo A4

Preparación de intermedio 16



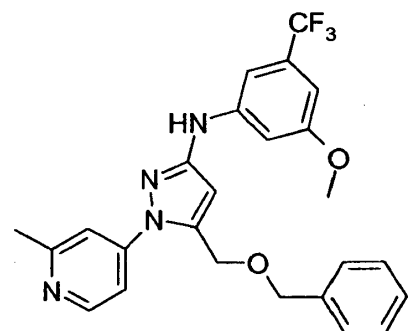
15

Se agitó intermedio 12 (8 g, 22,063 mmol) en DCM (c.s.). Se añadió por parte MnO_2 (20 g) y la m.r. se agitó durante 2 h a t.a. Seguidamente la m.r. se filtró sobre tierra de diatomeas y el filtrado se concentró mediante evaporación. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa RP (Shandon Hyperprep® C18 BDS 8 μm , 250 g, D.I. 5 cm; fase móvil: solución al 0,25% de NH_4HCO_3 en H_2O , MeOH + CH_3CN). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo 3 g de intermedio 16 (rendimiento 38%).

20

B. PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS25 Ejemplo B1

a) Preparación de compuesto 1

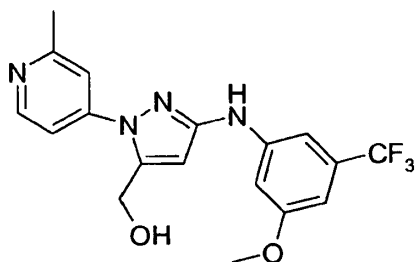


30

Se agitó intermedio 5 (5,7 g, 12,12 mmol) en DCM (11). Se añadió MnO_2 (17 g) y la m.r. se agitó a t.a. durante 6 h. Posteriormente, la mezcla se filtró sobre tierra de diatomeas y el filtrado se concentró mediante evaporación. El residuo se purificó mediante cromatografía de columnas sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 98/2). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 4,1 g de compuesto 1 (rendimiento 72%).

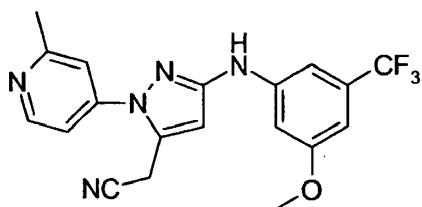
35

b) Preparación de compuesto 2



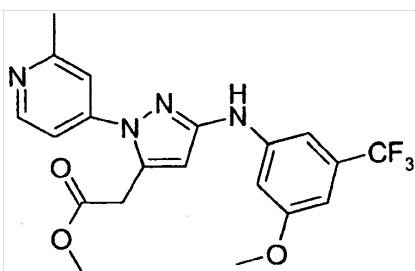
- 5 Se agitó compuesto 1 (4 g, 8,54 mmol) en DCM (250 ml) a -10°C bajo atmósfera de N_2 . Se añadió gota a gota una solución 1 M de BBr_3 en DCM (11 ml) y la m.r. se agitó durante 30 min. Posteriormente, se añadió una cantidad adicional de solución 1 M de BBr_3 en DCM (3 ml) y la m.r. se agitó durante 30 min. Se añadió una solución saturada de NaHCO_3 (100 ml) y la mezcla se agitó. La capa orgánica se separó y se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 90/10). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 3,2 g de compuesto 2.

c) Preparación de compuesto 3



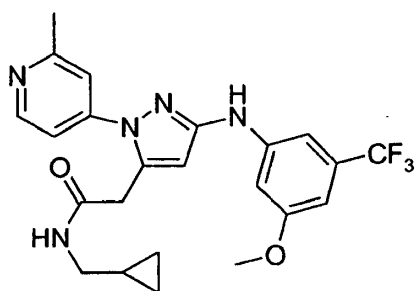
- 15 Se agitaron compuesto 2 (3,2 g, 8,46 mmol) y en Et_3N (3 g) en THF (400 ml). Se añadió gota a gota cloruro de mesilo (1,453 g, 12,69 mmol). Esta mezcla se agitó durante 1 h a t.a. Posteriormente, se añadió una cantidad adicional de Et_3N (1 g) y cloruro de mesilo (1 g) y la mezcla se agitó durante 1 h a t.a. Finalmente, se añadió más Et_3N (1 g) y cloruro de mesilo (1 g) y nuevamente la mezcla se agitó durante 1 h a t. a. Seguidamente se añadieron DMSO (200 ml) y NaCN (4g) y la m.r. se agitó a temperatura de reflujo durante 1 h bajo un flujo de N_2 . Posteriormente, el THF se separó mediante evaporación a 70°C y la mezcla se concentró mediante evaporación. El residuo se agitó en EtOAc y esta mezcla se lavó con H_2O . La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró mediante evaporación. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (eluyente : DCM /MeOH 95/5). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó, produciendo 2,7 g del producto en bruto.
- 20 Este producto en bruto se cristalizó en éter y el producto se separó por filtración. Rendimiento: 2,0 g de compuesto 3.

d) Preparación de compuesto 4



- 30 Se agitaron compuesto 3 (1,3 g, 3,35 mmol) y HCl al 37% (200 ml) durante 3 h a 70°C . Seguidamente la mezcla se concentró mediante evaporación. El residuo se agitó en DIPEA y el precipitado se separó por filtración. El precipitado se agitó en MeOH (200 ml) y HCl (5 ml). La m.r. se neutralizó con DIPEA (c.s.) en un baño de enfriamiento. Posteriormente, la mezcla se concentró mediante evaporación y el residuo se disolvió en DCM. Esta solución se lavó con H_2O (c.s.), se secó, MgSO_4 , se filtró y se concentró mediante evaporación. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 95/5). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 1 g de compuesto 4 (rendimiento 71%).

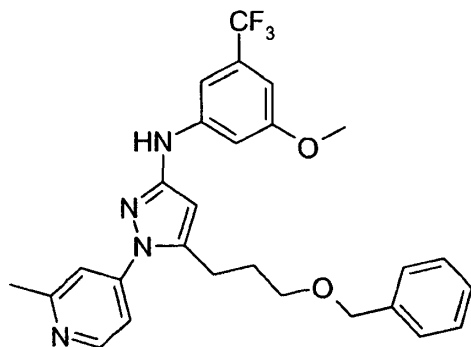
e) Preparación de compuesto 5



5 El compuesto 4 (0,2 g, 0,4 76 mmol) se agitó en ciclopropanometanamina durante 6 h a t.a. seguidamente la mezcla se concentró mediante evaporación y el residuo se disolvió en DCM. Esta solución orgánica se lavó con H₂O, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró mediante evaporación. El residuo se purificó mediante RP HPLC (RP Shandon Hyperprep C18 BDS - 8 μm, 250 g, D.I. 5 cm; fase móvil: solución al 0,25% de NH₄HCO₃ en H₂O; MeOH + CH₃CN). Las fracciones deseadas se recogieron y se sometieron a tratamiento. Rendimiento: 0,109 g de compuesto 5 (rendimiento 50%).

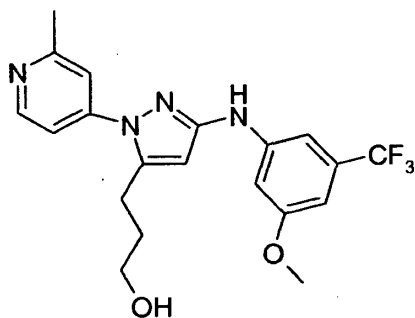
10 Ejemplo B2

a) Preparación de compuesto 6



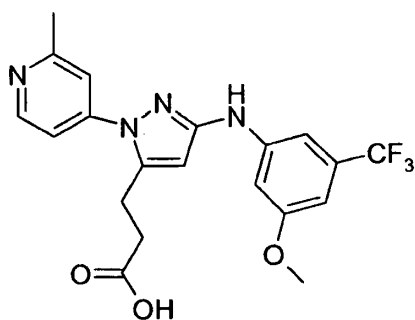
15 Se agitó intermedio 15 (0,98 g, 3,04 mmol) en THF (20 ml). Se añadieron intermedio 4 (1,163 g, 4,56 mmol), Pd₂(dba)₃ (360 mg), BINAP (480 mg) y NaOtBu (960 mg) y la m.r. se agitó durante 2 h a 110°C bajo irradiación de microondas. Posteriormente se añadieron EtOAc (200 ml) y salmuera (40 ml) a la m.r. y la mezcla se agitó. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró mediante evaporación. El residuo se purificó mediante
20 cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 90/10). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 2,2 g de compuesto 6 (rendimiento cuantitativo).

b) Preparación de compuesto 7



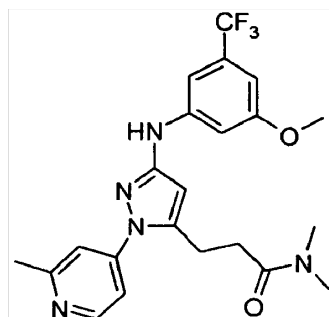
25 Se añadió MeOH (150 ml) a Pd/C (10%) (1g) bajo una atmósfera de N₂. SE añadió compuesto 6 (2,2, g, 4,43 mmol) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de H₂ a 50°C hasta que se absorbió 1 eq de hidrógeno. Posteriormente, la mezcla se filtró sobre tierra de diatomeas. El producto se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH desde 100/0 hasta 90/10). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó.
30 Rendimiento: 105 mg de compuesto 7 (rendimiento 6%).

c) Preparación de compuesto 8



5 Se disolvió compuesto 7 (105 mg, 0,26 mmol) en DMF (10 ml). Esta solución se enfrió a 0°C y se añadieron PDC (116,64 mg, 0,31 mmol) y H₂SO₄ al 98% (0,05 ml). La m.r. se agitó durante 16 h a t.a. Posteriormente la mezcla se vertió en H₂O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró mediante evaporación. Rendimiento: 129 mg de compuesto 8.

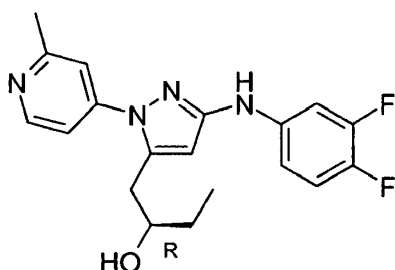
d) Preparación de compuesto 9



10
15 Se disolvió compuesto 8 (230 mg, 0,55 mmol) en DMF (10 ml). Se añadieron a la solución hidrócloruro de dimetilamina (178,46 mg, 2,19 mmol), HOBt (221,78 mg, 1,64 mmol), EDCI (254,80 mg, 1,64 mmol) y DIPEA (282,85, 2,19 mmol). La m.r. se agitó durante una noche a t.a. y seguidamente se vertió en H₂O y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante RP HPLC (RP Shandon Hyperprep C18 BDS - 8 μm, 250 g, D.I. 5 cm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0,25% en H₂O; MeOH + CH₃CN). Las fracciones deseadas se recogieron y se sometieron a tratamiento. Rendimiento: 31,8 mg de compuesto 9 (rendimiento 13%).

20 Ejemplo B3

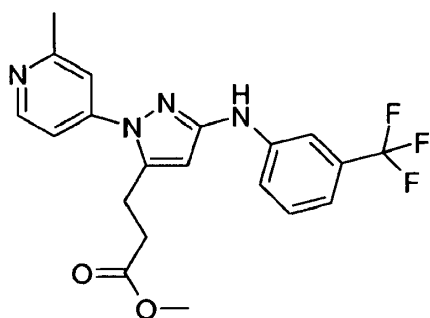
Preparación de compuesto 10



25 Una mezcla de intermedio 14 (410 mg, 0,867 mmol) y una solución 1 M de TBAF en THF se agitó durante 2 h a t.a. Se añadió una solución saturada de NH₄Cl y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica separada se secó (MgSO₄) se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 96/4). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se
30 recogió en una solución 1N de HCl y esta solución se lavó con DCM. La capa acuosa se alcalinizó y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (Extrelute®), se filtró y el disolvente se evaporó. Rendimiento: 116 mg de compuesto 10 (rendimiento 37%).

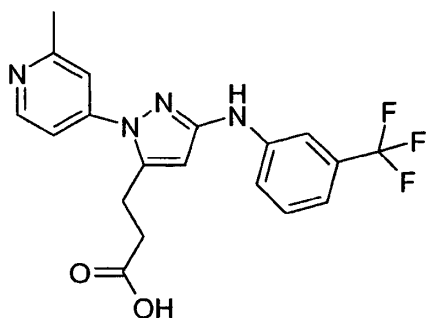
Ejemplo B4

35 a) Preparación de compuesto 11



5 Una mezcla de compuesto 32 (preparado de forma análoga al protocolo descrito en el ejemplo B2.b) (80 mg, 0,213 mmol) se disolvió en DMF (10 ml). La solución se enfrió a 0°C y se añadió PDC (95,956 mg, 0,255 mmol) y H₂SO₄ al 98% (0,05 ml). La m.r. se agitó a t.r. durante 2 h (una LCMS mostró que se formó el compuesto 12 en bruto). La mezcla se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH desde 98/2 hasta 85/15). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. El producto se convirtió en el éster metílico. Rendimiento: 119 mg de compuesto 11.

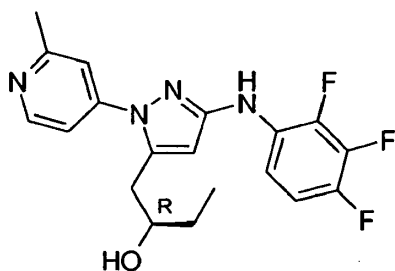
10 b) Preparación de compuesto 12



15 Una mezcla de compuesto 11 (19 mg, 0,294 mmol) se disolvió en MeOH (10 ml) y H₂O (10 ml). Se añadió LiOH (30 mg, 0,214 mmol) a la solución y la m.r. se agitó durante 1 h a t.a. La mezcla se sometió a tratamiento, produciendo 159 mg de compuesto 12.

Ejemplo B5

20 Preparación de compuesto 13



25 Una mezcla de intermedio 16 (320 mg, 0,887 mmol), 1-bromo-2,3,4-trifluorobenceno (280,86 mg, 1,331 mmol), Pd₂(dba)₃ (90 mg), BINAP (120 mg) y NaOtBu (257 mg) en THF (15 ml) se agitó durante 1 h a 110°C bajo una irradiación de microondas. Seguidamente esta mezcla se vertió en una solución saturada de NH₄Cl, se añadió EtOAc y la m.r. se agitó a t.a. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró mediante evaporación. El residuo se disolvió en THF (50 ml) y se añadió una solución 1 M de TBAF en THF (10 ml). La m.r. se agitó durante 2 h a t.a. Posteriormente, se añadió una solución saturada de NH₄Cl (75 ml). La mezcla se agitó y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró mediante evaporación. El residuo se disolvió en EtOAc y esta solución se lavó con H₂O (3 x), se secó (MgSO₄) y se concentró nuevamente mediante evaporación. El residuo se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa RP (RP Vydac Denali C18 - 10 μm, 250 g, D.I. 5 cm; fase móvil: solución al 0,25% de NH₄HCO₃ en H₂O; MeOH + CH₃CN). Las fracciones deseadas se recogieron y se sometieron a tratamiento. Rendimiento: 102 mg de compuesto 13 (rendimiento 31%; enantiómero R).

30

35

Los compuestos 1 a 124 de las Tablas 1a, 1b, 1c, 1d, 1e y 1f recogen los compuestos que se prepararon

análogamente a uno de los ejemplos anteriores. En el caso de que no se indique ninguna forma de sal, el compuesto se obtuvo en forma de una base libre. "Pr" se refiere al número de ejemplo según cuyo protocolo se sintetizó el compuesto. "Nº Comp." significa número de compuesto.

- 5 Con el fin de obtener las formas de sales de HCl, se usaron diversos procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

Tabla 1a

Nº comp.	Pr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Estereoquímica y formas de sales
14	B1.a	CH ₃	H	CH ₃	H	
15	B1.b	CH ₃	H	CH ₂ OH	H	
16	B2.b	CH ₃	H		H	
10	B3	CH ₃	H		H	Enantiómero R
17	B5	CH ₃	H		H	Enantiómero S
18	B5	CH ₃	H		2-F	Enantiómero S
13	B5	CH ₃	H		2-F	Enantiómero R
19	B5	CH ₃	H		5-F	Enantiómero R
20	B5	CH ₃	H		5-F	Enantiómero S
21	B5	CH ₃	H		6-F	Enantiómero S
22	B1.c	CH ₃	H		H	
23	B1.c	CH ₃	H		H	
24	B1.d	CH ₃	H		H	
25	B2.c	CH ₃	H		H	
26	B1.d	CH ₃	H		H	HCl
27	B1.e	CH ₃	H		H	

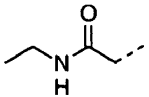
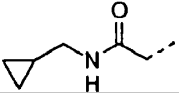
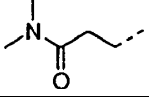
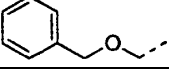
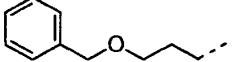
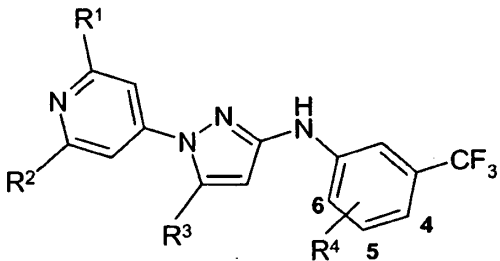

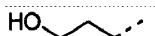
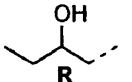
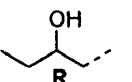
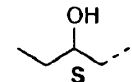
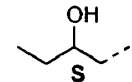
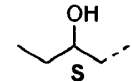
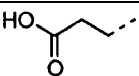
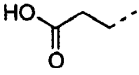
28	B1.e	CH ₃	H		H	
29	B1.e	CH ₃	H		H	
30	B2.d	CH ₃	H		H	
31	B1.a	CH ₃	H		H	
32	B1.a	CH ₃	H		H	

Tabla 1b

						
Nº Comp	Pr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Estereoquímica y formas de sales
33	B1.b	CH ₃	H	CH ₂ OH	H	
2	B1.b	CH ₃	H	CH ₂ OH	5-OCH ₃	
34	B2.b	CH ₃	H		H	
7	B2.b	CH ₃	H		5-OCH ₃	
35	B3	CH ₃	H		H	Enantiómero R
36	B5	CH ₃	H		5-OCH ₃	Enantiómero R
37	B5	CH ₃	H		H	Enantiómero S
38	B5	CH ₃	H		4-OCH ₃	Enantiómero S
39	B5	CH ₃	H		5-OCH ₃	Enantiómero S
40	B1.c	CH ₃	H	NC	H	
3	B1.c	CH ₃	H	NC	5-OCH ₃	
8	B2.c	CH ₃	H		5-OCH ₃	
12	B4.b	CH ₃	H		H	

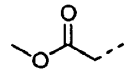
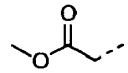
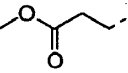
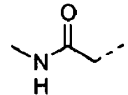
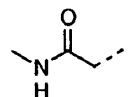
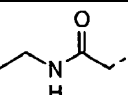
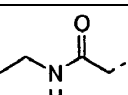
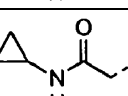
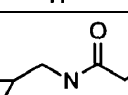
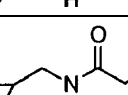
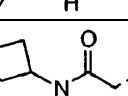
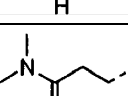
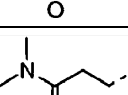
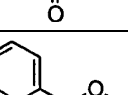
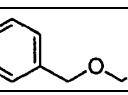
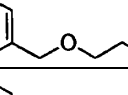
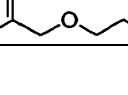
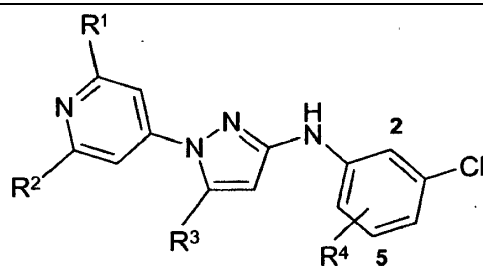
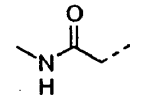
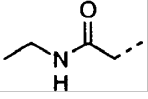
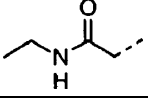
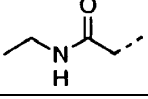
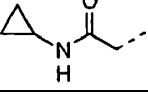
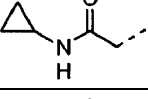
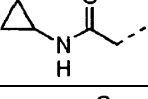
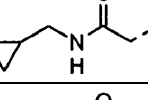
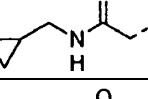
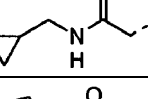
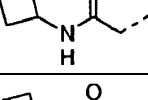
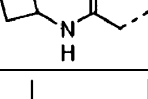
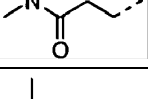
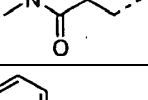
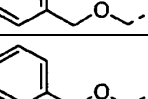
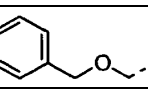

41	B1.d	CH ₃	H		H	
4	B1.d	CH ₃	H		5-OCH ₃	
11	B4.a	CH ₃	H		H	
42	B1.e	CH ₃	H		H	
43	B1.e	CH ₃	H		5-OCH ₃	
44	B1.e	CH ₃	H		H	
45	B1.e	CH ₃	H		5-OCH ₃	
46	B1.e	CH ₃	H		5-OCH ₃	
47	B1.e	CH ₃	H		H	
5	B1.e	CH ₃	H		5-OCH ₃	
48	B1.e	CH ₃	H		5-OCH ₃	
49	B2.d	CH ₃	H		H	
9	B2.d	CH ₃	H		5-OCH ₃	
50	B1.a	CH ₃	H		H	
1	B1.a	CH ₃	H		5-OCH ₃	
51	B2.a	CH ₃	H		H	
6	B2.a	CH ₃	H		5-OCH ₃	

Tabla 1c



Nº comp.	Pr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Estereoquímica y formas de sales
52	B1.b	CH ₃	H	CH ₂ OH	2-F	
53	B1.b	CH ₃	CH ₃	CH ₂ OH	2-F	
54	B1.b	CH ₃	H	CH ₂ OH	5-OCH ₃	
55	B2.b	CH ₃	H		2-F	
56	B2.b	CH ₃	H		5-OCH ₃	
57	B5	CH ₃	H		H	Enantiómero S
58	B5	CH ₃	H		2-F	Enantiómero S
59	B5	CH ₃	H		2-F	Enantiómero R
60	B5	CH ₃	H		5-F	Enantiómero R
61	B5	CH ₃	H		5-OCH ₃	Enantiómero S
62	B5	CH ₃	H		5-OCH ₃	Enantiómero R
63	B1.c	CH ₃	H		2-F	
64	B1.c	CH ₃	CH ₃		2-F	
65	B1.c	CH ₃	H		5-OCH ₃	
66	B1.d	CH ₃	H		2-F	
67	1.d	CH ₃	CH ₃		2-F	
68	B1.d	CH ₃	H		5-OCH ₃	
69	B2.c	CH ₃	H		2-F	
70	B2.c	CH ₃	H		5-OCH ₃	
71	B1.e	CH ₃	H		2-F	

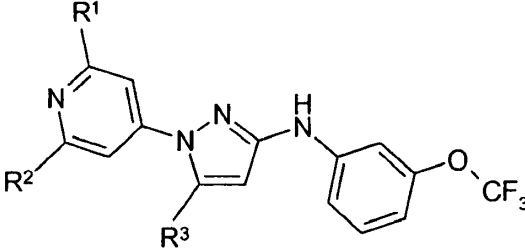
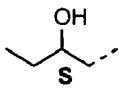


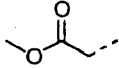
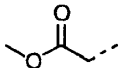
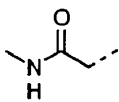
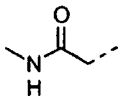
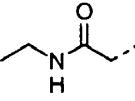
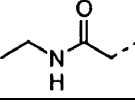
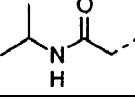
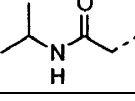
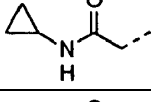
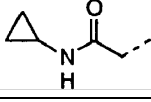
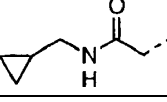
72	B1.e	CH ₃	H		5-COCH ₃	
73	B1.e	CH ₃	H		2-F	
74	B1.e	CH ₃	H		5-OCH ₃	
75	B1.e	CH ₃	CH ₃		2-F	
76	B1.e	CH ₃	H		2-F	
77	B1.e	CH ₃	H		5-OCH ₃	
78	B1.e	CH ₃	CH ₃		2-F	
79	B1.e	CH ₃	H		2-F	
80	B1.e	CH ₃	CH ₃		2-F	
81	B1.e	CH ₃	H		5-OCH ₃	
82	B1.e	CH ₃	H		2-F	
83	B1.e	CH ₃	H		5-OCH ₃	
84	B2.d	CH ₃	H		2-F	
85	B2.d	CH ₃	H		5-OCH ₃	
86	B1.a	CH ₃	H		2-F	
87	B1.a	CH ₃	CH ₃		2-F	
88	B1.a	CH ₃	H		5-OCH ₃	

89	B2.a	CH ₃	H		2-F	
90	B2.a	CH ₃	H		5-OCH ₃	

Tabla 1d

Nº Comp.	Pr.	R ¹	R ²	R ³	Estereoquímica y formas de sales	
91	B1.b	CH ₃	H	CH ₂ OH		
92	B2.b	CH ₃	H			
93	B5	CH ₃	H			Enantiómero S
94	B1.c	CH ₃	H	NC		
95	B2.c	CH ₃	H			
96	B1.d	CH ₃	H			
97	B1.e	CH ₃	H			
98	B1.e	CH ₃	H			
99	B2.d	CH ₃	H			
100	B1.e	CH ₃	H			
101	B1.e	CH ₃	H			
102	B1.e	CH ₃	H			
103	B1.a	CH ₃	H			
104	B2.a	CH ₃	H			

Tabla 1e

					
Nº comp.	Pr.	R ¹	R ²	R ³	Estereoquímica y formas de sales
105	B1.b	CH ₃	H	CH ₂ OH	
106	B5	CH ₃	H		Enantiómero S
107	B1.c	CH ₃	H		
108	B1.c	CH ₃	CH ₃		
109	B1.d	CH ₃	H		
110	B1.d	CH ₃	CH ₃		
111	B1.e	CH ₃	H		
112	B1.e	CH ₃	CH ₃		
113	B1.e	CH ₃	H		
114	B1.e	CH ₃	CH ₃		
115	B1.e	CH ₃	H		
116	B1.e	CH ₃	CH ₃		
117	B1.e	CH ₃	H		
118	B1.e	CH ₃	CH ₃		
119	B1.e	CH ₃	H		

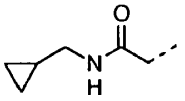
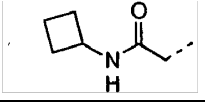
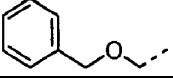
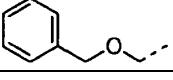
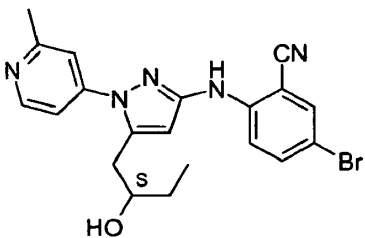
120	B1.e	CH ₃	CH ₃		
121	B1.e	CH ₃	H		
122	B1.a	CH ₃	H		
123	B1.a	CH ₃	CH ₃		

Tabla 1f

Nº Comp.	Pr.	Estructura	Estereoquímica y formas de sales
124	B5		Enantiómero S

Parte analítica

5

LCMS (cromatografía líquida/espectrometría de masas)*Procedimiento general A*

10 La medición de LC se realizó usando un sistema Acquity UPLC (Ultra Performance Liquid Chromatography) (Waters) que comprende una bomba binaria, un organizador de muestras, un calentador de la columna (ajustado a 55°C), un detector por red de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los respectivos métodos siguientes. El flujo desde la columna se dividió hacia un espectrómetro MS. El detector Ms se configuró con una fuente de ionización por electropulverización. Se adquirieron espectros de masas explorando desde 100 hasta 1000 en 0,18 segundos (s)

15 usando un tiempo de residencia de 0,02 s. El voltaje de la aguja de capilaridad era de 3,5 kV y la temperatura de la muestra se mantuvo a 140°C. Se usó N₂ como el gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Procedimiento general B

20 La medición de HPLC se realizó usando un sistema Alliance HT 2790 (Waters) que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un dispositivo automático de toma de muestras, una estufa para la columna (ajustada a 45°C, salvo que se indique otra cosa), un DAD y una columna como se especifica en los métodos respectivos siguientes. El flujo desde la columna se dividió hacia un espectrómetro MS. El detector MS se configuró

25 con una fuente de ionización por electropulverización. Se adquirieron espectros de masas explorando desde 100 hasta 1000 en 1 s usando un tiempo de residencia de 0,1 s. El voltaje de la aguja de capilaridad fue de 3 kV y la temperatura de la muestra se mantuvo a 140°C. Se usó N₂ como el gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Método LCMS 1

30 Además del procedimiento general A: se llevó a cabo una UPLC de fase inversa en una columna C18 híbrida puenteada de etilsiloxano/sílice (BEH) (1,7 µm, 2.1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (NH₄OAc 25 mM en H₂O/CH₃Cn 95/5; fase móvil B: CH₃Cn) para realizar un estado

35 gradiente desde 95% de A y 5% de B hasta 5% de A y 95% de B en 1,3 minutos (min) y se mantuvo durante 0,3 min. Se usó un volumen de inyección de 0,5 µl. El voltaje cónico fue de 10 V para el modo de ionización positiva y 20 V para el modo de ionización negativa.

Método LCMS 2

40 Además del procedimiento general A: se llevó a cabo una UPLC de fase inversa en una columna BEH C18 (1,7 µm,

2.1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal 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 realizar un estado gradiente desde 95% de A y 5% de B hasta 5% de A y 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 cónico fue de 10 V para el modo de ionización positiva y 20 V para el modo de ionización negativa.

5

Método LCMS 3

Además del procedimiento general B: se llevó a cabo una HPLC de fase inversa en una columna C18 Atlantis (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (Fase móvil A: 70% de MeOH + 30% de H₂O; fase móvil B: ácido fórmico al 0,1% en H₂O/MeOH 95/5) para realizar un estado gradiente desde 100% de B hasta 5% de B + 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 cónico fue de 10 V para el modo de ionización positiva y 20 V para el modo de ionización negativa.

10

Método LCMS 4

Además del procedimiento general B: el calentador de la columna se ajustó a 60°C. se llevó a cabo una HPLC de fase inversa en una columna Xterra MS C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (Fase móvil A: 95% de NH₄OAc 25 mM + 5% de CH₃CN; fase móvil B: CH₃CN; Fase móvil C: MeOH) para realizar un estado gradiente desde 100% de A hasta 50% de B y 50% de C en 6,5 min, hasta 100% de B en 0,5 min y se mantuvieron estas condiciones durante 1 min y se reequilibró con 100% de A durante 1,5 min. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje cónico fue de 10 V para el modo de ionización positiva y 20 V para el modo de ionización negativa.

20

Método LCMS 5

Además del procedimiento general B: el calentador de la columna se ajustó a 40°C. Se llevó a cabo una HPLC de fase inversa en una columna Xterra MS C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (Fase móvil A: 95% de NH₄OAc 25 mM + 5% de CH₃CN; fase móvil B: CH₃CN; Fase móvil C: MeOH) para realizar un estado gradiente desde 100% de A hasta 1% de A, 49% de B y 50% de C en 6,5 min, hasta 1% de A y 99% de B en 1 min y se mantuvieron estas condiciones durante 1 min y se reequilibró con 100% de A durante 1,5 min. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje cónico fue de 10 V para el modo de ionización positiva y 20 V para el modo de ionización negativa.

30

Puntos de fusión

Para un cierto número de compuestos, los puntos de fusión (p.f) se determinaron con un dispositivo DSC823e (Mettler-Toledo). Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperaturas de 30°C /min. La temperatura máxima fue de 400°C. Los valores son valores picos.

40

Los resultados de las mediciones analíticas se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: tiempo de retención (R_t) en min, pico de [M+H]⁺ (molécula protonada), método LCMS y p.f (punto de fusión en grados centígrados) (n.d. significa no determinado)

Nº Comp.	R _t	[M+H] ⁺	Método LCMS	p.f. (°C)
1	6,32	469	4	148,1
2	5,25	379	4	n.d.
3	5,44	388	4	183,8
4	5,54	421	4	n.d.
5	5,42	460	4	228,3
6	1,29	497	2	n.d.
7	0,97	407	1	n.d.
8	0,77	421	1	n.d.
9	5,42	448	4	146,4
10	6,42	359	3	164,7

Nº Comp.	R _t	[M+H] ⁺	Método LCMS	p.f. (°C)
11	1,07	405	1	n.d.
12	0,76	391	1	n.d.
13	5,68	377	5	144,4
14	5,23	301	4	169,2
15	5,82	317	3	155,3
16	4,80	345	4	n.d.
17	0,95	359	1	163,2
18	0,99	377	1	149,1
19	6,97	377	3	170,4
20	1,02	377	1	n.d.

45

Nº Comp.	R _t	[M+H] ⁺	Método LCMS	p.f. (°C)
21	0.98	377	1	166.6
22	5.33	331	4	184.2
23	n.d.	n.d.	-	n.d.
24	n.d.	n.d.	-	n.d.
25	n.d.	n.d.	-	n.d.
26	n.d.	n.d.	-	n.d.
27	4.47	358	4	252.9
28	4.66	372	4	242.4
29	4.53	398	4	230.3
30	6.17	386	3	n.d.
31	7.51	407	3	171.0
32	6.66	435	5	108.2
33	0.94	349	1	n.d.
34	1.01	377	2	n.d.
35	7.05	391	3	170.0
36	7.28	421	3	n.d.
37	1.04	391	1	169.5
38	0.99	421	1	129.0
39	1.10	421	2	129.2
40	1.02	358	1	n.d.
41	n.d.	n.d.	-	n.d.
42	0.98	390	2	
43	0.92	420	1	237.9
44	0.94	404	1	228.9
45	5.19	434	4	248.6
46	5.21	446	4	251.3
47	1.07	430	2	207.5
48	5.46	460	4	249.2
49	6.79	418	3	n.d.
50	n.d.	n.d.	-	n.d.
51	1.26	467	2	n.d.
52	0.93	333	1	n.d.
53	n.d.	n.d.	-	n.d.
54	n.d.	n.d.	-	n.d.
55	0.96	361	1	n.d.
56	0.91	373	1	n.d.
57	0.98	357	1	149.3
58	1.02	375	1	168.2
59	6.87	375	3	168.1
60	7.18	375	3	182.4
61	0.99	387	1	125.3
62	6.91	387	3	121.9
63	1.05	342	2	n.d.
64	1.06	356	1	n.d.

Nº Comp.	R _t	[M+H] ⁺	Método LCMS	p.f. (°C)
65	n.d.	n.d.	-	n.d.
66	n.d.	n.d.	-	n.d.
67	n.d.	n.d.	-	n.d.
68	n.d.	n.d.	-	n.d.
69	n.d.	n.d.	-	n.d.
70	n.d.	n.d.	-	n.d.
71	0.93	374	2	229.7
72	0.94	386	2	215.0
73	0.98	388	2	205.1
74	0.98	400	2	224.0
75	0.96	402	1	n.d.
76	0.93	400	1	192.6
77	0.99	412	2	n.d.
78	0.96	414	1	222.9
79	0.99	414	1	220.5
80	1.02	428	1	210.4
81	1.04	426	2	248.7
82	1.00	414	1	223.2
83	1.05	426	2	236.4
84	5.31	402	4	n.d.
85	1.01	414	2	n.d.
86	n.d.	n.d.	-	n.d.
87	1.27	437	1	n.d.
88	n.d.	n.d.	-	n.d.
89	1.31	451	1	n.d.
90	1.25	463	1	n.d.
91	0.94	361	1	n.d.
92	5.21	389	4	163.3
93	1.03	403	1	138.3
94	1.03	370	1	n.d.
95	4.57	403	4	n.d.
96	n.d.	n.d.	-	n.d.
97	0.91	402	1	271.2
98	0.94	416	1	239.2
99	5.36	430	4	132.0
100	1.02	428	2	248.9
101	1.10	442	2	232.3
102	1.08	442	2	237.7
103	1.23	451	1	n.d.
104	8.23	479	3	124.4
105	5.26	365	4	n.d.
106	1.05	407	1	147.3
107	5.45	374	4	180.2
108	1.10	388	2	n.d.

Nº Comp.	R _t	[M+H] ⁺	Método LCMS	p.f. (°C)
109	6.95	407	3	115.8
110	n.d.	n.d.	-	n.d.
111	6.52	406	3	231.5
112	1.02	420	2	222.0
113	6.70	420	3	210.3
114	1.05	434	2	224.2
115	6.90	434	3	228.3
116	5.53	448	4	229.1

Nº Comp.	R _t	[M+H] ⁺	Método LCMS	p.f. (°C)
117	1.04	432	2	224.6
118	1.05	446	2	230.8
119	6.95	446	3	191.7
120	1.09	460	2	199.4
121	7.02	446	3	227.7
122	6.32	455	4	139.8
123	n.d.	n.d.	-	n.d.
124	1.01	426	1	n.d.

Rotación óptica

- 5 La rotación óptica se midió usando un polarímetro Perkin Elmer 341. $[\alpha]_d^{20}$ indica la rotación óptica medida con luz a la longitud de onda de la línea D de sodio (589 nm) a una temperatura de 20°C. La longitud de la trayectoria celular es de 1 dm. Detrás del valor real se mencionan la concentración y el disolvente de la solución que se usó para medir la rotación óptica. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

10 Tabla 3

Comp, No,	$[\alpha]_d^{20}$	concentración	disolvente
19	-11,23°	0,2938 p/v %	MeOH
59	-9,69°	0,3510 p/v %	MeOH
13	-8,09°	0,3338 p/v %	MeOH
36	-7,88°	0,3682 p/v %	MeOH
62	-8,73°	0,4468 p/v %	MeOH
60	-10,64°	0,4134 p/v %	MeOH

RMN

- 15 Para un cierto número de compuestos, se registraron espectros ¹H RMN en un espectrómetro Bruker DPX-360 o en un Bruker DPX-400 con secuencias de impulsos estándar, que funcionaban a 360 MHz y 400 MHz, respectivamente, usando DMSO-d₆ (DMSO deuterado, dimetil-d₆ sulfóxido) como disolvente. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) con relación a tetrametilsilano (TMS), que se usó como patrón interno.

20 Compuesto 1: ¹H RMN (360 MHz) δ ppm 2,50 (s, 3 H) 3,83 (s, 3 H) 4,62 (s, 2 H) 4,72 (s, 2 H) 6,29 (s, 1 H) 6,67 (t, $J=1,8$ Hz, 1 H) 7,28-7,40 (m, 5 H) 7,42 (t, $J=1,8$ Hz, 1 H) 7,44-7,49 (m, 2 H) 7,54 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H) 8,49 (d, $J=5,9$ Hz, 1 H) 9,38 (s, 1 H), Compuesto 3: ¹H RMN (360 MHz) δ ppm 2,54 (s, 3 H) 3,83 (s, 3 H) 4,54 (s, 2 H) 6,23 (s, 1 H) 6,68 (s, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,42 (dd, $J=5,5, 2,2$ Hz, 1 H) 7,46 (t, $J=2,2$ Hz, 1 H) 7,48 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H) 8,55 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H) 9,39 (s, 1 H).

25 Compuesto 5: ¹H RMN (360 MHz) δ ppm 0,09-0,17 (m, 2 H) 0,36 - 0,43 (m, 2 H) 0,75-0,96 (m, 1 H) 2,51 (s, 3 H) 2,94 (t, $J=6,2$ Hz, 2 H) 3,79 (s, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 6,11 (s, 1 H) 6,65 (t, $J=1,8$ Hz, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,43 (dd, $J=5,5, 2,2$ Hz, 1 H) 7,45-7,48 (m, 2 H) 8,28 (t, $J=5,7$ Hz, 1 H) 8,49 (d, $J=5,9$ Hz, 1 H) 9,28 (s, 1 H).

30 Compuesto 7: ¹H RMN (400 MHz) δ ppm 1,73-1,82 (m, 2 H) 2,52 (s, 3 H) 2,89 (t, $J=7,7$ Hz, 2 H) 3,47 (t, $J=6,2$ Hz, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 5,99 (s, 1 H) 6,63 (t, $J=1,8$ Hz, 1 H) 7,36-7,42 (m, 2 H) 7,43-7,49 (m, 2 H) 8,49 (d, $J=5,9$ Hz, 1 H) 9,21 (s, 1 H).

35 Compuesto 9: ¹H RMN (360 MHz) δ ppm 2,53 (s, 3 H) 2,73 (t, $J=7,1$ Hz, 2 H) 2,82 (s, 3 H) 2,99 (s, 3 H) 3,05 (t, $J=7,1$ Hz, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 6,00 (s, 1 H) 6,64 (t, $J=1,8$ Hz, 1 H) 7,37 (t, $J=1,8$ Hz, 1 H) 7,42 (dd, $J=5,5, 2,2$ Hz, 1 H) 7,45 (t, $J=1,8$ Hz, 1 H) 7,49 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H) 8,52 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H) 9,24 (s, 1 H).

Compuesto 10: ¹H RMN (400 MHz) δ ppm 0,86 (t, $J=7,5$ Hz, 3 H) 1,27-1,52 (m, 2 H) 2,53 (s, 3 H) 2,75-2,98 (m, 2 H) 3,57-3,71 (m, 1 H) 4,78 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H) 6,04 (s, 1 H) 7,09-7,20 (m, 1 H) 7,21-7,35 (m, 1 H) 7,43 (dd, $J=5,5, 1,8$ Hz, 1 H) 7,48 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H) 7,61 (ddd, $J=13,9, 7,1, 2,7$ Hz, 1 H) 8,50 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H) 9,01 (s, 1 H).

Compuesto 13: ^1H RMN (360 MHz) δ ppm 0,86 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H) 1,27-1,52 (m, 2 H) 2,53 (s, 3 H) 2,73-2,97 (m, 2 H) 3,53-3,68 (m, 1 H) 4,81 (d, $J=5,9$ Hz, 1 H) 6,18 (s, 1 H) 7,12-7,30 (m, 1 H) 7,44 (dd, $J=5,7, 1,6$ Hz, 1 H) 7,49 (d, $J=1,6$ Hz, 1 H) 7,97-8,15 (m, 1 H) 8,49 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H) 8,81 (s, 1 H).

5

D. Ejemplos farmacológicos

Ejemplo D.1: formación de imágenes de flujo de Ca^{2+} (FDSS)

10 *Materiales*

a) Tampón del ensayo

15 solución salina tamponada de Hans (HBSS, Invitrogen, Bélgica), complementada con HEPES 10 mM (Invitrogen, Bélgica), CaCl_2 hasta una concentración final de 5 mM, albumina de suero bovino al 0,1% (Sigma-Aldrich NV, Bélgica).

b) Colorante sensible a calcio - fluo-4AM

20 Se disolvió fluo-4AM (Molecular Probes, USA) en DMSO que contenía ácido plurónico al 10% (molécula Probes, USA) para proporcionar una solución madre que se diluyó en tampón del ensayo complementado con probenecid (Sigma-Aldrich NV, Bélgica) para proporcionar una concentración final de 2 M.

c) Placa de 384 pocillos

25 Placas negras-transparentes con placas negras de 384 pocillos, pre-revestidas con PDL (Coming, Incorporated, USA)

d) Medición del flujo de calcio

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

Método

35 Se hicieron crecer monocapas de células que expresan $\alpha 7$ -wt nAChR en placas de múltiples pocillos en particular placas de 384 pocillos de fondo redondo transparentes, de lados negros, revestidas con poli-D-lisina durante 24 horas antes de introducir un indicador de calcio fluorescente, en una realización particular introduciendo fluo-4AM durante hasta 120 minutos.

40 La actividad del PAM se detectó en tiempo real aplicando los compuestos que van a ser ensayados a las células cargadas de contenido junto con un agonista de receptor nicotínico $\alpha 7$ durante la verificación constante de la fluorescencia celular en un FDSS. Los compuestos que proporcionaron respuestas fluorescentes picos mayores que la respuesta debida al agonista solo se consideraron que eran $\alpha 7$ nAChR PAM's. En una realización particular, el agonista de receptor nicotínico $\alpha 7$ era colina, en una realización más particular, colina aplicada a una concentración sub-máxima de 100 μM . En un ajuste adicional de la presente invención, los compuestos que iban a ser ensayados fueron aplicados antes del agonista de receptor nicotínico $\alpha 7$, en una realización particular hasta 10 minutos antes del agonista.

50 Se calculó una respuesta testigo a colina en cada placa a partir de la diferencia de pico en la fluorescencia en pocillos que recibían colina o tampón del ensayo solo. Los compuestos de la presente invención fueron ensayados a un intervalo de concentraciones de 0,01 μM a 30 μM . Los compuestos se consideró que tenían una actividad interesante cuando potenciaron la señal de colina al menos en 200% cuando fueron ensayados a una concentración de 30 μM (la eficacia de colina 100 μM se definió como 100% en ausencia de un PAM). Se determinó una EC_{50} (o pEC_{50}) como una concentración referida a la mitad del efecto máximo, cuando se obtuvo una curva sigmoidal clara con una plataforma superior. La EC_{50} (o pEC_{50}) se definió como inferior a la concentración máxima en el caso de que la actividad del compuesto no alcanzara una plataforma superior a la concentración máxima (indicada en la Tabla 4 como "<5").

60 Los compuestos tienen también un efecto potenciador sobre la respuesta a colina cuando es medida mediante electrofisiología de pinza de parche en células completas, en células GH4C1 que sobre-expresan establemente el receptor $\alpha 7$ de tipo salvaje humano.

Ejemplo D.2: Registro de corriente con pinzas de parche

65

El registro con pinzas de parche de células de mamíferos ha proporcionado un medio potente para valorar la función de proteínas unidas a membrana a través de las subunidades de canales de iones cerrados a ligandos. La activación de estas proteínas mediante ligandos endógenos o exógenos provoca la apertura de un poro asociado al receptor a través de los cuales los iones hacen fluir hacia abajo su gradiente electroquímico. En el caso de la línea celular recombinante GH4C1 que expresa $\alpha 7$ -wt nAChR, la permeabilidad preferencial por calcio de este receptor significa que el calcio fluye en las células tras una activación mediante ACh, colina y otros ligandos nicotínicos, dando lugar a una corriente de calcio. Como este receptor se desensibiliza rápidamente en presencia de agonista, es importante usar un sistema de aplicación que sea capaz de un desplazamiento muy rápido de las soluciones (< 100 ms) para evitar la desensibilización parcial o completa de las respuestas del receptor coincidentes con el momento de aplicación del agonista. Consecuentemente, una segunda técnica conveniente para valorar la mejora de la eficacia nicotínica es el registro con pinzas de parche de células GH4C1 que expresan $\alpha 7$ -wt nAChR con un sistema de aplicación rápida.

Materiales

a) Tampones del ensayo

La solución del registro externa consistía en NaCl 152 mM, KCl 5 mM, MgCl₂ 1 mM, calcio, 1 mM, HEPES 10 mM, pH 7,3. La solución de registro interno consistía en CsCl 140 mM, HEPES 10 mM, EGTA 10 mM, MgCl₂ 1 mM; pH 7,3.

b) El registro con pinzas de parche se llevó a cabo usando un amplificador de pinzas de parche (Multiclamp 700A, Axon Instruments, CA, USA). Las células GH4C1 que expresan $\alpha 7$ -wt nAChR fueron aplicadas con pinzas de parche en la configuración de células completas (Hamill et al, 1981) con un electrodo de vidrio de borosilicato de una resistencia punta de 1,5-3 M Ω cuando se rellena con la solución de registro interna. Los registros se hicieron sobre células con una resistencia de membrana > 500 M Ω y, más preferentemente, 1 G Ω y resistencias de series < 15 M Ω con al menos un 60% de compensación de resistencia de series. El potencial de membrana se ajustó con pinzas a -70 mV.

c) Agonistas

ACh, colina, fueron adquiridos de la entidad Sigma-Aldrich NV, Bélgica.

d) Aplicación del compuesto

Se usó un sistema de microfluidos DF-16 Dynflow de 16 canales (Celletricon, Suecia) para un rápido desplazamiento de las soluciones (tiempo de resolución del desplazamiento < 100 ms) para aplicar testigo, agonista y compuestos de PAM a las células GH 4C1 que expresan GH4C1.

Método

Se dispusieron en placas células GH4C1 que expresan $\alpha 7$ -wt nAChR en solución de registro externa en la cámara de perfusión Dynaflo y se dejaron sedimentar durante hasta 20 minutos. Las células individuales fueron ajustadas con pinzas a células completas y se elevaron ligeramente desde el fondo de la cámara con la pipeta de pinzas en una corriente de perfusión de flujo continuo (12 μ l/min) de solución de registro externa. La actividad del PAM se detectó en tiempo real aplicando previamente los compuestos que iban a ser ensayados a las células cargadas con contenido seguido de un agonista de receptor nicotínico $\alpha 7$ durante la verificación constante de la corriente de membrana celular. Los compuestos que proporcionaban respuestas de corrientes mayores que la respuesta debida al agonista solo, se consideró que eran PAM $\alpha 7$ nAChR PAM's. En una realización particular, el agonista del receptor nicotínico $\alpha 7$ fue activado mediante un agonista nicotínico no selectivo en una realización más particular el agonista era colina y en una realización incluso más particular colina aplicada a una concentración sub-máxima de 1 mM. En un ajuste adicional de la presente invención, los compuestos que iban a ser ensayados fueron aplicados antes del agonista de receptor nicotínico $\alpha 7$, en una realización más particular hasta 30 segundos antes del agonista e incluso más particularmente 5 segundos antes del agonista. Se calculó una respuesta testigo a partir del área bajo la curva de la corriente provocada en cada célula para una aplicación de colina sub-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 de iones totales a través del canal. Los aumentos en la eficacia de agonista provocados por un modulador alostérico positivo fueron calculados como una potenciación porcentual de "área bajo la curva" (AUC) de la respuesta del agonista. Una potenciación mayor que la AUC testigo provocada por los compuestos de la invención indica que se espera que tengan una actividad terapéutica útil. Los valores (potencias) de EC₅₀, el efecto máximo (% de eficacia) y las pendientes de Hill fueron estimados ajustando los datos a la ecuación logística usando un programa GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA).

Tabla 4: Potencia pEC₅₀) y % de eficacia para un cierto número de compuestos

Los valores de pEC₅₀ y % de eficacia son los del ensayo de Ca²⁺, como se describe en el apartado D. 1.

El tipo de PAM es obtenido a partir del registro de corriente con pinzas de parche, como se describió con anterioridad.

Nº Comp.	pEC50	% Eficacia	tipo de PAM
14	5.47	1972	n.d.
31	5.94	2728	0
15	5.55	1007	n.d.
10	6.08	1479	2
35	6.16	1858	2
22	5.72	963	0
23	n.d.	n.d.	n.d.
37	5.64	3107	2
26	n.d.	n.d.	n.d.
27	n.d.	1419	n.d.

Nº Comp.	pEC50	% Eficacia	tipo de PAM
		@30µM	
24	n.d.	n.d.	n.d.
17	5.78	879.5	2
28	5.60	1377	2
29	6.16	1279	2
32	5.99	1551	n.d.
93	5.77	2213	2
39	6.03	2913	4
18	5.62	2582	1
106	5.74	1765	2

Nº Comp.	pEC50	% Eficacia	tipo de PAM
38	5.88	1808	2
57	5.65	1987	2
61	6.10	2630	2
124	5.78	1711	2
21	5.46	2056	2
58	5.60	2644	1
104	6.25	2531	n.d.
16	n.d.	n.d.	n.d.
25	n.d.	n.d.	n.d.
86	n.d.	n.d.	n.d.
52	n.d.	n.d.	n.d.
63	5.41	433.5	n.d.
30	6.01	2872	4
49	6.53	3850	4
7	5.54	2335	n.d.
66	n.d.	n.d.	n.d.
51	n.d.	n.d.	n.d.
6	n.d.	n.d.	n.d.
71	5.65	1986	2
73	5.90	2910	3
92	5.63	2239	2
79	6.52	2767	4
103	n.d.	n.d.	n.d.
40	5.36	2895	n.d.
50	n.d.	n.d.	n.d.
33	n.d.	n.d.	n.d.
9	6.77	2873	4
84	6.18	3956	4
8	n.d.	n.d.	n.d.
41	n.d.	n.d.	n.d.
42	5.73	4002	4
44	6.22	3917	2
47	6.66	3420	4
1	5.84	2336	n.d.
99	6.31	2871	4
76	5.96	2955	3
82	6.31	2962	2
95	n.d.	n.d.	n.d.
91	n.d.	n.d.	n.d.
94	n.d.	n.d.	n.d.
96	n.d.	n.d.	n.d.
101	6.22	4119	2
34	n.d.	n.d.	n.d.

Nº Comp.	pEC50	% Eficacia	tipo de PAM
11	n.d.	n.d.	n.d.
12	n.d.	n.d.	n.d.
2	n.d.	n.d.	n.d.
3	5.71	930	n.d.
98	5.92	2011	2
85	6.53	1964	4
4	n.d.	n.d.	n.d.
43	6.25	1594	4
89	n.d.	n.d.	n.d.
55	n.d.	n.d.	n.d.
69	n.d.	n.d.	n.d.
88	n.d.	n.d.	n.d.
54	n.d.	n.d.	n.d.
65	n.d.	n.d.	n.d.
68	n.d.	n.d.	n.d.
45	6.70	2636	4
72	5.74	2466	3
74	6.11	2690	4
81	6.83	2357	0
77	6.22	2615	4
83	6.84	2584	4
5	7.12	1497	4
48	7.10	2102	4
122	6.43	2030	n.d.
46	6.63	2214	4
90	n.d.	n.d.	n.d.
56	n.d.	n.d.	n.d.
70	n.d.	n.d.	n.d.
100	5.90	1758	2
102	6.62	2003	2
97	5.60	1351	n.d.
107	5.55	1646	n.d.
109	5.70	2497	n.d.
105	n.d.	n.d.	n.d.
111	5.64	822	2
119	6.49	2120	2
117	5.92	2279	3
113	5.94	2304	3
121	6.38	2154	2
87	n.d.	n.d.	n.d.
53	n.d.	n.d.	n.d.
64	n.d.	n.d.	n.d.
67	n.d.	n.d.	n.d.

Nº Comp.	pEC50	% Eficacia	tipo de PAM
80	7.02	2517	2
75	6.43	1749	2
78	6.39	3420	2
115	6.41	1817	1
123	n.d.	n.d.	n.d.
108	n.d.	n.d.	n.d.
110	n.d.	n.d.	n.d.
112	5.89	1782	2
114	6.51	1729	2
120	6.85	2108	2
118	6.49	1673	2

Nº Comp.	pEC50	% Eficacia	tipo de PAM
116	6.61	2312	2
20	6.07	1243	2
19	6.51	705	n.d.
59	6.16	1375	n.d.
13	6.50	1087	n.d.
36	6.79	1284	2
62	6.37	1068	n.d.
60	6.62	1252	n.d.

Ejemplos de composiciones

5 "Ingrediente activo" (i.a.) como se usa en todos estos ejemplos se refiere a un compuesto de fórmula (I), que incluye cualquier forma estereoquímicamente isómera del mismo, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en particular uno cualquiera de los compuestos ilustrados.

Ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención con como sigue:

10

1. Comprimidos

Ingrediente activo	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

15

2. Suspensión

Se prepara una suspensión acuosa para administración oral de forma que cada mililitro contenga 1 a 5 mg de ingrediente activo, 50 mg de carboximetil-celulosa de sodio, 1 mg de benzoato de sodio, 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 ml.

20

3. Preparación inyectable

Se prepara una composición parenteral agitando 1,5% (peso/volumen) de ingrediente activo en solución al 0,9% de NaCl o en propilenglicol al 10% en volumen en agua.

25

4. Ungüento

Ingrediente activo	5 a 1000 mg
Alcohol estearílico	3 g
Lanolina	5 g
Petróleo blanco	15 g
Agua	hasta 100 g

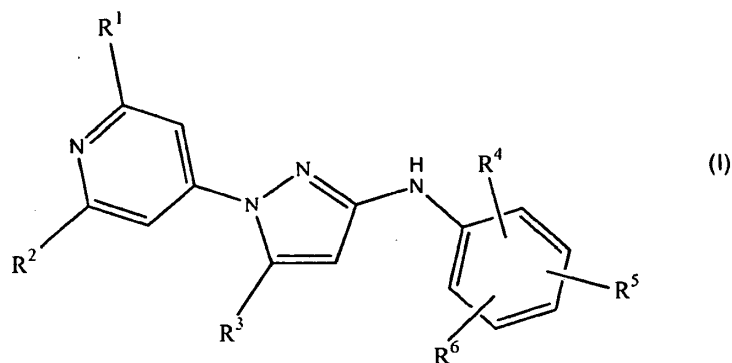
En este ejemplo, el ingrediente activo puede ser sustituido con la misma cantidad de cualquiera de los compuestos

según la presente invención, en particular, la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ilustrados.

Las variaciones razonables no se debe considerar que salen del alcance de la invención. Será obvio que la invención así descrita se puede variar de muchas formas por parte de los expertos en la técnica.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula (I)



5

o una forma estereoquímicamente isómera del mismo, en la cual:

R^1 y R^2 representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

10

R^3 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-6} , benciloxi, $R^x R^y N-C(=O)-$ y $R^z O-C(=O)-$;

15

R^x y R^y representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} o (cicloalquilo C_{3-6})-alquilo C_{1-4} ;

R^z representa hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

20

R^4 , R^5 y R^6 representan cada uno independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi o metoxi; o

R^4 y R^5 cuando están unidos a 2 átomos de carbono vecinales forman conjuntamente un radical bivalente de fórmula $-O-CF_2-O-$; o

25

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

2. El compuesto según la reivindicación 1 o una forma estereoisómera del mismo, en el cual:

R^1 y R^2 representan cada uno independientemente hidrógeno o metilo;

30

R^3 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, ciano, metoxi, benciloxi, $R^x R^y N-C(=O)-$ y $R^z O-C(=O)-$;

35

R^x y R^y representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} o (cicloalquilo C_{3-6})-alquilo C_{1-4} ;

R^z representa hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

40

R^4 , R^5 y R^6 representan cada uno independientemente hidrógeno, halo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi o metoxi; o

R^4 y R^5 , cuando están unidos a 2 átomos de carbono vecinales, forman conjuntamente un radical bivalente de fórmula $-O-CF_2-O-$; o

45

una sal por adición farmacéuticamente aceptables o un hidrato o un solvato del mismo.

3. El compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el cual:

R^4 , R^5 y R^6 representan cada uno independientemente halo, alquilo C_{1-6} , ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi o metoxi; o

50

R^4 y R^5 cuando están unidos a 2 átomos de carbono vecinales forman conjuntamente un radical bivalente de fórmula $-O-CF_2-O-$.

4. El compuesto según la reivindicación 1 o una forma estereoisómera del mismo, en el cual:

R¹ y R² representan cada uno independientemente hidrógeno o metilo;

5 R³ es metilo; hidroximetilo; hidroxipropilo; (2R)-2-hidroxibutilo; (2S)-2-hidroxibutilo; metoximetilo; cianometilo; carboximetilo; carboxietilo; 2-metoxi-2-oxoetilo; 3-metoxi-3-oxopropilo; 2-metilamino-2-oxoetilo; 2-etilamino-2-oxoetilo; 2-[(ciclopropilmetil)amino]-2-oxoetilo; 2-(ciclopropilamino)-2-oxoetilo; 2-(ciclobutilamino)-2-oxoetilo; 3-(dimetilamino)-3-oxopropilo; benciloximetilo; benciloxipropilo; o 2-[(1-metiletil)amino]-2-oxoetilo;

10 R⁴, R⁵ y R⁶ representan cada uno independientemente hidrógeno, cloro, flúor, bromo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi o metoxi, o

R⁴ y R⁵, cuando están unidos a 2 átomos de carbono vecinales, forman conjuntamente un radical bivalente de fórmula -O-CF₂-O-; o

15 una sal por adición, un hidrato o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto según la reivindicación 1 o una forma estereoisómera del mismo, en el que al menos uno de R⁴, R⁵ o R⁶ es distinto de hidrógeno.

20 6. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y como ingrediente activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-5.

25 7. Un procedimiento para preparar una composición según la reivindicación 6, caracterizado porque un vehículo farmacéuticamente aceptable se mezcla íntimamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-6.

8. Un producto, que comprende:

30 (a) un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, y

35 (b) un agonista de receptor nicotínico $\alpha 7$ seleccionado entre monohidrocloruro de éster 4-bromofenílico de ácido 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxílico (SSR180711A); (-)-espiro[1-azabicyclo[2.2.2]octano-3,5'-oxazolidina]-2'-ona; (+)-N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzo[b]furan-2-carboxamida; dihidrocloruro de 3-[(2,4-dimetoxi)bencilideno]-anabaseina (GTS-21); [hidrocloruro de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-clorobenzamida] PNU-282987; nicotina; vareniclina; A-582941; AR-R17779; TC-1698; PHA-709829; tropisetron; WAY-317538; MEM3454; EVP-6124; TC-5619; MEM-63908 y AZD-0328;

40 en forma de una preparación combinada para un uso simultáneo, separado o secuencial en la prevención o tratamiento de trastornos psicóticos, trastornos de impedimento intelectual o enfermedades inflamatorias.

9. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, para ser usado como una medicina.

45 10. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, para ser usado en el tratamiento o profilaxis de trastornos psicóticos, trastornos de impedimentos intelectuales o enfermedades inflamatorias.

11. El compuesto según la reivindicación 10, en que el compuesto es para ser usado en el tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer o demencia.