

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 501 946**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.04.2007 E 07728289 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.07.2014 EP 2010516**

54 Título: **1,2,4-Triazoles trisustituídos**

30 Prioridad:

19.04.2006 EP 06112754

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

02.10.2014

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:

**THURING, JOHANNES WILHELMUS JOHN F.;
MACDONALD, GREGOR JAMES;
LESAGE, ANNE SIMONE JOSEPHINE;
ZHUANG, WEI;
DE BRUYN, MARCEL FRANS LEOPOLD;
VAN DEN KEYBUS, FRANS ALFONS MARIA;
VAN ROOSBROECK, YVES EMIEL MARIA;
DINKLO, THEODORUS y
DUFFY, JAMES EDWARD STEWART**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 501 946 T3

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

DESCRIPCIÓN

1,2,4-Triazoles trisustituidos

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

10

Técnica anterior antecedente

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

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

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

Antecedentes de la invención

25

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

30

35

Se ha desarrollado un modelo de estado de transición alostérico del nAChR que implica a *ess* mediante el cual los receptores se vuelven insensibles al agonista. Diferentes ligandos de nAChR pueden estabilizar el estado conformacional de un receptor al que se unen preferentemente. Por ejemplo, los agonistas ACh y (-)-nicotina estabilizan respectivamente los estados activo y desensibilizado. Se han implicado cambios de la actividad de receptores nicotínicos en varias enfermedades. Algunas de ellas, por ejemplo la miastenia grave y la epilepsia nocturna del lóbulo frontal autosómica dominante (ENLFAD) están asociadas con reducciones en la actividad de transmisión nicotínica debido o bien a una disminución en el número de receptores o bien a un aumento de la desensibilización.

40

45

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

50

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

55

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

60

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

65

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

Descripción de la invención

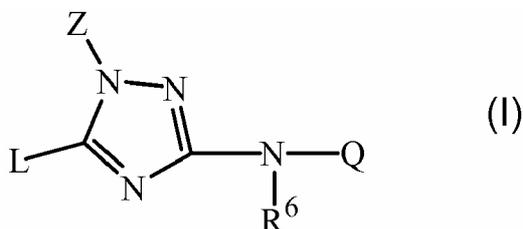
5 Se ha encontrado sorprendentemente que determinados compuestos novedosos pueden aumentar la eficacia de agonistas en receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR). Es probable que los compuestos que tienen este tipo de acción (denominados a continuación en el presente documento "moduladores alostéricos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

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

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

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

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



incluyendo todas las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo, en la que:

35 Z es alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, ciano, (alquil C_{1-6})-O-, $R^1R^2N-C(=O)-$, $R^7-O-C(=O)-NR^8-$, $R^{10}-O-C(=O)-$, $R^3-C(=O)-NR^4-$, HO-N-C(=NH)-, halo, oxo, polihaloalquilo C_{1-6} y Het;

40 Q es fenilo, piridinilo, benzodioxolilo, en el que cada radical está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})-O-, polihaloalquilo C_{1-6} , polihalo(alquil C_{1-6})-O-, y mono- o di(alquil C_{1-6})amino;

45 L es piridinilo, benzodioxolilo, indolinilo, quinolinilo, 2,3-dihidropirrolpiridinilo, furopiridinilo, benzodioxanilo, dihidrofuropiridinilo, 7-azaindolinilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazinilo; en el que cada radical está opcionalmente sustituido con uno o dos o más sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})-O-, polihaloalquilo C_{1-6} , HO-alquilo C_{1-6} -, polihalo(alquil C_{1-6})-O-, amino-alquilo C_{1-6} -, mono- o di(alquil C_{1-6})-amino, $R^{15}R^{16}N-C(=O)-$, morfolinilo, $CH_3O-(alquil C_{1-6})-NH-$, HO-(alquil $C_{1-6})-NH-$, benciloxilo, cicloalquilo C_{3-6} , (cicloalquil $C_{3-6})-NH-$, (cicloalquil $C_{3-6})-(alquil C_{1-6})-NH-$, polihalo(alquil $C_{1-6})-(=O)-NR^{14}$ -, (alquil $C_{1-6})-C(=O)-$ y (alquil $C_{1-6})-O-(alquil C_{1-6})-$;

50 R^1 y R^2 representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , (alquil C_{1-4})-O-alquilo C_{1-6} , Het², HO-alquilo C_{1-6} , polihaloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} sustituido con alquilo C_{1-4} , (cicloalquil $C_{3-6})$ -alquilo C_{1-6} , dimetilamino-alquilo C_{1-4} o 2-hidroxociclopentan-1-ilo;

55 o R^1 y R^2 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un radical heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, y morfolinilo;

R^3 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , o Het³;

R⁴ y R⁸ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

5 R⁶ representa hidrógeno, o cuando Q representa fenilo, R⁶ también puede ser un alcanodiilo C₂₋₆ unido a dicho anillo de fenilo para formar junto con el nitrógeno al que está unido y dicho anillo de fenilo, indolinilo sustituido con trifluorometilo;

R⁷ y R¹⁰ representan cada uno independientemente alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆;

10 R¹¹ y R¹⁴ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹⁵ y R¹⁶ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

15 o R¹⁵ y R¹⁶ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar pirrolidinilo;

Het y Het¹ representan cada uno independientemente oxazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;

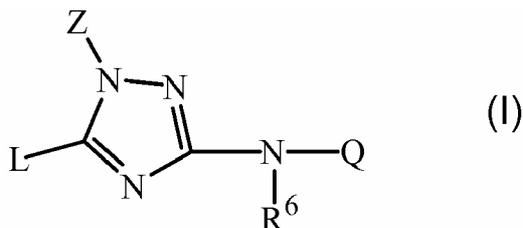
Het² representa tetrahidrofurano;

20 Het³ representa oxazolilo;

un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, un solvato o una amina cuaternaria del mismo.

Más particularmente un compuesto según la presente invención es un compuesto según la fórmula

25



incluyendo todas las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo, en la que:

30 Z es alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, R¹R²N-C(=O)-, R³-C(=O)-NR⁴-;

Q es fenilo, piridinilo, o benzodioxolilo; en el que cada radical está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-O-, polihaloalquilo C₁₋₆, polihalo(alquil C₁₋₆)-O-, y mono- o di(alquil C₁₋₆)amino;

35

L es piridinilo, benzodioxolilo, indolinilo, 2,3-dihidropirrolpiridinilo, furopiridinilo, benzodioxanilo, dihidrofuropiridinilo, 7-azaindolinilo, o 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazinilo; en el que cada radical está opcionalmente sustituido con uno o dos o más sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-O-, HO-alquilo C₁₋₆-, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, cicloalquilo C₃₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)-NH-, (cicloalquil C₃₋₆)-(alquil C₁₋₆)-NH-, y (alquil C₁₋₆)-O-(alquil C₁₋₆)-;

40

R¹ y R² representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o cicloalquilo C₃₋₆;

R³ representa alquilo C₁₋₆;

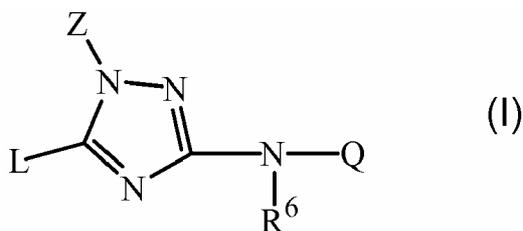
45

R⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁶ representa hidrógeno;

50 un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, un solvato o una amina cuaternaria del mismo.

Un compuesto todavía más particular según la presente invención es un compuesto según la fórmula (I)



incluyendo todas las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo, en la que:

5 Z es hidroxialquilo C₂₋₃, o R¹R²N-C(=O)-alquilo C₁₋₃;

Q es fenilo, o piridinilo; en el que cada radical está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-O-, polihaloalquilo C₁₋₆, polihalo(alquil C₁₋₆)-O-, y mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, o 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-ilo;

10 L es piridinilo, indolinilo, 2,3-dihidropirrolpiridinilo, benzodioxanilo, dihidrofuropiridinilo, 7-azaindolinilo, o 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazinilo; en el que cada radical está opcionalmente sustituido con uno o dos o más sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo que consiste en fluoro, cloro, alquilo C₁₋₂, (alquil C₁₋₂)-O-, mono- o di(alquil C₁₋₂)amino, ciclopropilo, ciclopropil-NH-, ciclopropilmetil-NH-, y metil-O-metil-;

15 R¹ y R² representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₂, o cicloalquilo C₃₋₅;

R⁶ representa hidrógeno;

20 un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, un solvato o una amina cuaternaria del mismo.

Según una realización particular de la invención, Z se selecciona del grupo de hidroxietilo; 2-hidroxiopropilo; isopropilmetil-NH-C(=O)-; metil-NH-C(=O)-metilo; etil-NH-C(=O)-metilo; dimetilamino-C(=O)-etil-; pirrolidinil-C(=O)-etil-; isopropilamino-C(=O)-metil-; e isoxazolcarboxamida-.

25 Según otra realización particular de la invención, Q es 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-ilo.

30 Según otra realización particular de la invención, L se selecciona de piridinilo, o 1,4-benzodioxanilo; en el que dicho L está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes metilo o etilamino. En particular L se selecciona de 1,4-benzodioxanilo y piridinilo; todos los radicales anteriormente mencionados, más particularmente 4-piridinilo, están sustituidos con un sustituyente metilo o uno etilamino.

Compuestos a modo de ejemplo según la presente invención son

35 - (S)-5-[2-(etilamino)-4-piridinil]- α -metil-3-[(3,4,5-trifluorofenil)amino]-1H-1,2,4-triazol-1-etanol,

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

40 - 3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)amino]-N-etil-5-(2-metil-4-piridinil)-1H-1,2,4-triazol-1-acetamida,

- 3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)amino]-N,N-dimetil-5-(2-metil-4-piridinil)-1H-1,2,4-triazol-1-propanamida,

- N-(ciclopropilmetil)-3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)amino]-5-(2-metil-4-piridinil)-1H-1,2,4-triazol-1-acetamida,

45 incluyendo todas las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, un solvato o una amina cuaternaria de los mismos.

Otros compuestos a modo de ejemplo según la presente invención son

50 - 5-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-N-metil-3-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-1H-1,2,4-triazol-1-acetamida,

- 5-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-N-(1-metiletil)-3-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-1H-1,2,4-triazol-1-acetamida,

55 - 5-(4-piridinil)-3-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-1H-1,2,4-triazol-1-etanol,

- 5-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-1H-1,2,4-triazol-1-etanol,

- 5-(2-cloro-4-piridinil)-3-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-1H-1,2,4-triazol-1-etanol,

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

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

- 5 incluyendo todas las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos, un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, un solvato o una amina cuaternaria de los mismos.

10 Tal como se usa anteriormente en el presente documento o a continuación en el presente documento, alquilo C₁₋₄ como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen desde 1 hasta 4 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo; alquilo C₁₋₆ como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen desde 1 hasta 6 átomos de carbono tales como los grupos definidos para alquilo C₁₋₄ y pentilo, hexilo, 2-metilbutilo y similares; cicloalquilo C₃₋₆ es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

15 El radical L o Q tal como se describió anteriormente para los compuestos según la fórmula (I) puede estar unido al resto de la molécula según la fórmula (I) a través de cualquier carbono o heteroátomo de anillo según sea apropiado. Por ejemplo, cuando L es piridinilo, puede ser 2-piridinilo, 3-piridinilo o 4-piridinilo. Las líneas dibujadas que entran en sistemas de anillos indican que el enlace puede estar unido a cualquier átomo de anillo adecuado. Cuando el sistema de anillos es un sistema de anillos bicíclico, el enlace puede estar unido a cualquier átomo de anillo
20 adecuado de cualquiera de los dos anillos.

Tal como se usa anteriormente en el presente documento, el término (=O) forma un resto carbonilo cuando se une a un átomo de carbono, un resto sulfóxido cuando se une a un átomo de azufre y un resto sulfonilo cuando dos de dichos términos se unen a un átomo de azufre.

25 El término halo es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo. Tal como se usa en lo anterior y a continuación en el presente documento, polihaloalquilo C₁₋₆ como grupo o parte de un grupo se define como alquilo C₁₋₆ mono- o polisustituido con halo, por ejemplo metilo con uno o más átomos de flúor, por ejemplo, difluorometilo o trifluorometilo, 1,1-difluoro-etilo y similares. En caso de que más de un átomo de halógeno esté unido a un grupo alquilo dentro de la definición de polihaloalquilo C₁₋₄ o polihaloalquilo C₁₋₆, pueden ser iguales o diferentes.

30 Se pretende que los heterociclos mencionados en las definiciones anteriores y a continuación en el presente documento incluyan todas las formas isoméricas posibles de los mismos, por ejemplo pirrolilo también incluye 2H-pirrolilo; triazolilo incluye 1,2,4-triazolilo y 1,3,4-triazolilo; oxadiazolilo incluye 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo; tiadiazolilo incluye 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo y 1,3,4-tiadiazolilo; piranilo incluye 2H-piranilo y 4H-piranilo; benzodioxanilo incluye 1,4 y 1,3-benzodioxanilo; tetrahydroquinolinilo incluye 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo y 5,6,7,8-tetrahydroquinolinilo.

40 Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

Se apreciará que algunos de los compuestos según la fórmula (I) y sus N-óxidos, sales de adición, solvatos, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos pueden contener uno o más centros de quiralidad y existir como formas estereoquímicamente isoméricas.

45 La expresión "formas estereoquímicamente isoméricas" tal como se usa anteriormente o a continuación en el presente documento define todas las posibles formas estereoisoméricas que pueden presentar los compuestos según la fórmula (I) y sus N-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias o derivados fisiológicamente funcionales. A menos que se mencione o se indique lo contrario, la designación química de compuestos indica la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica así como cada una de las formas isoméricas individuales según la
50 fórmula (I) y sus N-óxidos, sales, solvatos, aminas cuaternarias sustancialmente libres, es decir asociados con menos del 10%, preferiblemente menos del 5%, en particular menos del 2% y lo más preferiblemente menos del 1% de los demás isómeros. Evidentemente, se pretende que las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos según la fórmula (I) queden abarcadas dentro del alcance de esta invención.

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

Se pretende que las sales de adición de ácidos y de bases farmacéuticamente aceptables tal como se mencionó anteriormente o se menciona a continuación en el presente documento comprendan las formas de sal de adición de ácido y de base no tóxicas, terapéuticamente activas, que pueden formar los compuestos según la fórmula (I). Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse convenientemente mediante el
65 tratamiento de la forma de base con tal ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos

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

Los compuestos según la fórmula (I) que contienen un protón ácido también pueden convertirse en sus formas de sal de adición de aminas o metales no tóxicos mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sal de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias y terciarias tales 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 tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. A la inversa, la forma de sal puede convertirse mediante tratamiento con ácido en la forma de ácido libre.

El término solvatos se refiere a hidratos y alcoholatos que pueden formar los compuestos según la fórmula (I) así como las sales de los mismos. El término "amina cuaternaria" tal como se usó anteriormente en el presente documento define las sales de amonio cuaternario que pueden formar los compuestos según la fórmula (I) mediante reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto según la fórmula (I) y un agente de cuaternización apropiado, tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo, haluro de arilo o haluro de arilalquilo, por ejemplo yoduro de metilo o yoduro de bencilo, opcionalmente sustituido. También pueden usarse otros reactivos con buenos grupos salientes, tales como trifluorometanosulfonatos de alquilo, metanosulfonatos de alquilo y p-toluenosulfonatos de alquilo. Una amina cuaternaria tiene un nitrógeno cargado positivamente. Los contraiones farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato. El contraión de elección puede prepararse usando columnas de resina de intercambio iónico.

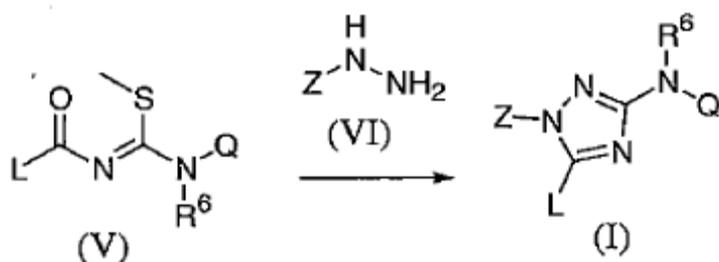
Se pretende que las formas de N-óxido de los presentes compuestos comprendan los compuestos según la fórmula (I) en la que uno o varios átomos de nitrógeno terciario se oxidan para formar el denominado N-óxido.

Algunos de los compuestos según la fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. Se pretende que tales formas, aunque no se indiquen explícitamente en la fórmula anterior, queden incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Preparación de los compuestos

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

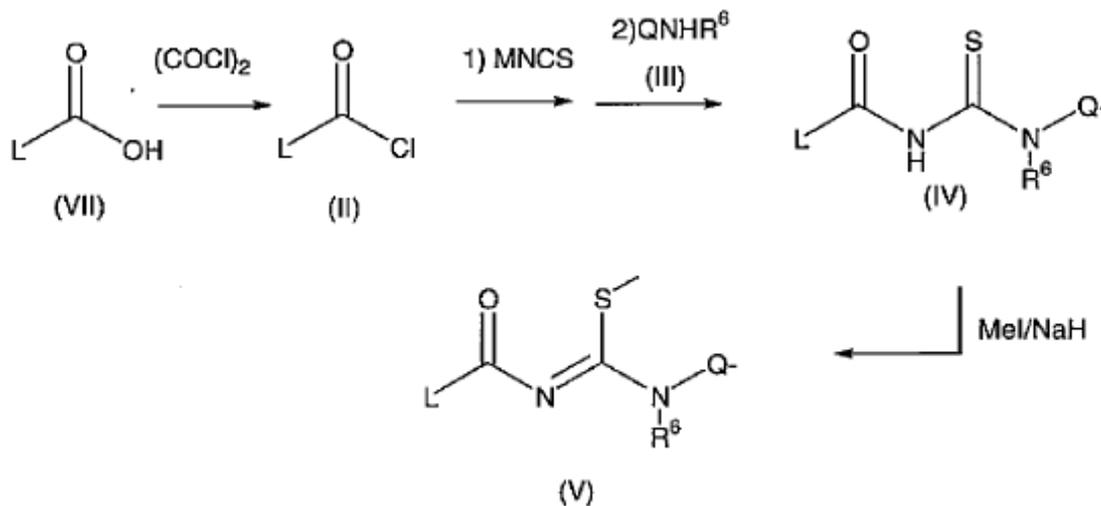
Esquema 0



Los compuestos de esta invención pueden prepararse mediante cualquiera de varios procedimientos de síntesis convencionales comúnmente usados por los expertos en la técnica de química orgánica y se preparan generalmente según el esquema 0 mediante transformación de un derivado de éster metílico de ácido N-acil-carbomimidotioico de fórmula general (V) en los 1,2,4-triazoles de fórmula (I) usando una hidrazina apropiada (VI) en condiciones conocidas en la técnica. Esta transformación se realiza normalmente en un disolvente prótico, tal como metanol o un alcohol superior y requiere una temperatura de entre temperatura ambiente y 150°C. En una realización particular el alcohol superior es alcohol terc-butílico y la temperatura de reacción es de entre 70°C y 120°C, lo más preferiblemente de 100°C. Para las reacciones en las que la hidrazina (VI) se usa como una sal de HCl, se prefiere la adición de una cantidad estequiométrica de una base. Dicha base puede ser una base inorgánica, tal como acetato de potasio o carbonato de potasio, sin embargo, más preferiblemente, dicha base es una amina terciaria, tal

como diisopropiletilamina o similares (esquema 0).

Esquema 1

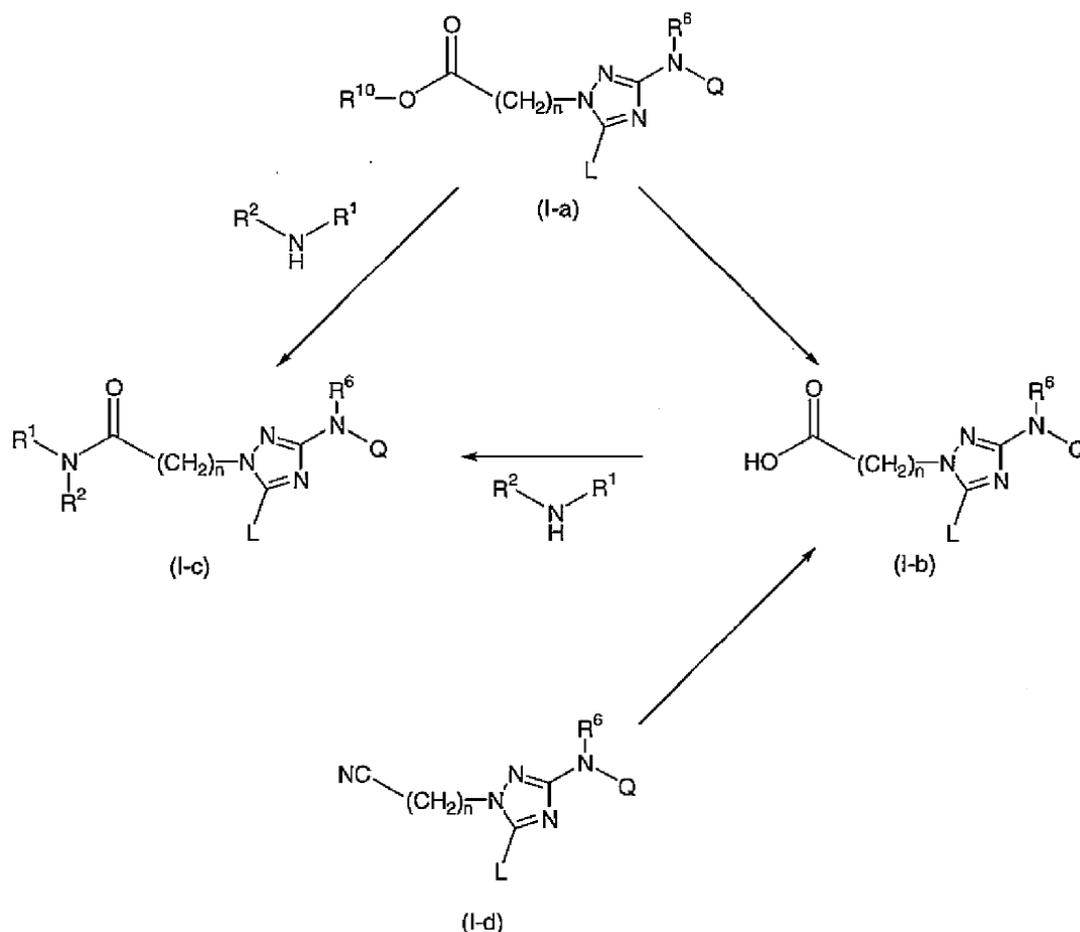


5

El producto intermedio común (V) en la síntesis de los triazoles trisustituídos de la presente invención se prepara normalmente mediante un protocolo que consiste en 3 transformaciones sintéticas (esquema 1), partiendo de un cloruro de acilo de la fórmula general (II). El cloruro de ácido (II) puede obtenerse mediante tratamiento del ácido carboxílico (VII) con un exceso de cloruro de oxalilo, opcionalmente en presencia de DMF como catalizador, a temperatura elevada, en particular a temperatura de reflujo. Dicha transformación también puede realizarse en presencia de un disolvente orgánico, tal como diclorometano o similares. En una primera etapa se hace reaccionar el agente de acilación, tal como un cloruro de acilo (II), un anhídrido mixto o simétrico, un fluoruro de acilo y similares; con un tiocianato de catión monovalente (MNCS en el esquema 1), tal como por ejemplo tiocianato de potasio o tiocianato de amonio, para proporcionar el correspondiente isotiocianato de acilo. Esta reacción se realiza habitualmente usando acetona como disolvente y a una temperatura de entre 0°C y 70°C , preferiblemente a temperatura ambiente. El producto intermedio isotiocianato de acilo no se aísla sino que se trata en el mismo medio de reacción con una amina apropiada (III) para proporcionar la N-acil-tiourea de la fórmula general (IV). Esta reacción de transformación se realiza habitualmente a una temperatura de entre 0°C y 70°C , preferiblemente a temperatura ambiente. En una etapa final, la S-metilación de la N-acil-tiourea proporciona el derivado de éster metílico de ácido N-acil-carbomimidotioico de fórmula general (V). Esta transformación final requiere la presencia de una base fuerte, preferiblemente una base inorgánica fuerte, tal como NaH, y debe realizarse en un disolvente aprótico tal como por ejemplo DMF, THF y similares, a una temperatura que oscila entre -70°C y temperatura ambiente, preferiblemente de 0°C .

25

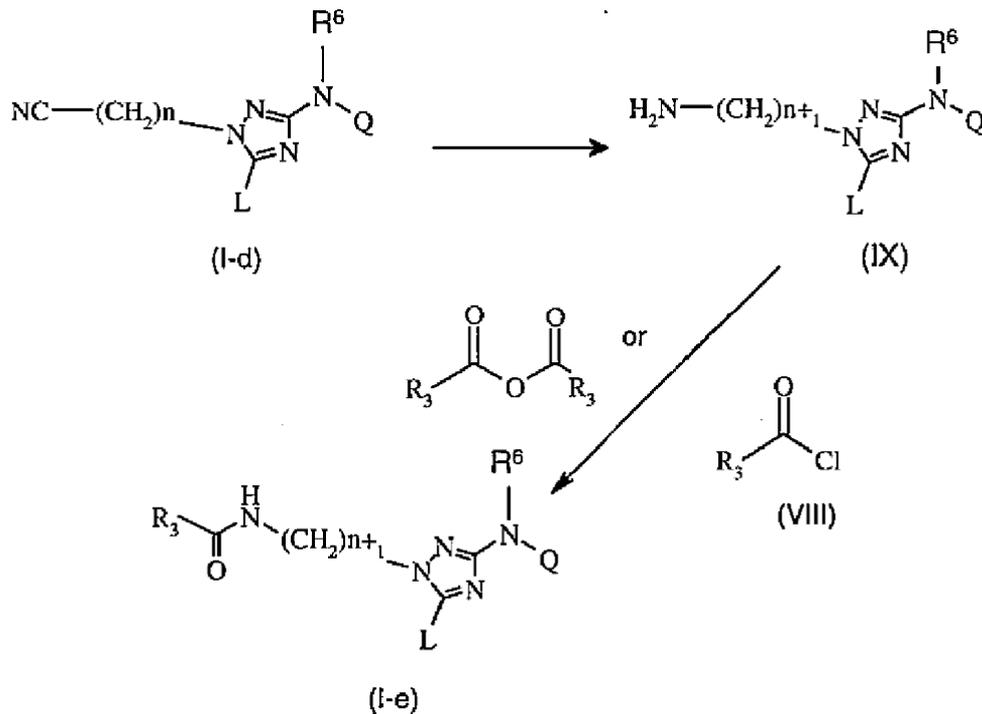
Esquema 2



$n = 1 - 6$

- 5 El compuesto de fórmula general (I-a) puede hidrolizarse para dar un ácido carboxílico con la fórmula general (I-b). Esta transformación puede realizarse usando una disolución acuosa de un ácido fuerte, tal como HCl acuoso, en presencia de un codisolvente orgánico miscible en agua, tal como THF, metanol o, lo más preferiblemente 1,4-dioxano. Una temperatura de reacción típica es de entre temperatura ambiente y 100°C, preferiblemente de 50°C. Alternativamente, dicha hidrólisis puede realizarse mediante saponificación, normalmente en presencia de una base de hidróxido, tal como LiOH o NaOH o similares, en una mezcla de disolventes de agua y un codisolvente orgánico miscible en agua, tal como THF, metanol, 1,4-dioxano o mezclas de los mismos. La conversión adicional del ácido carboxílico para dar las amidas de fórmula (I-c) se realiza usando procedimientos conocidos en la técnica, tales como por ejemplo el tratamiento con una amina primaria o secundaria tal como se definió anteriormente en el presente documento en presencia de HBTU (hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio) o EDCI en un disolvente aprótico tal como CH₂Cl₂, o más preferiblemente en un disolvente aprótico polar como DMF en presencia de un aditivo de base de amina, tal como diisopropiletilamina. En determinadas circunstancias el uso de HOBt como aditivo puede ser una ventaja. En una realización particular de la presente invención, cuando $n = 1$ en un compuesto de la fórmula general I-a, la formación de una amida I-c puede lograrse directamente a partir de I-a mediante reacción con una amina R¹-NH-R² en un disolvente prótico, tal como etanol o similares. La reacción puede realizarse entre 20°C y 160°C, dependiendo de la naturaleza de la amina. Una temperatura comúnmente usada es 80°C (esquema 2).

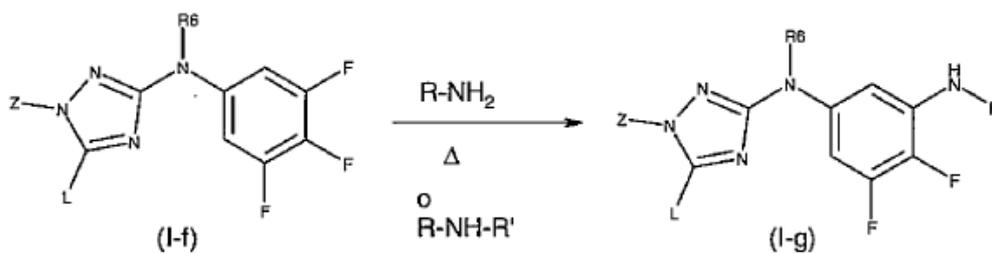
Esquema 3



n = 1 - 5

- 5 Alternativamente, cuando Z contiene una funcionalidad ciano, puede reducirse un nitrilo de la fórmula general (I-d) para dar una amina primaria de la fórmula general (IX) usando condiciones conocidas en la técnica, tales como por ejemplo gas hidrógeno en presencia de un catalizador heterogéneo adecuado, tal como níquel de Raney en un sistema de disolventes tal como metanol-amoniaco y THF. La acilación de la amina de fórmula general (IX) con un agente de acilación (VIII), tal como por ejemplo un cloruro de 3-isoxazolcarbonilo, o un anhídrido en presencia de una base de amina, tal como trietilamina en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo THF o CH₂Cl₂, proporciona las acilaminas de fórmula (I-e) (esquema 3).
- 10

Esquema 4



15

R = alquilo C₁₋₆

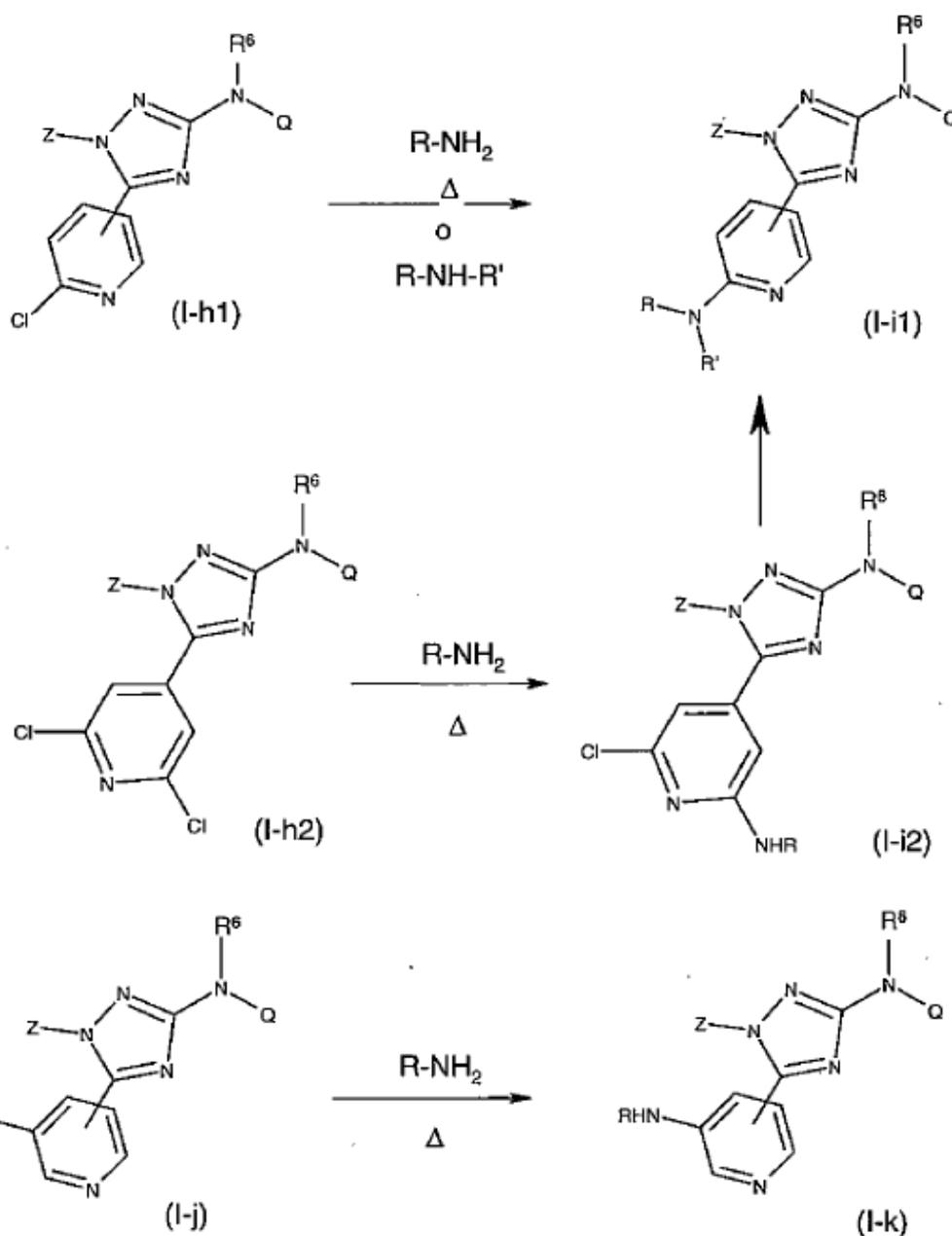
R' = H, alquilo C₁₋₆

20

Puede realizarse un desplazamiento aromático nucleófilo de un átomo de flúor en la posición 3 del anilino-triazol trifluorado de la fórmula general (I-f) disolviendo (I-f) en un disolvente alcohólico, tal como etanol o similares, en presencia de una alquil-amina primaria o secundaria R-NH₂ o R-NH-R' y calentando a altas temperaturas, tales como 160°C en un horno microondas, proporcionando un compuesto final (I-g) (esquema 4).

25

Esquema 5



$R' = H$, alquilo C_{1-6}

5 $R =$ alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6}

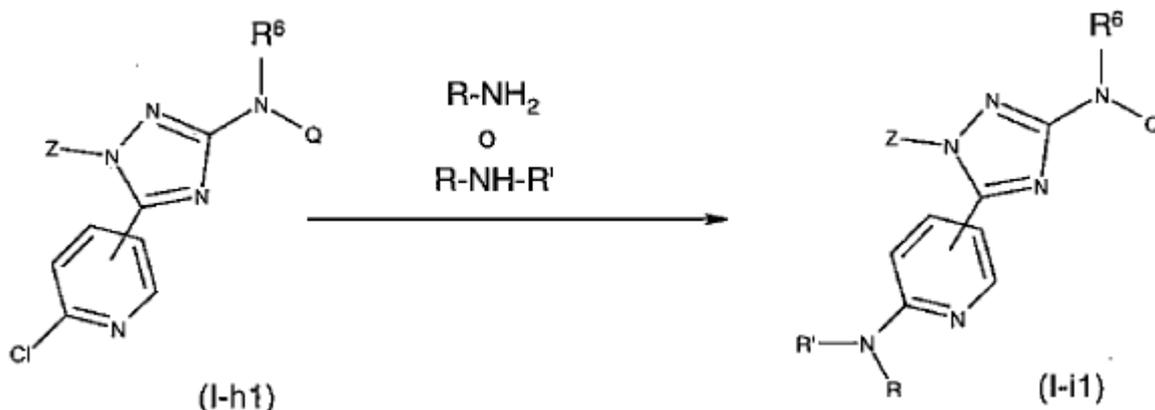
$R-NH-R' =$ morfolino

10 La síntesis de (ciclo)alquilaminopiridinas de la fórmula general (I-i1) o (I-i2) puede realizarse mediante tratamiento del precursor de cloropiridinilo correspondiente (I-h1) o (I-h2) con una (ciclo)alquilamina primaria $R-NH_2$ en un disolvente alcohólico, tal como etanol o 1-butanol o similares, opcionalmente en presencia de un codisolvente tal como THF o similares, y calentando a altas temperaturas, preferiblemente en un intervalo de entre 140°C y 160°C en un horno microondas, o a 160°C-180°C en un autoclave. Dicha transformación puede realizarse en condiciones más leves (temperatura inferior) partiendo del compuesto de dicloropiridinilo (I-h2), y resulta especialmente ventajoso cuando la nucleofilia de la alquilamina es mala, tal como en el caso de ciclopropilamina. El átomo de cloro restante puede eliminarse catalíticamente, bajo una atmósfera de hidrógeno y usando Pd/C como catalizador, en presencia de una base inorgánica, tal como acetato de potasio, o una base de amina, tal como trietilamina, o similares (esquema 5). Cuando el compuesto objetivo es una 3-alquilaminopiridina de la fórmula general (I-k), puede elegirse ventajosamente la 3-fluoropiridina correspondiente de la fórmula general (I-j) como material de partida. Dicha transformación requiere el calentamiento de (I-j) en presencia de una cantidad en exceso de alquilamina $R-NH_2$ en un disolvente alcohólico, tal como etanol a una temperatura de entre 150°C y 200°C, tal como 180°C (esquema 5).

15

20

Esquema 5a



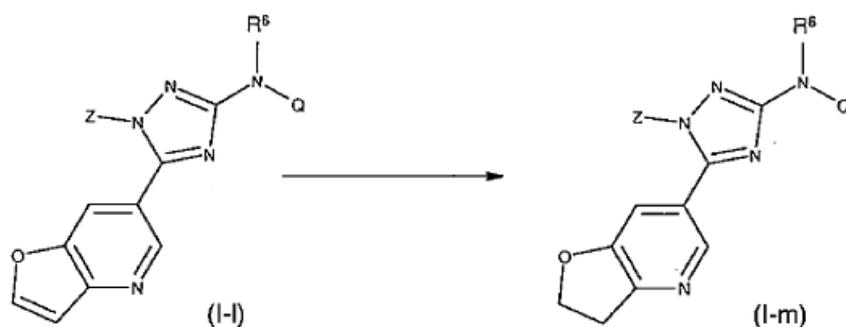
5

R' = H, alquilo C₁₋₆R = alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆

10 R-NH-R' = morfolino

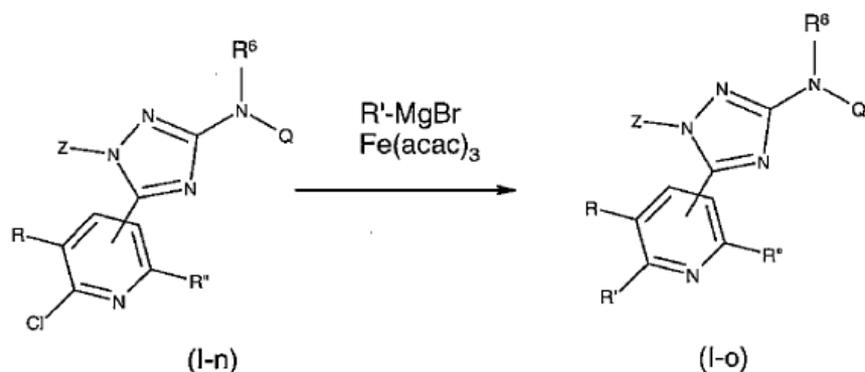
En una realización alternativa de la presente invención, pueden prepararse (ciclo)alquilaminopiridinas de la fórmula general (I-i1) a partir del precursor de cloropiridinilo correspondiente (I-h1) y la alquilamina primaria o secundaria apropiada R-NH₂ o R-NH-R' usando catálisis por metales de transición. En particular, condiciones de Buchwald-Hartwig, usando Pd₂(dba)₃ y un ligando de fosfina bidentado, tal como BINAP o similares, en presencia de una base inorgánica fuerte, tal como terc-butóxido de potasio o de sodio, en THF como disolvente, pueden proporcionar compuestos de la fórmula general (I-i1). Una temperatura de reacción típica está en el intervalo de entre 100°C y 130°C, lo que puede obtenerse calentando la mezcla de reacción en un horno microondas (esquema 5a).

20 Esquema 6



El piridodihidrofurano (I-m) puede obtenerse mediante hidrogenación catalítica del precursor de piridofurano (I-l), usando Pd/C como catalizador en acetona como disolvente, o similares (esquema 6).

Esquema 7

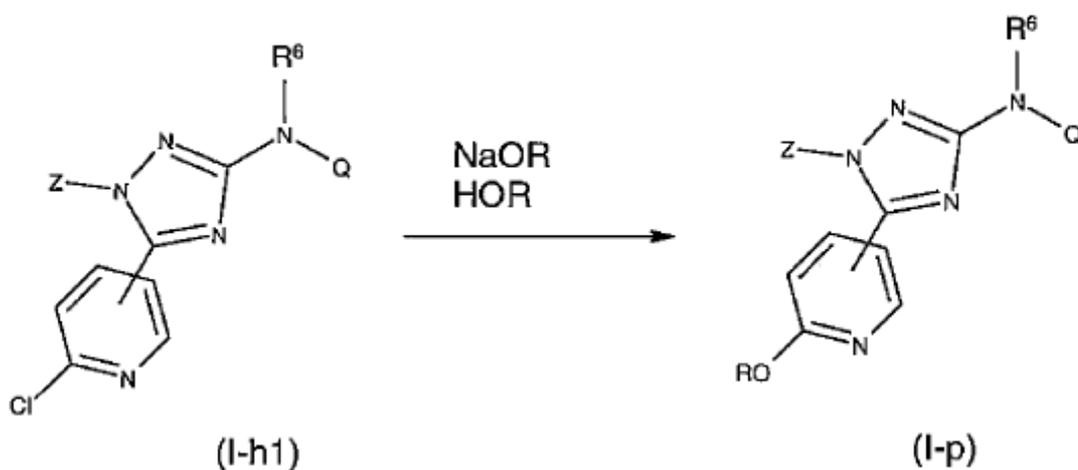


R = H, F, Cl; R' = alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆; R'' = H, alquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆

- 5 Opcionalmente pueden prepararse piridinas sustituidas con alquilo o cicloalquilo de la fórmula general (I-o) mediante tratamiento del precursor de 2-cloropiridinilo (I-n) con un exceso (3-15 equiv.) de reactivo de Grignard R'-MgBr en presencia de una cantidad catalítica de Fe(acac)₃ en un sistema de disolventes que consiste en el 85% de THF y el 15% de NMP. Dicha transformación puede realizarse en un intervalo de temperatura de entre 0°C y 50°C, lo más preferiblemente de entre 0°C y 25°C (esquema 7).

10

Esquema 8

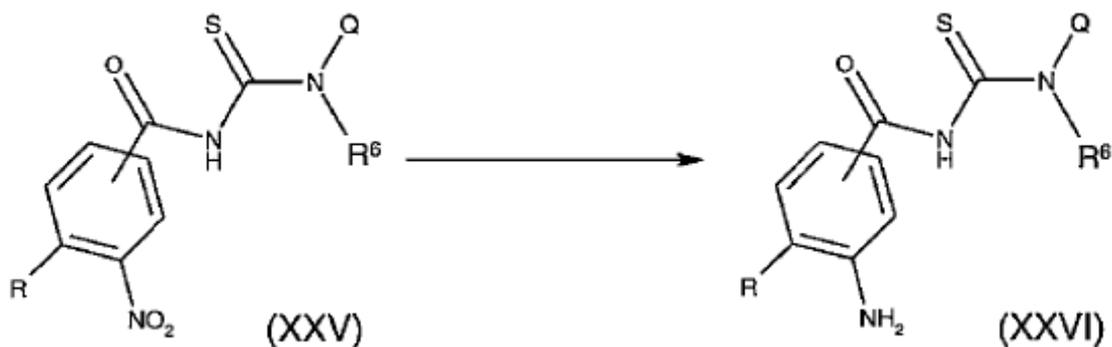


- 15 R = alquilo C₁₋₆

La síntesis de una piridina derivatizada con 2-alcoxilo (I-p) puede realizarse mediante tratamiento del precursor de cloropiridinilo correspondiente (I-h1) con un alcóxido de sodio NaOR en un disolvente alcohólico HOR, por ejemplo etanol cuando R = Et, y calentando a altas temperaturas, preferiblemente a 100-130°C en un tubo de presión o un horno microondas (esquema 8). Alternativamente, puede usarse ventajosamente terc-butóxido de potasio como base.

20

Esquema 9

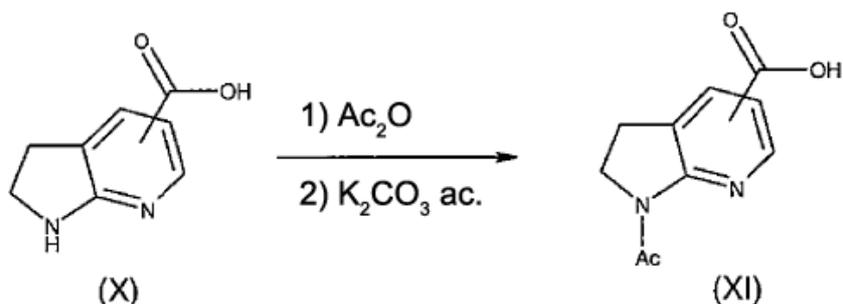


R = H, F, O-alquilo C₁₋₆

- 5 La anilinoacil-tiourea de la fórmula general (XXV) puede obtenerse mediante hidrogenación catalítica del precursor de nitrofenilo (XXVI), usando Pd/C como catalizador en presencia de tieno y óxido de vanadio en THF como disolvente, o similares (esquema 9).

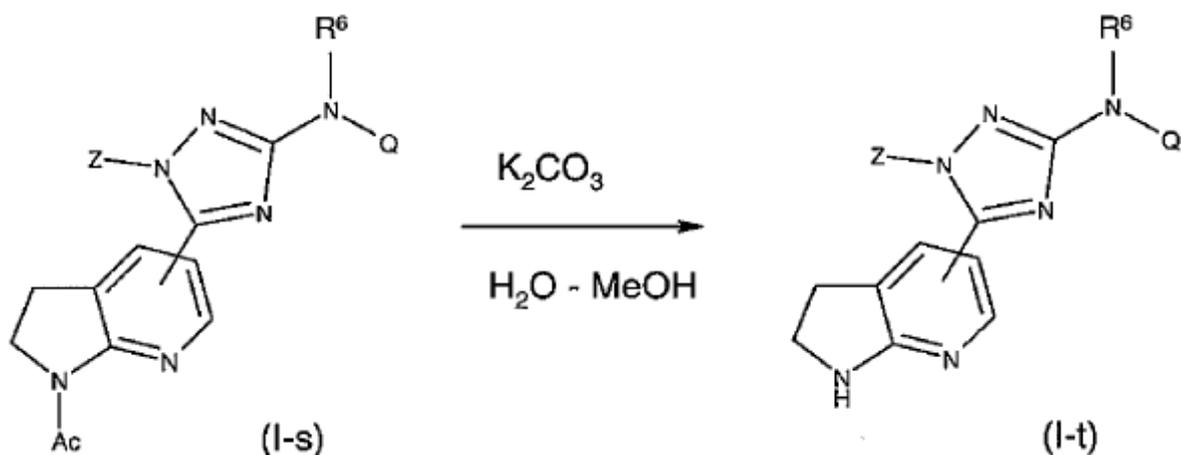
Esquema 10

10



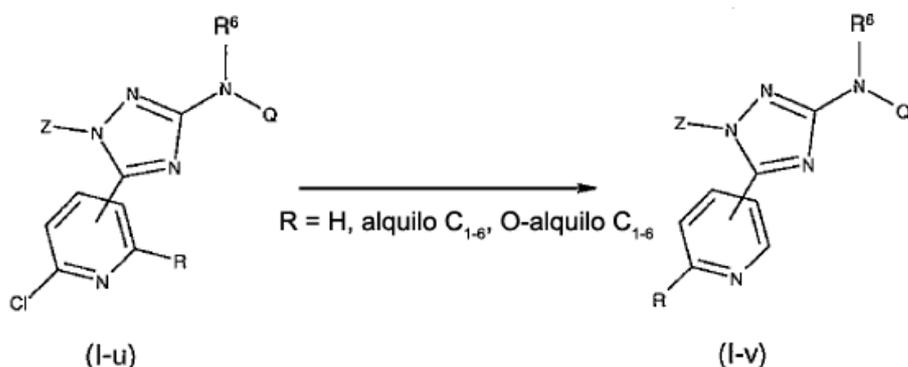
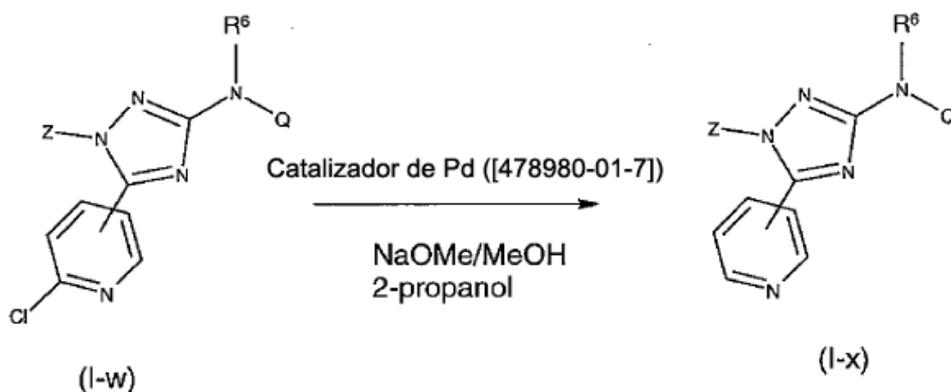
- 15 La azaindolina protegida con acetilo de la fórmula general (XI) puede prepararse calentando el precursor de la fórmula general (X) en anhídrido acético, seguido por un tratamiento con una base inorgánica, tal como carbonato de potasio o similares, en un entorno acuoso, preferiblemente en presencia de un codisolvente orgánico, tal como THF o similares, a una temperatura de entre 25°C y 80°C, preferiblemente de 50°C (esquema 10).

Esquema 11



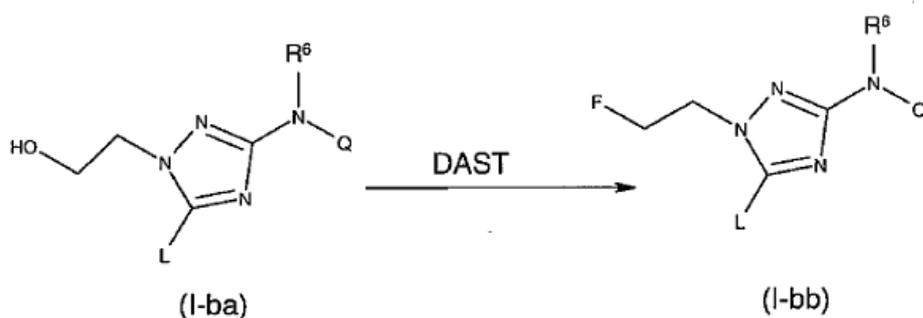
20

- 25 La azaindolina de la fórmula general (I-t) puede prepararse mediante tratamiento del precursor protegido con acetilo de la fórmula general (I-s) con una base inorgánica, tal como carbonato de potasio o similares, en un entorno acuoso, preferiblemente en presencia de un codisolvente orgánico, tal como metanol o similares, a una temperatura de entre 25°C y 80°C, preferiblemente de 70°C (esquema 11).

Esquema 12**Esquema 12a**

5 El piridotriazol de la fórmula general (I-v) puede obtenerse mediante hidrogenación catalítica del precursor de cloropiridinilo (I-u), usando Pd/C como catalizador en presencia de tiofeno y una base inorgánica, tal como acetato de potasio o similares, o una base de amina, tal como trietilamina o similares, en un disolvente tal como metanol o THF, o similares (esquema 12). Alternativamente, cuando cualquiera de los sustituyentes Z y Q contiene funcionalidades que no son compatibles con condiciones de hidrogenación catalítica, la piridina de la fórmula general (I-x) puede obtenerse a partir de la cloropiridina de la fórmula general (I-w), mediante tratamiento con un catalizador de carbenoide, tal como el catalizador de Pd [1,3-bis[2,6-bis(1-metiletil)fenil]-2-imidazolidiniliden]cloro(η³-2-propenil)-paladio ([478950-01-7]), en presencia de una base fuerte, tal como metóxido de sodio en una mezcla de disolventes prácticos, tales como metanol y 2-propanol, o similares. Dicha reacción puede llevarse a cabo a temperatura elevada, tal como de 120°C en un horno microondas (esquema 12a).

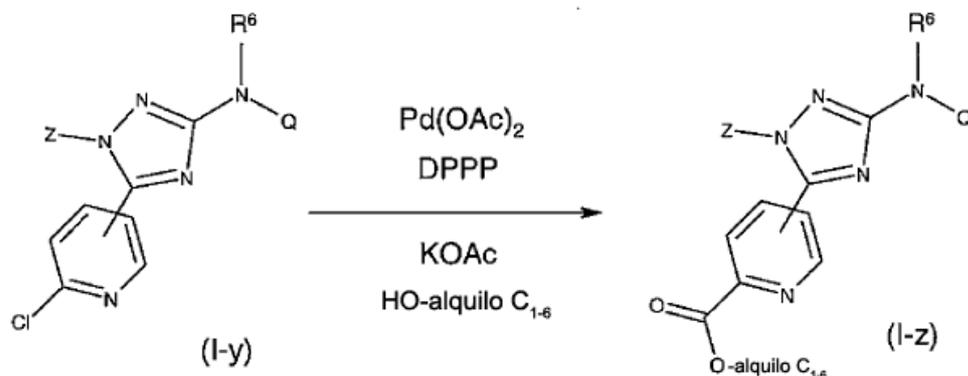
15 Esquema 13



20 El compuesto de fluoroalquilo de la fórmula general (I-bb) puede obtenerse a partir del compuesto de hidroxilo correspondiente (I-ba) mediante tratamiento con un agente de fluoración, tal como DAST ((N-etiletanaminato)trifluorosulfuro), en un disolvente halogenado, tal como diclorometano o similares, a una temperatura

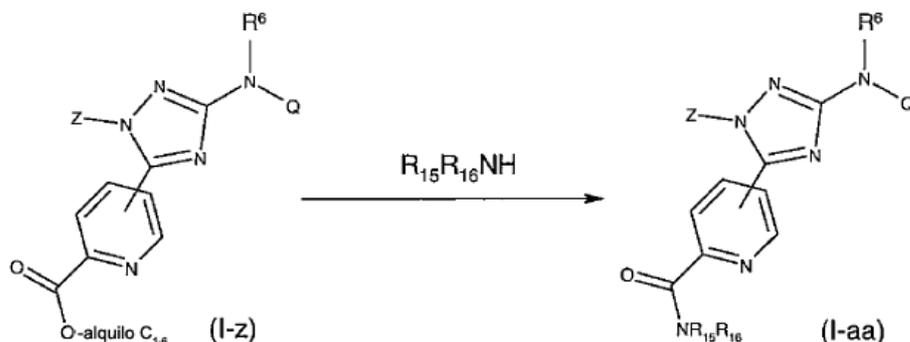
de entre 0°C y 25°C (esquema 13).

Esquema 14



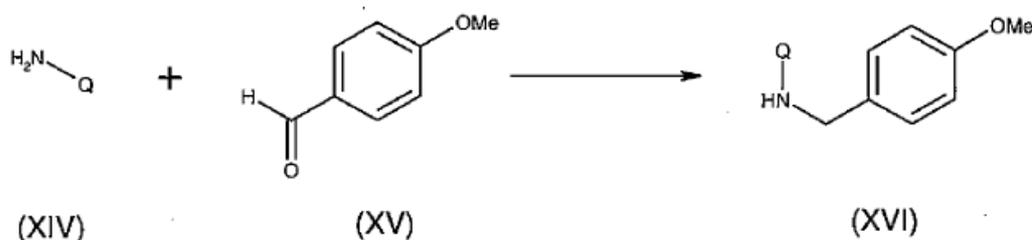
10 El carboxilato de alquilo de la fórmula general (I-z) puede obtenerse a partir del cloropiridinilo de la fórmula general (I-y) mediante una reacción de inserción de CO. Condiciones adecuadas son el uso de acetato de paladio en presencia de un ligando, tal como 1,3-bis(difenilfosfino)propano (DPPPP), bajo una atmósfera de CO a una presión de 50 atm, y una base inorgánica tal como acetato de potasio o similares. La reacción requiere además un disolvente polar, tal como THF y similares, y el codisolvente alcohólico correspondiente. Cuando el alquilo C_{1-6} es metilo, el codisolvente debe ser metanol. La reacción se realiza mejor a alta temperatura, tal como a 150°C (esquema 14).

Esquema 15



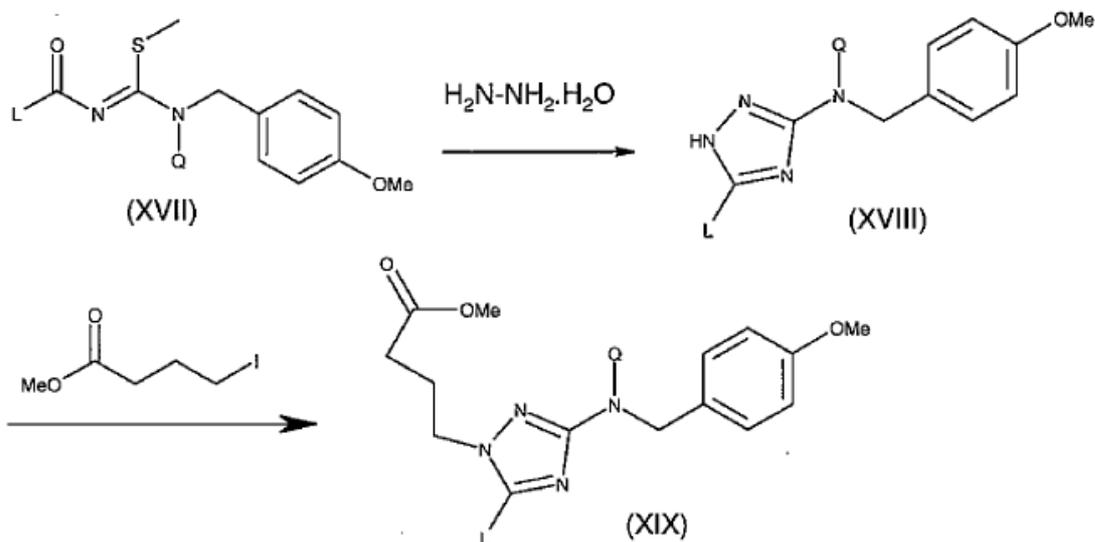
20 La síntesis de las alquilaminocarbonyl-piridinas de la fórmula general (I-aa) pueden realizarse mediante tratamiento del precursor de alcoxi-carbonyl-piridina correspondiente (I-z) con una (ciclo)alquilamina $\text{R}_{15}\text{R}_{16}\text{NH}$ en un disolvente aprótico polar, tal como THF o similares, y calentando a altas temperaturas, preferiblemente en un intervalo de entre 80°C y 120°C en un horno microondas (esquema 15).

Esquema 16



30 La amina secundaria protegida con para-metoxibencilo (PMB) de la fórmula general (XVI) puede prepararse mediante aminación reductora usando la anilina de la fórmula general (XIV) y para-metoxibenzaldehído (XV), en una atmósfera de hidrógeno y en presencia de un catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbono. La reacción se lleva a cabo lo más ventajosamente en presencia de una disolución de tiofeno y en un disolvente prótico, tal como metanol o similares (esquema 16).

Esquema 17



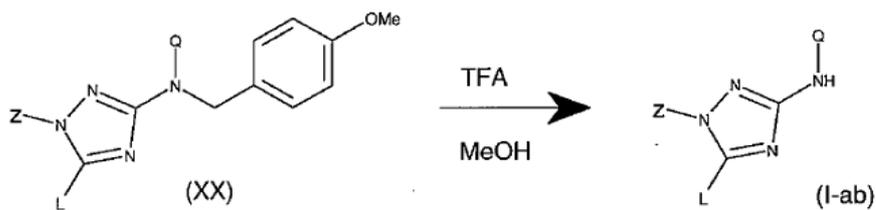
5

El triazol de la fórmula general (XVIII) puede prepararse mediante tratamiento del precursor de la fórmula general (XVII) con hidrato de hidrazina en un disolvente prótico, tal como terc-butanol, a una temperatura de entre 70°C y 100°C. El triazol disustituido de la fórmula general (XVIII) puede alquilarse usando una base fuerte, tal como hidruro de sodio, en un disolvente aprótico polar, tal como THF o similares, y un agente alquilante adecuado. Para la preparación del triazol con la fórmula general (XIX) el agente alquilante debe ser 4-yodo-butirato de metilo, y la temperatura de reacción es de 20°C (esquema 17). El precursor de la fórmula general (XVII) se preparó según el esquema 1 usando la amina secundaria de la fórmula general (XVI).

10

Esquema 18

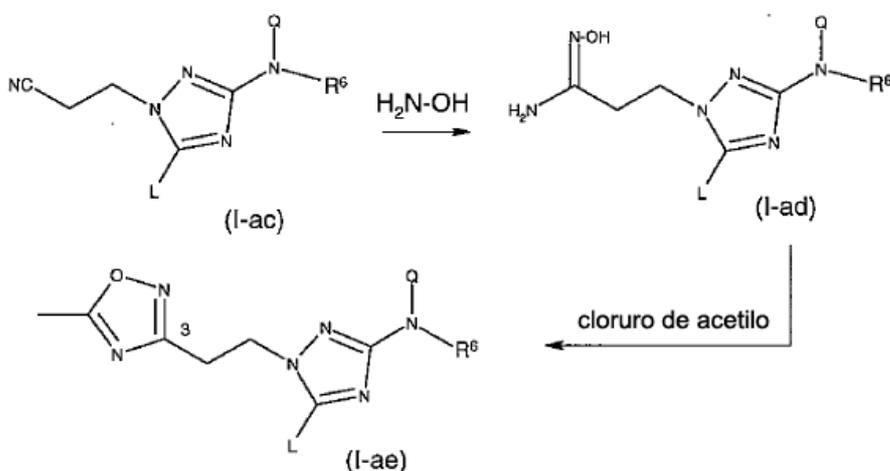
15



El triazol de la fórmula general (I-ab) puede prepararse mediante eliminación catalizada por ácido del grupo protector para-metoxibencilo (PMB) en el triazol de la fórmula general (XX). Dicha desprotección se realiza mejor usando TFA y un codisolvente prótico tal como metanol o similares (esquema 18).

20

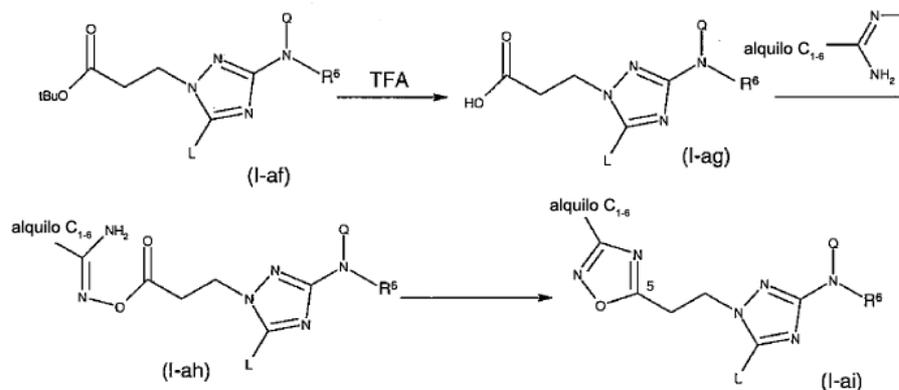
Esquema 19



El 1,2,4-oxadiazol de la fórmula general (I-ae), unido a través de la posición 3 al núcleo de triazol, puede prepararse en 2 etapas a partir del nitrilo correspondiente de la fórmula general (I-ac). La primera etapa implica la formación de la amino-oxima de la fórmula general (I-ad). Esto puede lograrse tratando el nitrilo (I-ac) con hidroxilamina·HCl en presencia de una base inorgánica, tal como hidróxido de sodio o similares, en entorno acuoso, preferiblemente en presencia de un codisolvente orgánico miscible en agua, tal como etanol, o similares. La segunda etapa implica la ciclización para proporcionar el oxadiazol de la fórmula general (I-ae), usando un electrófilo adecuado, tal como anhídrido acético, o, más preferiblemente cloruro de acetilo, en un disolvente prótico polar, tal como THF o similares, en presencia de una base de amina, tal como diisopropiletilamina. Dicha transformación se lleva a cabo mejor usando calentamiento por microondas, a un intervalo de temperatura de entre 120°C y 170°C, preferiblemente a 150°C (esquema 19).

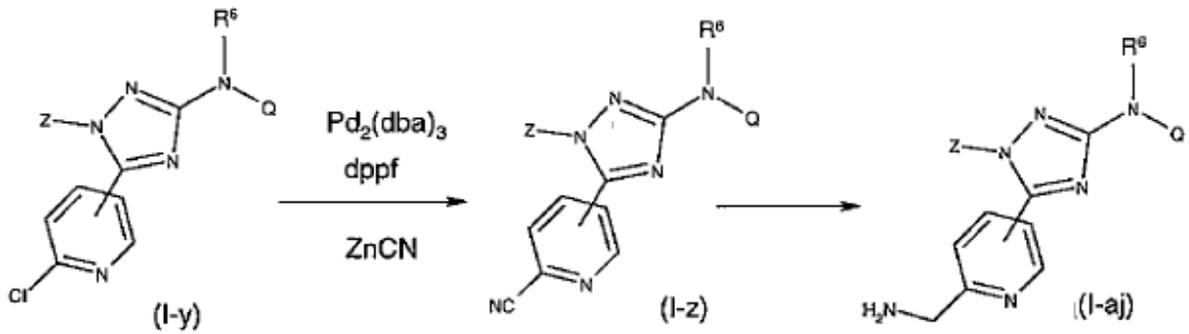
Esquema 20

15



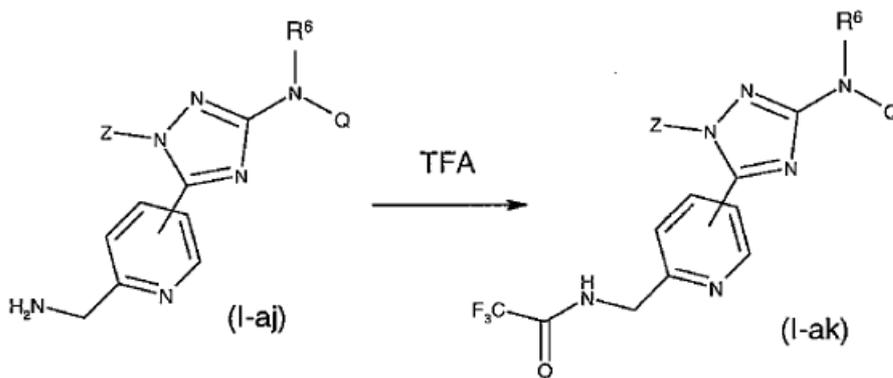
El 1,2,4-oxadiazol de la fórmula general (I-ai), unido a través de la posición 5 al núcleo de triazol, puede prepararse en 3 etapas a partir del carboxilato de terc-butílico correspondiente de la fórmula general (I-af). La primera etapa implica la desprotección del resto éster terc-butílico en (I-af) para proporcionar el ácido carboxílico de la fórmula general (I-ag). Esto puede realizarse tratando (I-af) en ácido trifluoroacético como disolvente a temperatura ambiente. La segunda etapa implica la condensación con una oxima de amida para dar el producto intermedio de la fórmula general (I-ah). Esto puede realizarse usando un reactivo de condensación, tal como diisopropilcarbodiimida (DIC) o similares, en presencia de un catalizador de acilación, tal como hidroxibenzotriazol (HOBt) o similares. Disolventes adecuados son diclorometano y DMF, o mezclas de los mismos. Esta transformación puede realizarse entre temperaturas de -10°C y 25°C. La tercera etapa implica la ciclización para proporcionar el oxadiazol de la fórmula general (I-ai). Un método adecuado es el uso de un agente deshidratante, tal como DIC o similares, en un disolvente aprótico polar, tal como acetonitrilo o similares. Dicha transformación se lleva a cabo mejor usando calentamiento por microondas, a un intervalo de temperatura de entre 120°C y 170°C, preferiblemente a 150°C (esquema 20).

Esquema 21



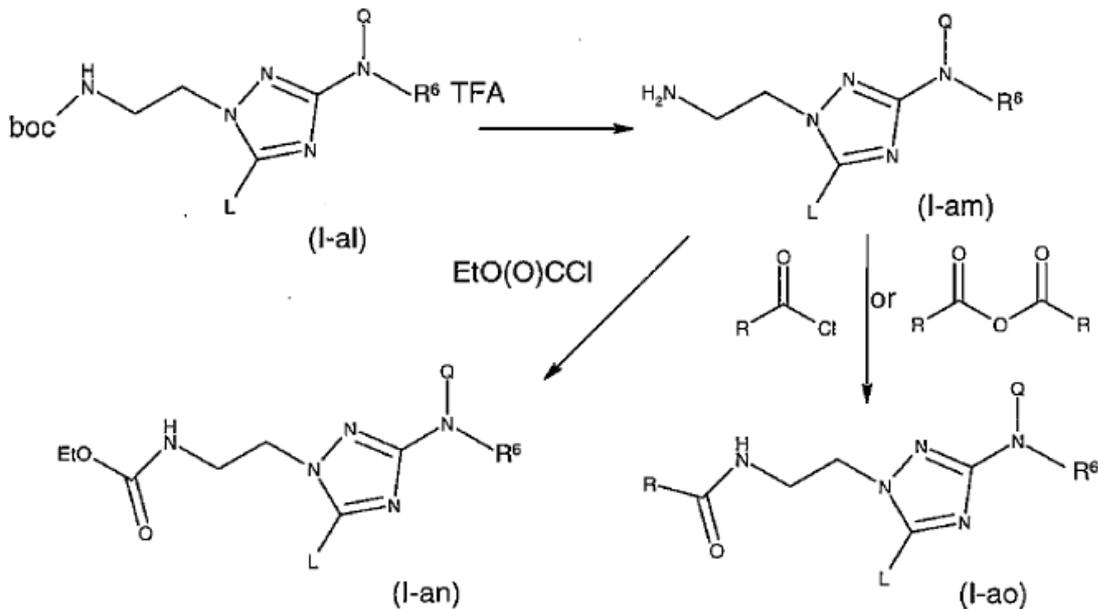
La cianopiridina de la fórmula general (I-z) puede obtenerse a partir del cloropiridinilo de la fórmula general (I-y). Condiciones adecuadas son el uso de cianuro de zinc y polvo de zinc, catalizado por $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ en presencia de un ligando, tal como dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno). La reacción requiere además un disolvente polar, tal como DMA o similares, y se realiza mejor a temperatura elevada, tal como 100°C en un horno microondas. El nitrilo de la fórmula general (I-z) puede transformarse en la amina de la fórmula general (I-aj) aplicando una atmósfera de hidrógeno. Un catalizador adecuado es níquel de Raney y la reacción se realiza mejor en una mezcla de disolventes que contiene metanol y amoníaco (esquema 21).

Esquema 22



El compuesto trifluoro-acetilado de la fórmula general (I-ak) puede prepararse calentando la amina primaria de la fórmula general (I-aj) en ácido trifluoroacético (esquema 22).

Esquema 23

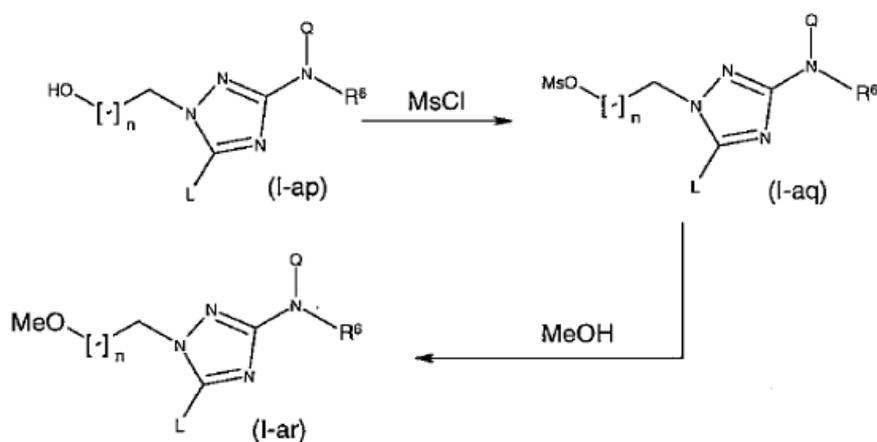


20

R = alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, Het³

El carbamato de etilo de la fórmula general (I-an) puede prepararse en 2 etapas a partir de la amina protegida de la fórmula general (I-al). En la primera etapa se elimina el grupo protector Boc (terc-butoxicarbonilo) mediante tratamiento de (I-al) con ácido trifluoroacético en exceso y un codisolvente orgánico adecuado, tal como diclorometano o similares. En la segunda etapa se hace reaccionar la amina de la fórmula general (I-am) con cloroformiato de etilo, en presencia de una base de amina, tal como trietilamina o similares, en un disolvente tal como diclorometano, o similares. Dicha reacción se lleva a cabo mejor entre una temperatura de 0°C y 25°C. La amida de la fórmula general (I-ao) también puede prepararse por medio de la amina de la fórmula general (I-am). Esta transformación implica el tratamiento de la amina (I-am) con un agente de acilación, tal como anhídrido acético cuando R = metilo o un cloruro de ácido, en presencia de una base de amina, tal como trietilamina o similares, en un disolvente halogenado, tal como diclorometano. Opcionalmente, se usa un catalizador de acilación, tal como dimetilaminopiridina (DMAP) o similares (esquema 23).

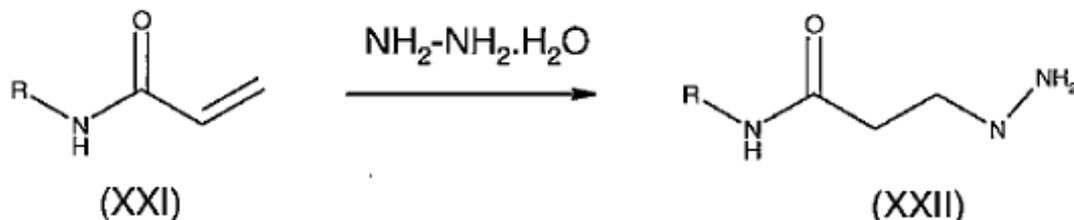
15 Esquema 24



n = 1 - 5

20 Pueden prepararse metoxialquiltriazoles de la fórmula general (I-ar) en 2 etapas a partir de hidroxialquiltriazoles correspondientes de la fórmula general (I-ap). En la primera etapa, la función hidroxilo se transforma en un grupo saliente adecuado, tal como el mesilato de la fórmula general (I-aq). Más específicamente, el alcohol (I-ap) se trata con cloruro de mesilo en presencia de una base de base de amina, tal como trietilamina o similares, en un disolvente halogenado, tal como diclorometano o similares, a temperatura ambiente. En la segunda etapa, el mesilato (I-aq) se trata en metanol en presencia de una cantidad catalítica de un ácido carboxílico, tal como ácido acético o similares, y se calienta a temperaturas elevadas en un horno microondas. Una temperatura de reacción óptima está en el intervalo de 140-180°C, preferiblemente de 160°C (esquema 24).

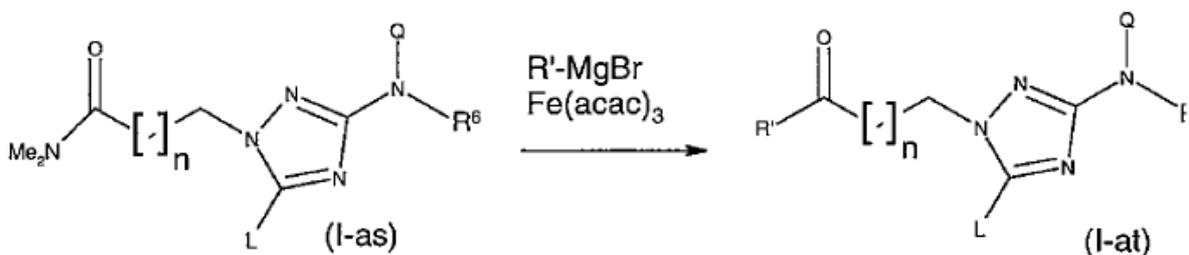
30 Esquema 25



R = alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇

35 La hidrazina de la fórmula general (XXII) puede obtenerse a partir de la acrilamida de la fórmula general (XXI) mediante tratamiento con una cantidad equimolar o en exceso de hidrato de hidrazina en un disolvente prótico adecuado, tal como metanol o similares (esquema 25).

40 Esquema 26

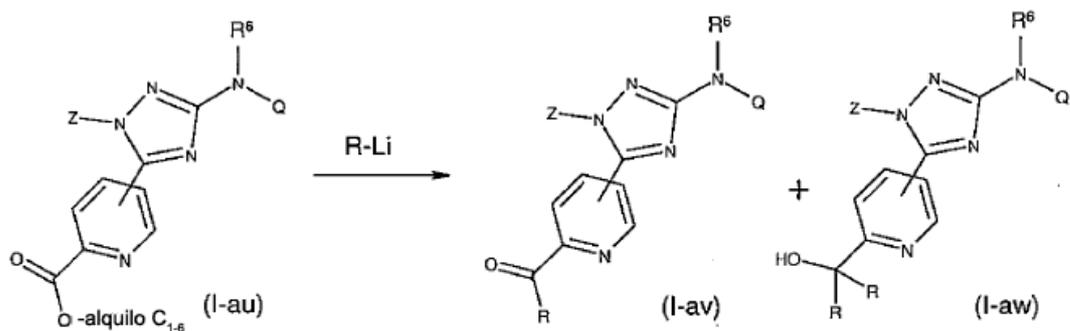


n = 1-5

5 R' = alquilo C₁₋₆

Pueden prepararse dialquilcetonas de la fórmula general (I-at) mediante tratamiento del precursor de dimetilamida de la fórmula general (I-as) con un exceso (15 equiv.) de reactivo de Grignard R'-MgBr en presencia de una cantidad catalítica de Fe(acac)₃ en un sistema de disolventes que consiste en el 85% de THF y el 15% de NMP. Dicha transformación puede realizarse en un intervalo de temperatura de 0°C a 50°C, lo más preferiblemente entre 0°C y 25°C (esquema 26).

Esquema 27



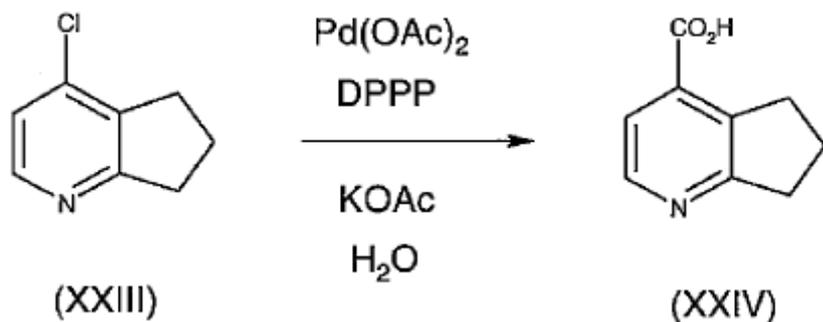
15

R = alquilo C₁₋₆

Puede prepararse una mezcla de la cetona de la fórmula general (I-av) y el carbinol de la fórmula general (I-aw) a partir del éster de la fórmula general (I-au). La transformación implica tratar (I-au) con un exceso de un reactivo de alquil-litio en un disolvente aprótico tal como THF o similares, a baja temperatura, preferiblemente a -78°C (esquema 27).

20

Esquema 28



25

El ácido carboxílico (XXIV) puede obtenerse a partir del cloropiridinilo (XXIII) mediante una reacción de inserción de CO. Condiciones adecuadas son el uso de acetato de paladio en presencia de un ligando, tal como 1,3-bis(difenilfosfino)propano (DPPP), bajo una atmósfera de CO a una presión de 50 atm, y una base inorgánica tal como acetato de potasio o similares. La reacción requiere además agua y un codisolvente orgánico polar, tal como THF y similares. La reacción se realiza mejor a alta temperatura, tal como a 150°C (esquema 28).

30

Farmacología

35

Se encontró que los compuestos de la presente invención eran moduladores alostéricos positivos del receptor

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

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

15 Evidencias patológicas apuntan a una pérdida de inmunoreactividad de $\alpha 7$ y la unión a α -Btx en el hipocampo, corteza frontal y cíngula de cerebros con esquizofrenia, en la enfermedad de Parkinson y de Alzheimer, y núcleo paraventricular y núcleo reuniens en autismo. Se han interpretado evidencias farmacológicas tales como tabaquismo marcado de personas esquizofrénicas en comparación con individuos normales como un intento por parte de los pacientes de automedicarse para compensar un déficit en la transmisión nicotínica $\alpha 7$. Se ha interpretado que tanto la normalización transitoria de defectos en la modulación sensorial (inhibición prepulso IPP) tanto en modelos de animales como en el ser humano tras la administración de nicotina como la restauración temporal de la modulación sensorial normal en personas esquizofrénicas cuando hay una baja actividad colinérgica prosencefálica (por ejemplo, sueño de fase 2) son el resultado de la activación transitoria del receptor nicotínico $\alpha 7$ seguido por desensibilización.

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

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

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

- 60 - monoclóhidrato de éster 4-bromofenílico del ácido 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxílico (SSR180711A);
- (-)-espiro[1-azabicyclo[2.2.2]octano-3,5'-oxazolidin]-2'-ona;
- 65 - diclorhidrato de 3-[(2,4-dimetoxi)bencilideno]-anabaseína (GTS-21);

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

5 Los moduladores positivos de nAChR de la presente invención son útiles para el tratamiento o la profilaxis de trastornos psicóticos, trastornos de deterioro intelectual o enfermedades o estados en los que la modulación de la actividad de receptores nicotínicos $\alpha 7$ es beneficiosa. Un aspecto particular del método de la invención es un método de tratamiento para déficit de aprendizaje, déficit cognitivo, déficit de atención o pérdida de memoria, se espera que la modulación de actividad de receptores nicotínicos $\alpha 7$ sea beneficiosa en varias enfermedades incluyendo enfermedad de Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, ansiedad, esquizofrenia, manía, depresión maníaca, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, traumatismo cerebral u otros trastornos neurológicos, degenerativos o psiquiátricos en los que hay pérdida de sinapsis colinérgicas, incluyendo *jet lag*, adicción a la nicotina, dolor. En vista de las propiedades farmacológicas descritas anteriormente, los compuestos según la fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, sus N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isoméricas, pueden usarse como medicamento. En particular, los presentes compuestos pueden usarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de trastornos psicóticos, trastornos de deterioro intelectual o enfermedades o estados en los que la modulación del receptor nicotínico $\alpha 7$ es beneficiosa.

20 En vista de la utilidad de los compuestos según la fórmula (I), se proporciona un método de tratamiento de animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padecen, o un método de prevención de que animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, padezcan, enfermedades en las que la modulación del receptor nicotínico $\alpha 7$ es beneficiosa, tales como esquizofrenia, manía y depresión maníaca, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, déficit de aprendizaje, déficit cognitivo, déficit de atención, pérdida de memoria, demencia por cuerpos de Lewy, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, traumatismo cerebral, *jet lag*, adicción a la nicotina y dolor. Dichos métodos comprenden la administración, es decir la administración sistémica o tópica, preferiblemente administración oral, de una cantidad eficaz de un compuesto según la fórmula (I), incluyendo todas las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo, una forma de N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, un solvato o una amina cuaternaria del mismo, a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos.

Un experto en la técnica reconocerá que una cantidad terapéuticamente eficaz de los MAP de la presente invención es la cantidad suficiente para modular la actividad del receptor nicotínico $\alpha 7$ y que esta cantidad varía, entre otras cosas, dependiendo del tipo de enfermedad, la concentración del compuesto en la formulación terapéutica y el estado del paciente. Generalmente, una cantidad de MAP que va a administrarse como agente terapéutico para tratar enfermedades en las que la modulación del receptor nicotínico $\alpha 7$ es beneficiosa, tales como esquizofrenia, manía y depresión maníaca, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, déficit de aprendizaje, déficit cognitivo, déficit de atención, pérdida de memoria, demencia por cuerpos de Lewy, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, traumatismo cerebral, *jet lag*, adicción a la nicotina y dolor se determinará en cada caso por un médico encargado.

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

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

Aunque es posible administrar el principio activo solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la presente invención, junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. El portador

o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás componentes de la composición y no ser perjudicial para los receptores de la misma.

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

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

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

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

Parte experimental

65 A continuación en el presente documento, el término "THF" significa tetrahidrofurano, "EtOAc" significa acetato de etilo, "DIPE" significa diisopropil éter, "CH₂Cl₂" significa diclorometano, "HOAc" significa ácido acético, "KOAc"

significa acetato de potasio, "HBTU" significa (1-)-3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)-metilen]-1H-benzotriazolío, "DMF" significa N,N-dimetilformamida, "DIPEA" significa N-etil-N-(1-metiletil)-2-propanamina, "CH₃CN" significa acetonitrilo, "CH₃OH" significa metanol, "Na₂CO₃" significa sal de disodio de ácido carbónico, "NaH" significa hidruro de sodio, "NH₄HCO₃" significa sal de monoamonio de ácido carbónico, "NH₄OAc" significa sal de amonio de ácido acético, "CH₃NH₂" significa metanamina, "NH₄Cl" significa cloruro de amonio, "NaHCO₃" significa sal de monosodio de ácido carbónico, "t-BuOH" significa 2-butil-2-propanol, "HOBt" significa 1-hidroxi-1H-benzotriazolío, "EDCI" significa monoclóhidrato de N'-(etilcarbonimidiloil)-N,N-dimetil-1,3-propanodiamina, "TFA" significa ácido trifluoroacético, "Pd(OAc)₂" significa acetato de paladio, "Et₃N" significa trietilamina, "Pd₂(dba)₃" significa tris[μ-[(1,2-η:4,5-η)-(1E,4E)-1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona]]dipaladio, "CH₃MgBr" significa bromometilmagnesio, "Et₂O" significa dietil éter.

Varios compuestos se purificaron mediante cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa usando uno de los métodos a continuación (indicado en el procedimiento del compuesto con método A y método B).

15 Método A de HPLC

Se purificó el producto mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (Shandon Hyperprep® C18 BDS (sílice desactivada con base) 8 μm, 250 g, D.I. de 5 cm). Se usaron tres fases móviles (fase A: una disolución de NH₄HCO₃ al 0,25% en agua; fase B: CH₃OH; fase C: CH₃CN). En primer lugar, se mantuvo el 75% de A y el 25% de B con una velocidad de flujo de 40 ml/min durante 0,5 minutos. Posteriormente, se aplicó un gradiente hasta el 50% de B y el 50% de C en 41 minutos con una velocidad de flujo de 80 ml/min. Posteriormente, se aplicó un gradiente hasta el 100% de C en 20 minutos con una velocidad de flujo de 80 ml/min y se mantuvo durante 4 minutos.

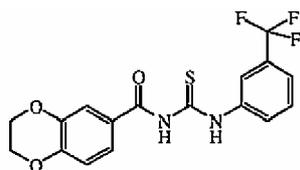
25 Método B de HPLC

Se purificó el producto mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (Shandon Hyperprep® C18 BDS (sílice desactivada con base) 8 μm, 250 g, D.I. de 5 cm). Se usaron tres fases móviles (fase A: el 90% de una disolución de NH₄OAc al 0,5% en agua + el 10% de CH₃CN; fase B: CH₃OH; fase C: CH₃CN). En primer lugar, se mantuvo el 75% de A y el 25% de B con una velocidad de flujo de 40 ml/min durante 0,5 minutos. Posteriormente, se aplicó un gradiente hasta el 50% de B y el 50% de C en 41 minutos con una velocidad de flujo de 80 ml/min. Posteriormente, se aplicó un gradiente hasta el 100% de C en 20 minutos con una velocidad de flujo de 80 ml/min y se mantuvo durante 4 minutos.

35 A. PREPARACIÓN DE LOS PRODUCTOS INTERMEDIOS

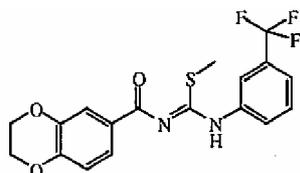
Ejemplo A1

a) Preparación de producto intermedio 1



Se agitó una mezcla de sal de amonio de ácido tiocianico (0,0164 mol) en 2-propanona (50 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió cloruro de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carbonilo (0,015 mol) en porciones. Se sometió la mezcla de reacción a reflujo durante 15 minutos. Posteriormente, se añadió 3-(trifluorometil)benzenamina (0,0125 mol) en 2-propanona (c.s.) gota a gota a la mezcla de reacción a reflujo. Se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 30 minutos. Posteriormente, se vertió la mezcla de reacción sobre una mezcla de hielo y Na₂CO₃ (c.s.). Se separó el precipitado por filtración y se secó, proporcionando 4,90 g (100%) de producto intermedio 1.

b) Preparación de producto intermedio 2

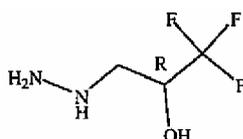


Reacción bajo flujo de N₂. Se agitó una disolución de NaH al 60% (0,014 mol) en THF (150 ml) sobre un baño de hielo. Posteriormente, se añadió producto intermedio 1 (0,0125 mol) en porciones. Se agitó la mezcla de reacción durante otros 30 minutos a 0°C. Posteriormente, se añadió yodometano (0,014 mol) en THF (c.s.) gota a gota a la

mezcla de reacción. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Se descompuso la mezcla de reacción con H₂O y se evaporó el disolvente orgánico. Se extrajo el concentrado acuoso con CH₂Cl₂. Se secó la fase orgánica separada, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1 y 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 4,95 g (100%) de producto intermedio 2.

Ejemplo A2

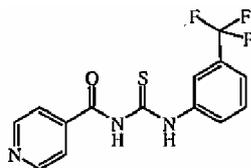
Preparación de producto intermedio 3



Se agitó hidrazina (.x H₂O) (25 g) en un tubo sellado a 70°C. Se añadió (2R)-2-(trifluorometil)-oxirano (2,0 g, 0,018 mol) lentamente (jeringa) en la hidrazina a 60°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas a 60°C. Se evaporó el disolvente (presión reducida; 9 mm de Hg/50°C). Se formó un sólido blanco. Se añadió tolueno y se evaporó de nuevo (a 50°C), proporcionando 2,6 g de producto intermedio 3 (bruto, usado como tal en la siguiente etapa de reacción).

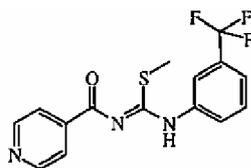
Ejemplo A3

a) Preparación de producto intermedio 4



Se agitó una mezcla de sal de amonio de ácido tiocianico (0,081 mol) en 2-propanona (120 ml) durante 1 hora. Posteriormente, se añadió clorhidrato de cloruro de 4-piridincarbonilo (0,074 mol). Se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos a reflujo. Posteriormente, se añadió 3-(trifluorometil)benzenamina (0,062 mol) en 2-propanona (c.s.) gota a gota a reflujo y se sometió la mezcla de reacción a reflujo durante otros 30 minutos. Se vertió la mezcla de reacción sobre una mezcla de hielo y Na₂CO₃. Se separó el precipitado por filtración y, posteriormente, se secó, proporcionando 9,28 g (46%) de producto intermedio 4 impuro que se usó tal cual en reacciones posteriores.

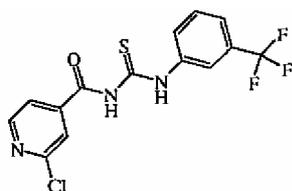
b) Preparación de producto intermedio 5



Reacción bajo flujo de N₂. Se agitó una mezcla de una disolución de NaH al 60% (0,03 mol) en THF (300 ml) sobre un baño de hielo. Posteriormente, se añadió producto intermedio 4 (0,027 mol) en porciones. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a 0°C. Posteriormente, se añadió yodometano (0,03 mol) en THF (c.s.) gota a gota a la mezcla de reacción. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Posteriormente, se vertió la mezcla de reacción en H₂O y se evaporó el THF. Se extrajo el concentrado con CH₂Cl₂. Se secó la fase orgánica separada, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1 y 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 4 g (44%) de producto intermedio 5 impuro que se usó tal cual en reacciones posteriores.

Ejemplo A5

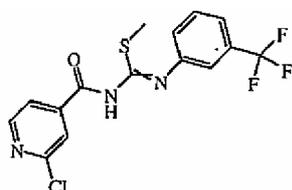
a) Preparación de producto intermedio 10



Se agitó sal de amonio de ácido tiocianico (0,0873 mol) en 2-propanona (150 ml) a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de 2-cloro-4-piridincarbonilo (0,080 mol) en porciones y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió una disolución de 3-(trifluorometil)-bencenammina (0,0727 mol) en una pequeña cantidad de 2-propanona gota a gota y se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas. Se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/EtOAc de 90/10 a 50/50). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente hasta que se obtuvo precipitación. Se separó el precipitado por filtración y se secó, proporcionando 12,630 g (48,3%) de producto intermedio 10.

10

b) Preparación de producto intermedio 11

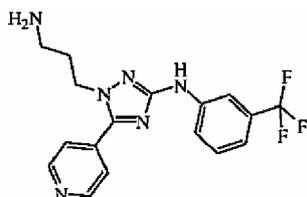


15 Reacción bajo atmósfera de N_2 . Se agitó una disolución de NaH al 60% (0,0410 mol) en THF (c.s.) durante 30 minutos mientras se enfriaba sobre un baño de hielo. Se añadió una disolución de producto intermedio 10 (0,0342 mol) en THF (c.s.) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 30 minutos a $0^\circ C$. Se añadió yodometano (0,0342 mol) en THF (c.s.) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción añadiendo agua. Se evaporó el disolvente orgánico. Se extrajo el concentrado acuoso con EtOAc. Se evaporó el disolvente del extracto. Se agitó el residuo en DIPE, se separó por filtración y se secó, proporcionando 10,977 g (85,9%) de producto intermedio 11.

20

Ejemplo A6

25 Preparación de producto intermedio 12

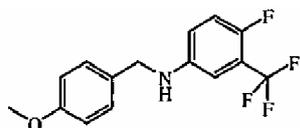


30 Se hidrogenó una mezcla de compuesto 64 (0,0006 mol) en CH_3OH/NH_3 (40 ml) a $14^\circ C$ con níquel de Raney (cantidades catalíticas) como catalizador. Tras la captación de H_2 (2 equiv.), se separó el catalizador por filtración y se evaporó el disolvente del filtrado, proporcionando 0,2 g (100%) de producto intermedio 12 que se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

Ejemplo A7

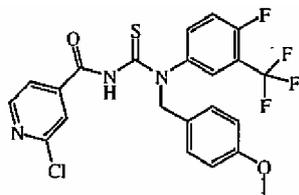
35

a) Preparación de producto intermedio 13



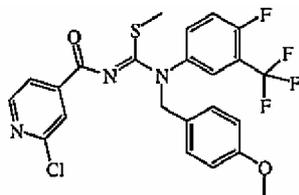
40 Se hizo reaccionar una mezcla de 4-fluoro-3-(trifluorometil)-bencenammina (0,055 mol) y 4-metoxibenzaldehído (7,5 g) en CH_3OH (200 ml) con el 10% de Pd/C (1 g) como catalizador en presencia de una disolución de tiofeno (1 ml; al 4% en DIPE). Tras la captación de H_2 (1 equiv.), se separó el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado, proporcionando 16,45 g (100%) de producto intermedio 13.

b) Preparación de producto intermedio 14



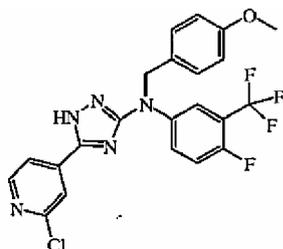
- 5 Se agitó una mezcla de sal de amonio de ácido tiocianico (0,07 mol) en 2-propanona (100 ml) a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de 2-cloro-4-piridincarbonilo (0,063 mol) y se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió producto intermedio 13 (0,06 mol) y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla sobre hielo y después se extrajo con CH_2Cl_2 . Se secó la fase orgánica separada (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se añadió tolueno al residuo y se evaporó el disolvente, proporcionando 29,8 g (100%) de producto intermedio 14.

c) Preparación de producto intermedio 15



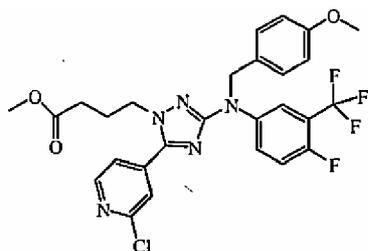
- 15 Se agitó una mezcla de NaH al 60% (0,07 mol) en THF (200 ml) bajo atmósfera de N_2 sobre un baño de hielo. Se añadió producto intermedio 14 (0,06 mol) y se agitó la mezcla durante 1 hora a 0°C . Después se añadió yodometano (10 g, 0,07 mol) y se retiró el baño de hielo. Se añadió H_2O y se evaporó la mezcla de reacción. Se añadió H_2O al residuo y se extrajo esta mezcla con CH_2Cl_2 . Se secó la fase orgánica separada (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente, proporcionando 30,7 g (100%) de producto intermedio 15.

d) Preparación de producto intermedio 16



- 25 Se agitó una mezcla de producto intermedio 15 (0,06 mol) y monohidrato de hidrazina (0,12 mol) en t-BuOH (200 ml) y se sometió a reflujo durante 1 hora. Se evaporó el disolvente y se llevó el residuo a H_2O . Se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 . Se secó la fase orgánica separada (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: primero CH_3OH al 1% en CH_2Cl_2 , después CH_3OH al 2% en CH_2Cl_2). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, proporcionando 15 g (52%) de producto intermedio 16.

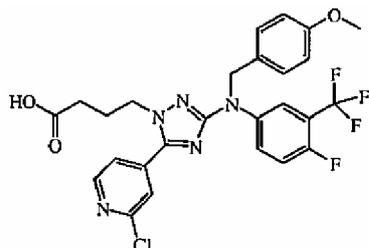
e) Preparación de producto intermedio 17



- 35 Reacción bajo atmósfera de N_2 . Se suspendió NaH al 60% (0,0057 mol) en THF (40 ml) a temperatura ambiente. Se

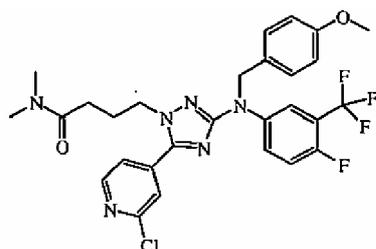
añadió producto intermedio 16 (0,0041 mol) en porciones. Tras 20 minutos, se añadió éster metílico del ácido 4-yodo-butanoico (0,0136 mol) lentamente y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 1 semana. Después se extinguió la mezcla con una disolución saturada de NH_4Cl y se extrajo esta mezcla con EtOAc (2 x). Se lavó la fase orgánica separada con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante columna de SiO_2 Biotage 40M, eluyendo con desde EtOAc al 20%/heptano hasta EtOAc al 30%/heptano, finalmente EtOAc al 50%/heptano (la mayor parte del producto eluye a entre el 25% y el 35%). Se recogieron dos fracciones (CCF pura, EtOAc al 30%/heptano). Se evaporaron los disolventes de ambas fracciones, proporcionando 1,54 g del regioisómero no deseado y 0,638 g de producto intermedio 17.

10 f) Preparación de producto intermedio 18



15 Se agitó una disolución de producto intermedio 17 (0,0013 mol) e hidróxido de litio monohidratado (0,0062 mol) en THF (20 ml), CH_3OH (5 ml) y H_2O (5 ml) a temperatura ambiente durante 6 horas. Se extinguió la mezcla con HCl 1 N y se recogió el precipitado mediante filtración, se lavó con agua y CH_3CN y después se secó, proporcionando 0,7 g de producto intermedio 18 como un sólido pálido.

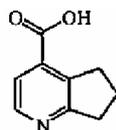
20 g) Preparación de producto intermedio 19



25 A una disolución de producto intermedio 18 (0,00125 mol) en DMF (10 ml) se le añadieron clorhidrato de N-metilmetanamina (0,00250 mol), HOBt (0,00375 mol), EDCI (0,00375 mol) y DIPEA (0,00500 mol). Se agitó la disolución de reacción resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. Se extinguió la reacción con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (2 x) y se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó el disolvente del filtrado, proporcionando 0,550 g de producto intermedio 19 como un aceite pálido.

30 Ejemplo A8

Preparación de producto intermedio 21

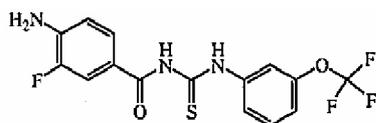


35 Se agitó una mezcla de 4-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina (0,0520 mol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,1 g), 1,3-bis(difosfino)propano (0,4 g) y KOAc (10 g) en THF (100 ml) y H_2O (20 ml) bajo 50 atm. de CO durante 16 horas a 150°C . Se evaporó la mezcla y se añadió agua. Se separó el precipitado por filtración y se secó, proporcionando 9,20 g (100%) de producto intermedio 21.

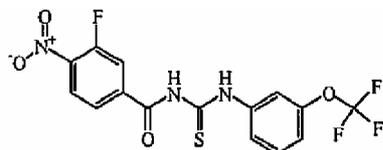
40

Ejemplo A9

Preparación de producto intermedio 22



Se hidrogenó una mezcla de



5

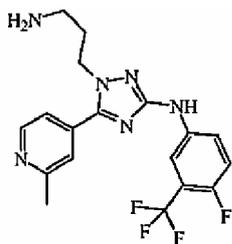
(0,036 mol) en THF (300 ml) a temperatura ambiente con el 5% de Pd/C y V₂O₅ al 0,5% (4 g) como catalizador en presencia de una disolución de tiofeno (1 ml; al 4% en DIPE). Tras la captación de H₂ (3 equiv.), se separó el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado, proporcionando un residuo aceitoso. Se cristalizó este aceite en 2-propanol. Se separó el precipitado por filtración y se secó, proporcionando 8,0 g (60%) de producto intermedio 22.

10

Ejemplo A10

Preparación de producto intermedio 23

15

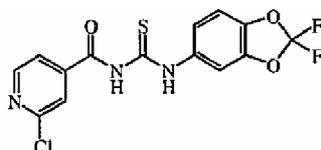


Se hidrogenó una disolución de compuesto 25 (0,0054 mol) en CH₃OH/NH₃ (50 ml) a 14°C con níquel de Raney (1/4 de cuchara) como catalizador. Tras la captación de H₂ (2 eq.), se separó el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado. Después se añadió H₂O. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se secó la fase orgánica separada (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,87 g de producto intermedio 23.

20

Ejemplo A11 a)

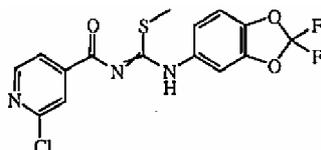
25 Preparación de producto intermedio 24



Se añadió cloruro de 2-cloro-4-piridincarbonilo (0,16 mol) gota a gota a una mezcla con agitación de sal de amonio de ácido tiociánico (0,175 mol) en 2-propanona (250 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla resultante durante 2 horas. Se añadió 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-amina (25 g, 0,145 mol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Después se vertió la mezcla sobre hielo. Se separó el precipitado por filtración y se secó, proporcionando producto intermedio 24 que se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción.

30

35 b) Preparación de producto intermedio 25

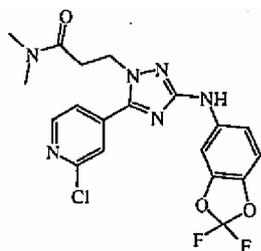


Reacción bajo flujo de N₂. Se agitó NaH al 60% (0,16 mol) en THF (500 ml) sobre un baño de hielo. Se añadió producto intermedio 24 (0,145 mol) y se agitó la mezcla durante 2 horas a 0°C. Se añadió yodometano (0,16 mol) y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente. Se descompuso la mezcla de reacción en H₂O.

40

Se evaporó el disolvente. Se añadió H₂O a la mezcla. Se extrajo esta mezcla con CH₂Cl₂. Se secó la fase orgánica separada (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en DIPE. Se separó el precipitado por filtración y se secó, proporcionando 30,4 g (54%) de producto intermedio 25.

5 c) Preparación de producto intermedio 26

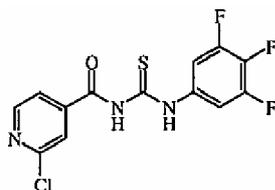


10 Se disolvió producto intermedio 25 (0,0036 mol) en 2-metil-2-propanol (60 ml) y se añadió 3-hidrazino-N,N-dimetilpropanamida (0,0072 mol) a la disolución. Se agitó la mezcla de reacción y se sometió a reflujo durante 5 horas. Se evaporó el disolvente. En primer lugar se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (sistema de purificación ultrarrápido de Biotage; gradiente de CH₂Cl₂/CH₃OH desde 100/0 hasta 90/10). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en CH₂Cl₂/DIPE, proporcionando 0,69 g de producto intermedio 26.

15

Ejemplo A12

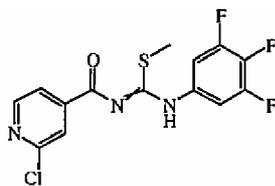
a) Preparación de producto intermedio 27



20

25 Se agitó sal de amonio de ácido tiocianico (0,14 mol) en AcOH (180 ml) a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de 2-cloro-4-piridincarbonilo (0,11 mol) y se agitó la mezcla durante 2 horas. Se añadió 3,4,5-trifluorobencenammina (0,1 mol) y se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. Después se vertió la mezcla en hielo. Se separó el precipitado por filtración y se secó, proporcionando 24,32 g (70%) de producto intermedio 27.

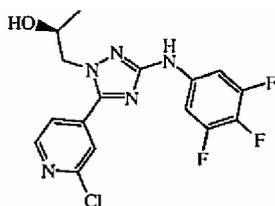
b) Preparación de producto intermedio 28



30

35 Se agitó NaH al 60% (0,075 mol) en THF (500 ml) sobre un baño de hielo bajo atmósfera de N₂. Se añadió producto intermedio 27 (0,07 mol) y después se agitó la mezcla durante 2 horas a 0°C. Se añadió yodometano (0,075 mol) y se retiró el baño de hielo. Se añadió H₂O y se evaporó la mezcla. Se añadió H₂O al residuo y se extrajo esta mezcla con CH₂Cl₂. Se secó la fase orgánica separada (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en Et₂O. Se separó el precipitado por filtración y se secó, proporcionando 17,51 g (70%) de producto intermedio 28.

c) Preparación de producto intermedio 29

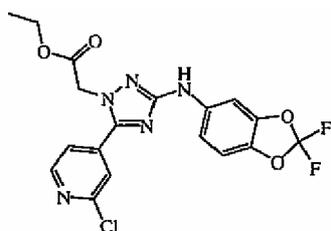


40

Se agitó una mezcla de producto intermedio 28 (0,0083 mol), (2S)-1-hidrazino-2-propanol (0,0167 mol) y 2-metil-2-propanol (50 ml) y se sometió a reflujo durante 2 horas. Después se evaporó el disolvente y se añadió H₂O al residuo. Se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂. Se secó la fase orgánica separada (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en CH₂Cl₂. Se separó el precipitado por filtración y se secó, proporcionando 2,06 g (65%) de producto intermedio 29.

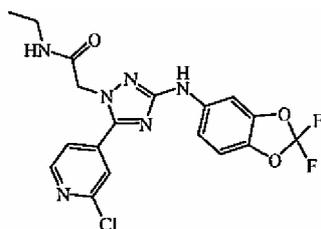
Ejemplo A 13

a) Preparación de producto intermedio 30



Se agitó una mezcla de producto intermedio 25 (0,0182 mol), éster etílico del ácido 2-hidrazinil-acético:clorhidrato (1:1) (0,0364 mol) y 2-metil-2-propanol (75 ml) en DIPEA (0,0364 mol) y se sometió a reflujo durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se separó el precipitado por filtración y se secó, proporcionando 2,98 g (37%) de producto intermedio 30.

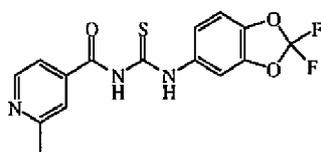
b) Preparación de producto intermedio 31



Se calentó una suspensión de producto intermedio 30 (0,0159 mol) en etanamina (2 M en CH₃OH) (80 ml) a 70°C durante 3 horas. En primer lugar la mezcla se volvió homogénea, y después se formó un precipitado. Se recogió el precipitado mediante filtración, se lavó con etanol y después DIPE, y después se secó, proporcionando 4,94 g de producto intermedio 31.

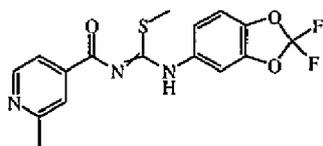
Ejemplo A14

a) Preparación de producto intermedio 32



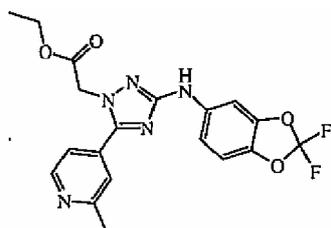
Se disolvió cloruro de 2-metil-4-piridincarbonilo (0,1160 mol) en 2-propanona (400 ml) a temperatura ambiente, se añadió sal de amonio de ácido tiocianico (0,1300 mol). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos, después se añadió 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-amina (0,1160 mol) lentamente mediante un embudo de adición. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, después se extinguió mediante H₂O (100 ml), se extrajo mediante CH₂Cl₂ (3 x 100 ml), se secó la fase orgánica combinada (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de heptano/EtOAc desde 70/30 hasta 50/50). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 6,5 g de producto intermedio 32.

b) Preparación de producto intermedio 33



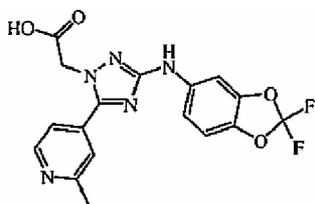
Se agitó una disolución de NaH al 60% en parafina (0,018 mol) en THF (100 ml) sobre un baño de hielo bajo atmósfera de N₂. Se añadió producto intermedio 32 (0,0171 mol) y se agitó la mezcla durante 1 hora a 0°C. Se añadió yodometano (0,018 mol) y se retiró el baño de hielo. Después se evaporó el disolvente y se añadió agua al residuo. Se extrajo esta mezcla con CH₂Cl₂. Se secó la fase orgánica separada (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, proporcionando 4,5 g de producto intermedio 33 que se usó tal cual en la siguiente reacción.

c) Preparación de producto intermedio 34



Se disolvió producto intermedio 33 (0,0167 mol) en 2-metil-2-propanol (150 ml). Después se añadieron éster etílico del ácido 2-hidrazinil-acético: clorhidrato (1:1) (0,0334 mol) y DIPEA (0,0334 mol). Se agitó la mezcla de reacción y se sometió a reflujo durante 4 horas. Se evaporó el disolvente. Se usó el residuo sin purificación adicional, proporcionando producto intermedio 34.

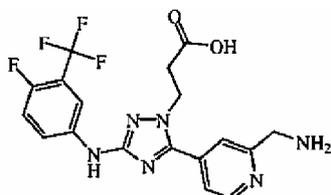
d) Preparación de producto intermedio 35



Se agitó una mezcla de producto intermedio 34 (0,0123 mol) y LiOH (0,0132 mol) en THF (16 ml), CH₃OH (5 ml) y H₂O (5 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se evaporaron los disolventes y se llevó el residuo a 20 ml de HCl (1 N). Se separó el precipitado por filtración y se secó, proporcionando 0,940 g (100%) de producto intermedio 35.

Ejemplo A15

Preparación de producto intermedio 36

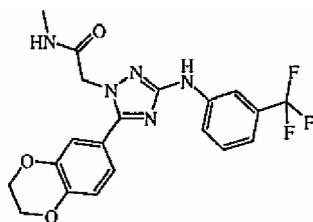


Se agitó una disolución de compuesto 30 (0,0001 mol) en TFA (5 ml) durante la noche a 40°C. Después se evaporó el disolvente, proporcionando producto intermedio 36 como sal de TFA.

B. PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS

Ejemplo B1

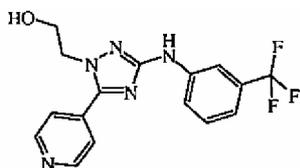
Preparación de compuesto 1



- 5 Se cargó un recipiente de presión con una mezcla de compuesto 63 (0,000446 mol) en $\text{CH}_3\text{NH}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (20 ml) y se agitó la mezcla durante 16 horas a 180°C . Se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante HPLC, método B. Se recogieron las fracciones de producto deseado y se evaporó el disolvente. Se añadieron una disolución acuosa de Na_2CO_3 (1,5 ml) y CH_2Cl_2 al residuo. Se filtró la mezcla a través de un filtro Extrelute. Se evaporó el disolvente del filtrado. Se secó el residuo, proporcionando 0,096 g (50%) de compuesto 1.

10 Ejemplo B2

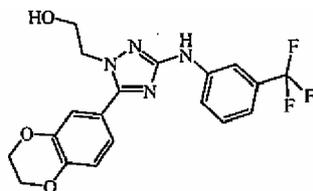
Preparación de compuesto 2



- 15 Se agitó una mezcla de producto intermedio 5 (0,012 mol) y monohidrato de 2-hidrazino-etanol (0,012 mol) en etanol (100 ml) a reflujo durante 2 horas. Después se evaporó el disolvente y se purificó el residuo obtenido mediante HPLC, método A. Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se secó el residuo, proporcionando 0,076 g de compuesto 2.

20 Ejemplo B3

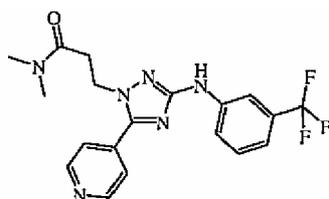
Preparación de compuesto 3



- 25 Se agitó una mezcla de producto intermedio 2 (0,0075 mol) y monohidrato de 2-hidrazino-etanol (0,0075 mol) en etanol (100 ml) a reflujo durante 2 horas. Se evaporó el disolvente. Se cristalizó la mezcla de reacción en CH_3CN . Se separó el precipitado por filtración y se secó, proporcionando 1,249 g (41%) de compuesto 3.

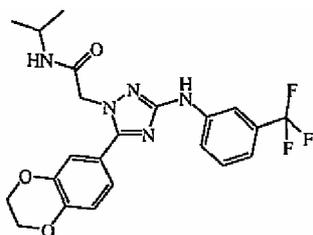
30 Ejemplo B4

Preparación de compuesto 4

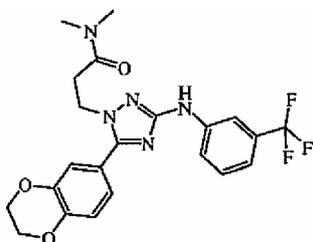


- 35 Se agitó una mezcla de compuesto 65 (0,000242 mol), clorhidrato de N-metilmetanamina (0,000242 mol) y HBTU (0,000363 mol) en DIPEA (0,0009687 mol) y CH_2Cl_2 (10 ml) durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante HPLC, método A. Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se secó el residuo, proporcionando 0,003 g (3%) de compuesto 4.

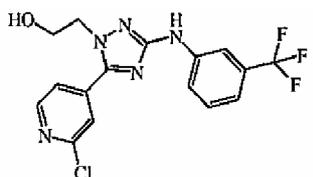
40 Ejemplo B5

Preparación de compuesto 5

- 5 Se cargó un recipiente de presión con una mezcla de compuesto 63 (0,00089 mol) y 2-propanamina (1 g) en THF (20 ml) y se calentó la mezcla durante 16 horas a 175°C. Se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante HPLC, método A. Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,084 g (20%) de compuesto 5.

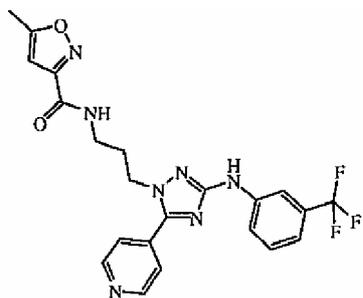
10 Ejemplo B6Preparación de compuesto 6

- 15 Se agitó una mezcla de compuesto 67 (0,00023 mol), clorhidrato de N-metilmetanamina (0,00046 mol) y DIPEA (0,00092 mol) en DMF (5 ml) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió HBTU (0,00035 mol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 80°C. Se evaporó el disolvente. Se repartió el residuo entre una disolución acuosa de Na₂CO₃ (1 ml) y CH₂Cl₂. Se secó la mezcla sobre Extrelute. Se evaporó el disolvente del filtrado. Se purificó el residuo mediante HPLC, método A. Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,062 g (58%) de compuesto 6.
- 20

Ejemplo B725 Preparación de compuesto 7

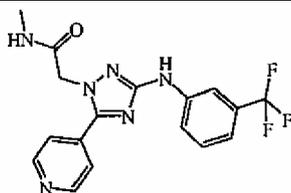
- 30 Se agitó una mezcla de producto intermedio 11 (0,0094 mol) y monohidrato de 2-hidrazino-etanol (0,0112 mol) en 2-metil-2-propanol (60 ml) y se sometió a reflujo durante 2 horas, después se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente y se separó el precipitado resultante por filtración, se aclaró con DIPE, después se secó, proporcionando 2,31 g (64%) de compuesto 7.

Ejemplo B835 Preparación de compuesto 8

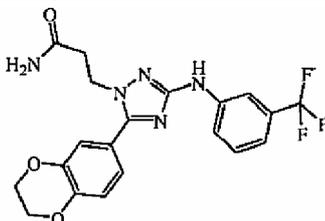


5 Se agitó una mezcla de producto intermedio 12 (0,000552 mol), cloruro de 5-metil-3-isoxazolcarbonilo (0,000552 mol) y Et_3N (0,001104 mol) en CH_2Cl_2 (5 ml) durante 1 hora a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente. Después se añadieron disolución acuosa de Na_2CO_3 (1 ml) y CH_2Cl_2 al residuo. Se filtró la mezcla a través de un filtro Extrelute y se evaporó el disolvente del filtrado. Se purificó el residuo mediante HPLC, método A. Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se secó el residuo, proporcionando 0,097 g (37%) de compuesto 8.

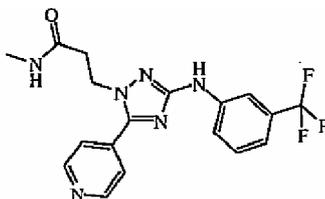
10 A continuación se indican compuestos que se prepararon según uno de los ejemplos anteriores.



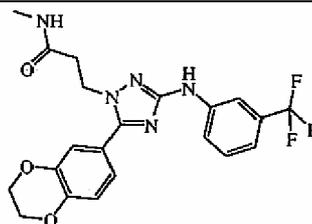
Compuesto 9
procedimiento según el protocolo general descrito para el ejemplo B4 usando $\text{CH}_3\text{NH}_2/\text{THF}$ (2 M) y CH_2Cl_2 como disolvente



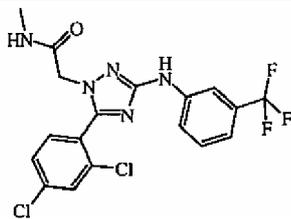
Compuesto 10
procedimiento según el protocolo general descrito para el ejemplo B4 usando NH_4Cl y DMF como disolvente



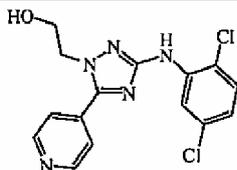
Compuesto 11
procedimiento según el protocolo general descrito para el ejemplo B4 usando $\text{CH}_3\text{NH}_2/\text{THF}$ y CH_2Cl_2 como disolvente



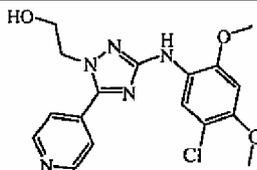
Compuesto 12
procedimiento según el protocolo general descrito para el ejemplo B4 usando $\text{CH}_3\text{NH}_2/\text{THF}$ (2 M) y DMF como disolvente



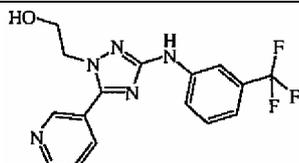
Compuesto 13
procedimiento según el protocolo general descrito para el ejemplo B4 usando $\text{CH}_3\text{NH}_2/\text{THF}$ (2 M) y CH_2Cl_2 como disolvente



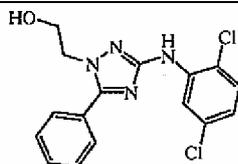
Compuesto 14
procedimiento según el protocolo general descrito para el ejemplo B3



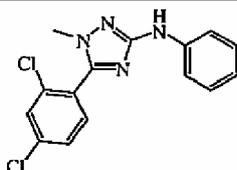
Compuesto 15
procedimiento según el protocolo general descrito para el ejemplo B7 usando etanol como disolvente. Se obtuvo producto puro mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1 y 90/10)



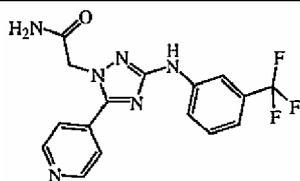
Compuesto 16
procedimiento según el protocolo general descrito para el ejemplo B2



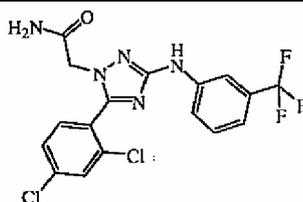
Compuesto 17
procedimiento según el protocolo general descrito para el ejemplo B3



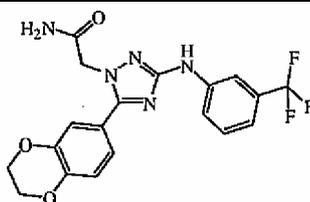
Compuesto 18
procedimiento según el protocolo general descrito para el ejemplo B2 usando metilhidrazina. Se obtuvo producto puro mediante recristalización en 2-propanol



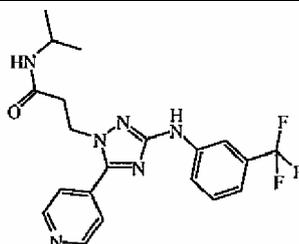
Compuesto 19
procedimiento según el protocolo general descrito para el ejemplo B5 a una temperatura de 180°C



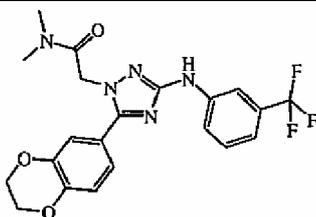
Compuesto 20
procedimiento según el protocolo general descrito para el ejemplo B5 usando THF/NH₄OH/CH₃OH como disolvente a una temperatura de 150°C



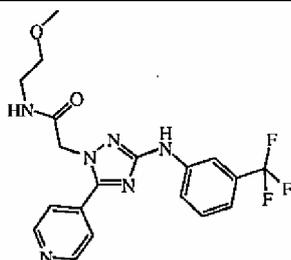
Compuesto 21
procedimiento según el protocolo general descrito para el ejemplo B1 usando CH₃OH/NH₃ como disolvente



Compuesto 22
procedimiento según el protocolo general descrito para el ejemplo B6 con un exceso de propanamina



Compuesto 23
procedimiento según el protocolo general descrito para el ejemplo B5 usando clorhidrato de N-metilmetanamina a una temperatura de 200°C

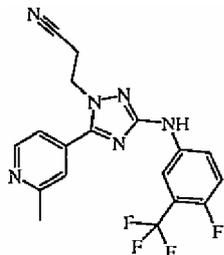


Compuesto 24
procedimiento según el protocolo general descrito para el ejemplo B5 usando 2-metoxietanamina

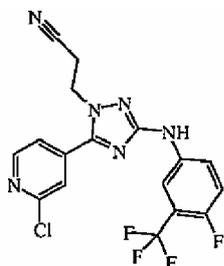
Ejemplo B9

a) Preparación de compuesto 25

5



Se añadió CH_3MgBr (0,015 mol) lentamente a una mezcla de

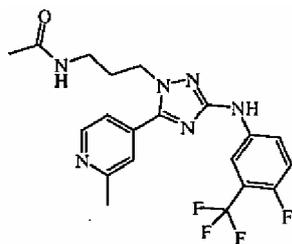


10

(0,00575 mol), acetilacetonato de hierro (III) (0,00575 mol) y 1-metil-2-pirrolidinona (5 ml) en THF (30 ml) a 0°C bajo atmósfera de N_2 . Tras la adición, se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 1 hora. Después se extinguió la mezcla con H_2O . Se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 . Se secó la fase orgánica separada (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (Flash Master; eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}$ al 10%/ CH_2Cl_2) primero a 100/0, después a 50/50, después a 0/100). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. Se precipitó el producto mediante adición de isopropil éter. Se separó el precipitado por filtración y se secó, proporcionando 2,80 g de compuesto 25.

15

20 b) Preparación de compuesto 27



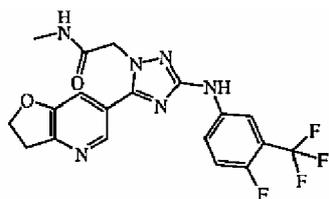
25

Se enfrió una disolución de producto intermedio 23 (0,0008 mol) en CH_2Cl_2 (20 ml) hasta 0°C . Se añadieron anhídrido del ácido acético (0,0009 mol), Et_3N (0,077 g, 0,0008 mol) y N,N -dimetil-4-piridinamina (0,002 g) a la disolución. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Después, se extinguió la mezcla mediante H_2O y se extrajo la mezcla acuosa con EtOAc (3 x30 ml), se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en DIPE. Se separaron los cristales por filtración, proporcionando 0,0401 g de compuesto 27.

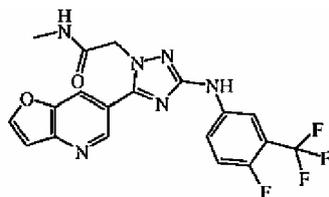
30

Ejemplo B10

Preparación de compuesto 28



Se hidrogenó una disolución de



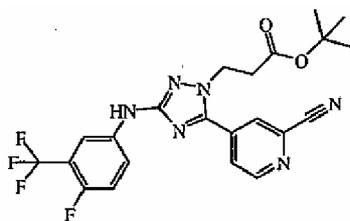
5

(0,00043 mol) en CH_3OH (40 ml) con el 10% de Pd/C (0,1 g) como catalizador. Tras la captación de H_2 (1 equiv.), se separó el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo mediante HPLC, método A. Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,087 g de compuesto 28.

10

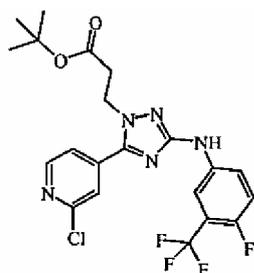
Ejemplo B11

a) Preparación de compuesto 29



15

Se calentó una mezcla de

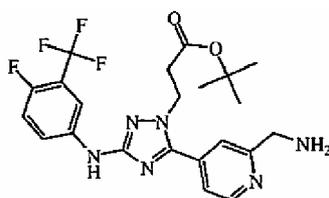


20

(0,001 mol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,025 g), DPPF (0,0001 mol), Hg.Zn (0,0002 mol) y cianuro de zinc (0,0009 mol) en dimetilacetamida (5 ml) durante 60 minutos a 100°C usando potencia de microondas. Se evaporó la mezcla hasta sequedad y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando de CH_2Cl_2 a CH_3OH al 10% en CH_2Cl_2 como eluyente. Se evaporaron las fracciones de producto y se trituraron con DIPE/hexano. La filtración y el secado proporcionaron un polvo blanquecino, proporcionando 0,3594 g (75%) de compuesto 29.

25

b) Preparación de compuesto 30



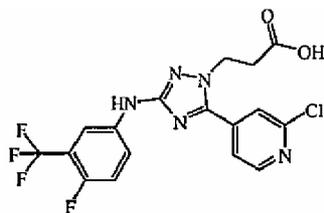
30

Se hidrogenó una mezcla de compuesto 29 (0,0007 mol) y níquel de Raney (catalizador) en $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 7 N (40 ml) con H_2 (31 ml) durante 1 día a 14°C . Se separó el catalizador por filtración, se evaporó el disolvente y se purificó el

residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de CH_2Cl_2 a $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (7 N) al 10% en CH_2Cl_2 como eluyente. Se evaporaron las fracciones de producto, proporcionando 0,1567 g (48%; cristales blancos) de compuesto 30.

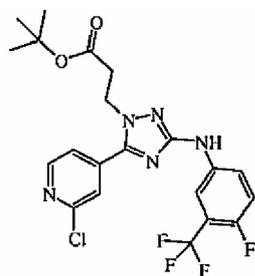
5 Ejemplo B12

a) Preparación de compuesto 31



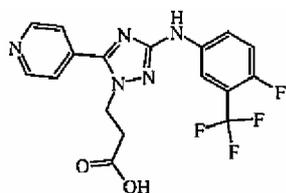
10

Se agitó una disolución de



15 en TFA durante 45 minutos a 40°C, tras lo cual se evaporó el disolvente, proporcionando compuesto 31.

b) Preparación de compuesto 32

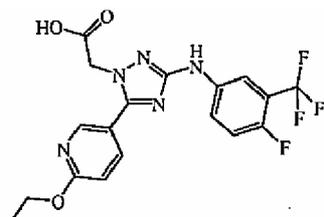


20

Se hidrogenó una mezcla de compuesto 31 (0,0023 mol) en THF (50 ml) con el 10% de Pd/C (0,3 g) como catalizador en presencia de una disolución de tiofeno (0,1 ml; al 4% en DIPE) y Et_3N (1 ml). Tras la captación de H_2 (1 equiv.), se separó el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado, proporcionando 0,76 g de compuesto 32.

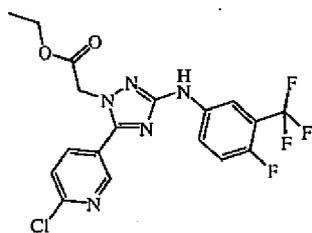
25 Ejemplo B13

Preparación de compuesto 34



30

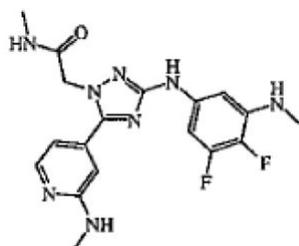
Reacción en horno microondas. Se calentó una mezcla de



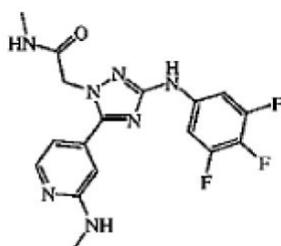
- 5 (0,00068 mol) en NaOEt al 21% en etanol (2 ml) y etanol (3 ml) durante 30 minutos a 100°C. Se evaporó el disolvente. Se llevó el residuo a agua, después se acidificó con HCl concentrado, y se separó el precipitado resultante por filtración, se lavó con agua y se secó, proporcionando 0,25 g (80%) de compuesto 34 como sal de ácido clorhídrico (.HCl).

Ejemplo B 14

- 10 Preparación de compuestos 35 y 36

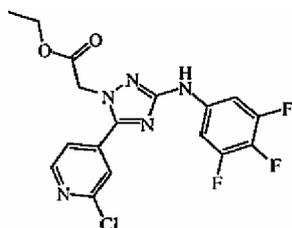


Compuesto 35



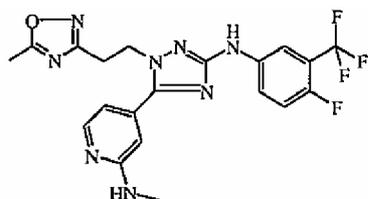
Compuesto 36

- 15 Se calentó una disolución de

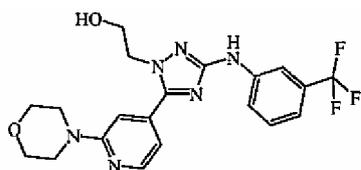


- 20 (0,00122 mol) y metanamina (2 g) en etanol (20 ml) durante 24 horas a 160°C en un horno microondas. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante HPLC, método B. Se recogieron dos grupos de fracciones de producto y se evaporó su disolvente. Se secó el residuo del primer grupo de fracciones, proporcionando 0,018 g (4%) de compuesto 35. Se trató el residuo del segundo grupo de fracciones con una disolución acuosa de Na₂CO₃. Se añadió CH₂Cl₂. Se separó el precipitado resultante por filtración y se secó, proporcionando 0,151 g (32%) de compuesto 36.

- 25 Se preparó compuesto 37 de una manera similar a la descrita en el ejemplo B14

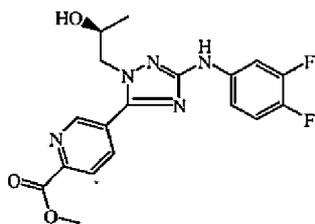


- 30 Se preparó compuesto 38 de una manera similar a la descrita en el ejemplo B14.



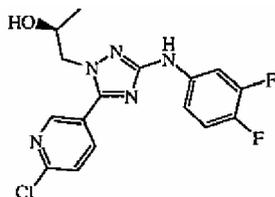
Ejemplo B15

5 a) Preparación de compuesto 40



Se hizo reaccionar una disolución de

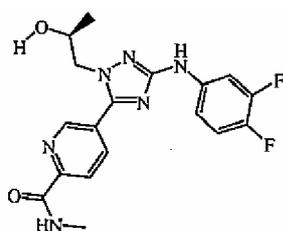
10



(0,00082 mol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,011 g), 1,3-propanodilbis[difenilfosfina] (0,041 g) y CH_3COOK (0,5 g) en THF (30 ml) y CH_3OH (10 ml) durante 16 horas bajo atmósfera de CO (50 atm) a 100°C . Se evaporó la mezcla de reacción y se disolvió el residuo en CH_2Cl_2 . Se lavó esta disolución con H_2O . Se secó la fase orgánica (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{CH}_3\text{OH}$ al 5%). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,3 g (94%) de compuesto 40 (enantiómero S).

15

20 b) Preparación de compuesto 41

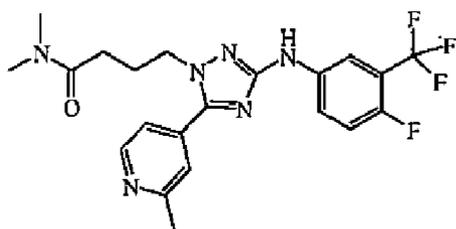


Se disolvió compuesto 40 (0,0005 mol) en CH_3NH_2 2 M en THF (8 ml) y se dividió la disolución en 2 tubos para microondas. Se agitó la mezcla de reacción en un microondas durante 2 horas a 100°C . Se concentró la mezcla de reacción mediante evaporación. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5). Se concentró la fracción de producto mediante evaporación, proporcionando 0,158 g (80%) de compuesto 41.

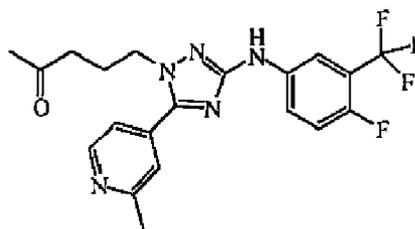
25

30 Ejemplo B16

Preparación de compuestos 42 y 43



Compuesto 42

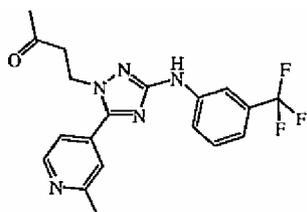


Compuesto 43

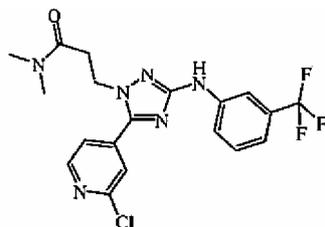
Se añadieron acetilacetato de hierro (III) (0,0001 mol) y 1-metil-2-pirrolidinona (0,5 ml) a una disolución de compuesto 68 (0,0008 mol) en THF (8 ml). Se enfrió la mezcla hasta 0°C bajo atmósfera de N₂. Después se añadió CH₃MgBr 3 M en Et₂O (0,0049 mol) lentamente. Tras 10 minutos, se extinguió la mezcla con CH₃OH (1 ml) y NH₄Cl saturado. Después, se extrajo la mezcla con EtOAc (2 x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con H₂O, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante HPLC, método A. Se recogieron 2 fracciones diferentes y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,143 g (sólido blanco) de compuesto 42 y 0,105 g (sólido blanco) de compuesto 43.

Ejemplo B17

Preparación de compuesto 47



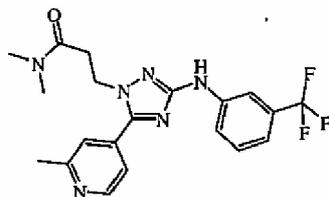
Reacción bajo flujo de N₂. Se agitó una mezcla de



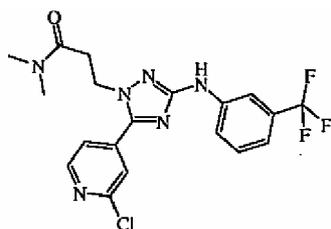
(0,0023 mol) y acetilacetato de hierro (III) (0,0002 mol) en THF (12 ml) y 1-metil-2-pirrolidinona (3 ml) sobre un baño de hielo. Se añadió CH₃MgBr 3 M en Et₂O (10 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos a 0°C. Se añadió CH₃OH (5 ml) y después se evaporó el disolvente. Se llevó el residuo a H₂O y CH₂Cl₂. Se filtró esta mezcla sobre Dicalite. Se separó el filtrado. Se secó la fase orgánica separada (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₃OH/ CH₂Cl₂ a desde 0/100 hasta 90/10). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,156 g de compuesto 47.

Ejemplo B18

Preparación de compuesto 48



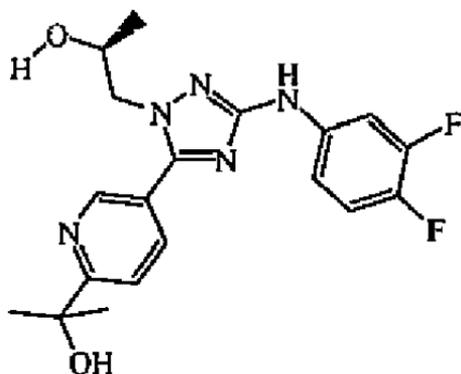
Reacción bajo flujo de N₂. Se agitó una mezcla de



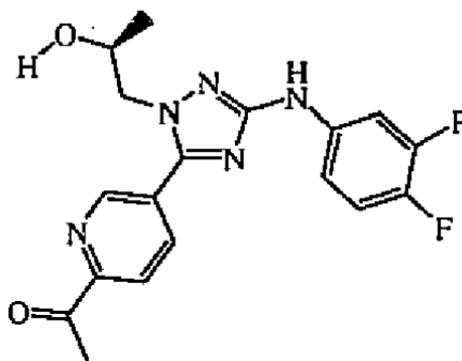
(0,0023 mol) y acetilacetato de hierro (III) (0,0002 mol) en THF (12 ml) y 1-metil-2-pirrolidinona (3 ml) sobre un baño de hielo. Se añadió CH_3MgBr 3 M en Et_2O (sólo 5 ml) gota a gota (lentamente) y después se añadió CH_3OH (5 ml) inmediatamente a la mezcla de reacción. Se evaporó el disolvente. Se llevó el residuo a H_2O (3 ml) y CH_2Cl_2 . Se filtró esta mezcla sobre Dicalite. Se evaporó el disolvente del filtrado. Se llevó el residuo a DIPE. Se lavó la mezcla 2 veces con H_2O . Se secó la fase orgánica separada (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se recristalizó el residuo en DIPE, se separó el precipitado por filtración y se secó, proporcionando 0,608 g (63%) de compuesto 48.

Ejemplo B19

Preparación de compuestos 49 y 50



Compuesto 49

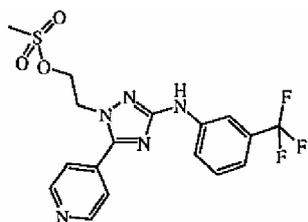


Compuesto 50

Se agitó compuesto 40 (0,001 mol) en THF (20 ml) bajo atmósfera de N_2 y se enfrió la mezcla hasta -78°C . Se añadió metil-litio 1,6 M en Et_2O (3,2 ml) gota a gota a -78°C , y se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a -78°C . Después se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. Después se vertió la mezcla en una disolución saturada de NH_4Cl y se agitó la mezcla resultante durante 15 minutos. Se separaron las fases. Se secó la fase orgánica (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,112 g de compuesto 49 y 0,165 g de compuesto 50.

Ejemplo B20

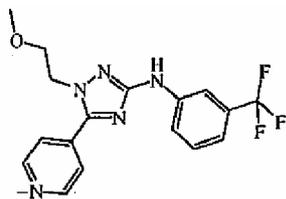
a) Preparación de compuesto 51



Se agitó compuesto 2 (0,0115 mol) en Et_3N (0,023 mol) y CH_2Cl_2 (200 ml) a temperatura ambiente. Después se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,0117 mol) en CH_2Cl_2 (c.s.) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se lavó con H_2O . Se secó la fase orgánica separada, se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo sobre gel de sílice mediante filtro de vidrio (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 99/1, 98/2, 97/3 y 96/4). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente,

proporcionando 2,93 g (60%) de compuesto 51.

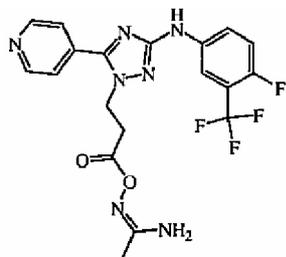
b) Preparación de compuesto 52



10 Se agitó una mezcla de compuesto 51 (0,00234 mol) en CH₃OH (5 ml), H₂O (1 ml) y HOAc (1 gota) durante 45 minutos a 160°C en un microondas. Se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante HPLC, método A. Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se secó el residuo, proporcionando 0,107 g (13%) de compuesto 52.

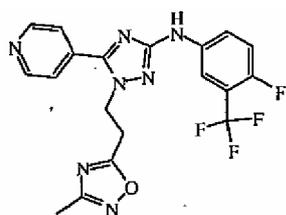
Ejemplo B21

a) Preparación de compuesto 53



20 Se agitó una mezcla de compuesto 32 (0,0019 mol) y (1Z)-N'-hidroxi-etanimidamida (0,0023 mol) en CH₂Cl₂ (14,3 ml; p.a.) y DMF (1,6 ml; p.a.) a -10°C. Después se añadieron HOBt (0,31 g, 0,0023 mol) y N,N'-metanotetraailbis-2-propanamina (0,29 g, 0,0023 mol) y se agitó la suspensión durante 15 minutos a -10°C. Después se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente (disolución tras 30 minutos y después se formó un precipitado). Se separó el precipitado por filtración y se lavó con CH₂Cl₂ y DIPE, proporcionando 0,385 g de compuesto 53.

b) Preparación de compuesto 69

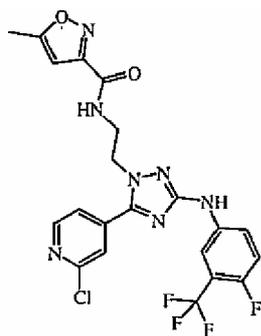


30 Se agitó una mezcla de compuesto 53 (0,0006 mol), N,N'-metanotetraailbis-2-propanamina (0,0013 mol) y CH₃CN (10 ml) en el horno microondas a 150°C durante 40 minutos. Tras la evaporación de la mezcla de reacción, se purificó el residuo sobre columna de gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂ con CH₃OH al 5%). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Se secó el residuo sólido (vacío, 70°C), proporcionando 0,144 g de compuesto 69.

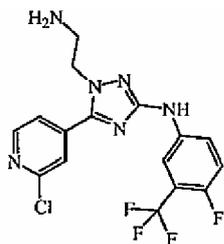
Ejemplo B22

Preparación de compuesto 54

35



Se agitó una mezcla de

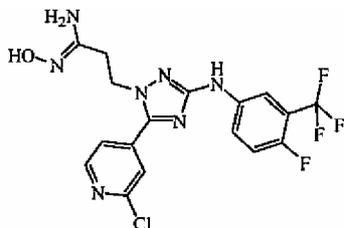


5

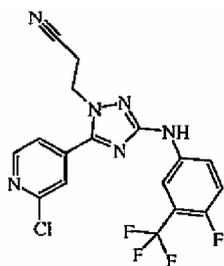
(0,00250 mol), cloruro de 5-metil-3-isoxazolcarbonilo (0,00250 mol) y Et_3N (0,00225 mol) en CH_2Cl_2 (50 ml) durante 1 hora a temperatura ambiente. Se extinguió la reacción con una disolución acuosa de Na_2CO_3 . Se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 . Se secó la fase orgánica separada (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se añadió DIPE para precipitar algo de producto. Se separó el precipitado por filtración y se secó, proporcionando 0,30 g de compuesto 54.

Ejemplo B23

15 a) Preparación de compuesto 55



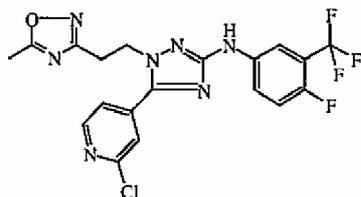
Se agitó clorhidrato de hidroxilamina (0,011 mol) en etanol (20 ml) y después se añadió NaOH (0,011 mol) en H_2O (10 ml) gota a gota. Se añadió



(0,0056 mol) en porciones a la mezcla, después se añadió etanol (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción y se sometió a reflujo durante 4 horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se separó el precipitado resultante por filtración, se lavó con agua/etanol 1/1, y se secó (vacío, 70°C), proporcionando 2 g (80%) de compuesto 55.

30 b) Preparación de compuesto 56

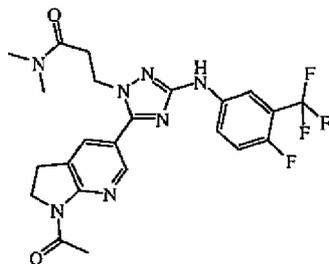
30



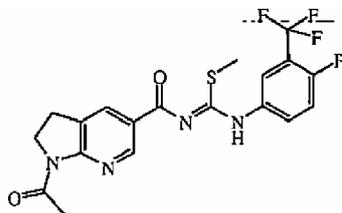
5 Se agitó una mezcla de compuesto 55 (0,00338 mol), cloruro de acetilo (0,00338 mol) y DIPEA (0,0068 mol) en THF (40 ml), después se dividió en 8 tubos. Se calentó la mezcla de reacción durante 30 minutos a 150°C en el horno microondas. Se recombinó la mezcla de reacción (8 tubos). Se evaporó el disolvente. Se disolvió el residuo en CH₂Cl₂, se lavó con una disolución acuosa al 10% de Na₂CO₃, después se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo sobre gel de sílice sobre un filtro de vidrio (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 95/5). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 1,2 g (75%) de compuesto 56.

10 Ejemplo B24

a) Preparación de compuesto 57

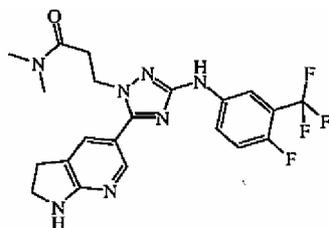


15 Se agitó una mezcla de



20 (0,00068 mol) y 3-hidrazino-N,N-dimetil-propanamida (0,00136 mol) en t-BuOH (50 ml) y se sometió a reflujo durante 2 horas. Se evaporó el disolvente y se llevó el residuo a H₂O. Se extrajo esta mezcla con CH₂Cl₂. Se secó la fase orgánica separada (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo sobre gel de sílice sobre un filtro de vidrio (eluyente: CH₃OH al 1% en CH₂Cl₂ y después CH₃OH al 2% en CH₂Cl₂). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,065 g de compuesto 57.

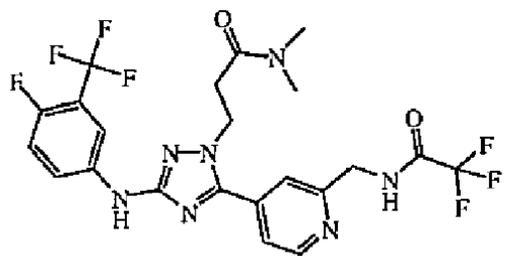
25 b) Preparación de compuesto 58



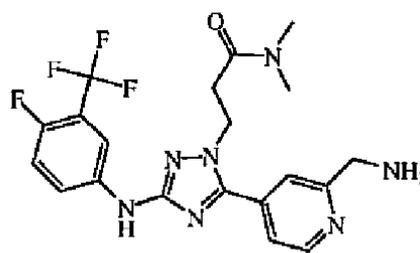
30 Se agitó una mezcla de compuesto 57 (0,0001 mol), K₂CO₃ (0,0007 mol), H₂O (1 ml) y CH₃OH (1 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó el disolvente y se añadió CH₃OH (1 ml) y se agitó durante 2 horas a 70°C. Se evaporó la mezcla y se añadió 1 ml de H₂O y CH₂Cl₂. Se filtró la mezcla sobre un filtro Extrelute y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo mediante HPLC, método A. Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Se secó el residuo, proporcionando 0,017 g (28%) de compuesto 58.

35 Ejemplo B25

Preparación de compuestos 59 y 60



Compuesto 59

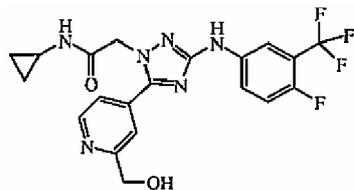


Compuesto 60

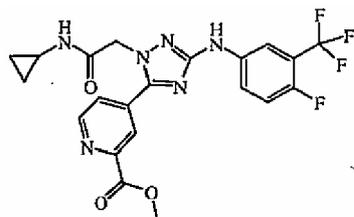
- 5 Se añadió HBTU (0,00021 mol) a una disolución de producto intermedio 36 (0,0001 mol) en N-metilmetanamina (5 ml; 5,6 M en etanol). Tras 15 minutos, se añadió una cantidad adicional de HBTU (0,00021 mol). Se evaporó la mezcla hasta sequedad y se redisolvió el residuo en una disolución al 10% de Na_2CO_3 . Se extrajo esta mezcla con 3 x 50 ml de CH_2Cl_2 . Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante HPLC, método B, proporcionando 2 fracciones: fracción 1 y fracción 2. Se evaporó el disolvente de la fracción 2 proporcionando 0,0027 g (5%) de compuesto 59. Se recuperó la fracción 1 mediante una extracción ácido-base con HCl 1 N, NaHCO_3 y CH_2Cl_2 como disolvente orgánico. Se secó la disolución de CH_2Cl_2 sometida a reextracción (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó el disolvente proporcionando un sólido blanco, proporcionando 0,0009 g (2%) de compuesto 60.

15 Ejemplo B26

a) Preparación de compuesto 61

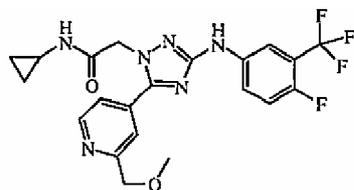


- 20 Se disolvió



- 25 (0,0001 mol) en $\text{CH}_3\text{OH}/\text{THF}$ (1:1) (4 ml) y se enfrió hasta 0°C . Se añadió $\text{CaCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,0005 mol), seguido por NaBH_4 (0,0004 mol). Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente. Tras 2 horas, se añadió una disolución saturada de NH_4Cl y se extrajo el producto en EtOAc (2x) y se lavó con salmuera, se secó Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo mediante Biotage 25M (eluyente: CH_2Cl_2 - CH_3OH al 10%/ CH_2Cl_2). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,012 g de compuesto 61.

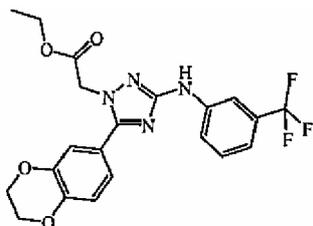
30 b) Preparación de compuesto 62



- 35 A una suspensión de compuesto 61 (0,0004 mol) y Et_3N (0,0014 mol) en THF (4 ml) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,0007 mol). Se disolvió la suspensión y tras 15 minutos se añadió NaOCH_3 al

30% en CH₃OH (0,5 ml) gota a gota, el color se volvió naranja. Se extinguió la mezcla con agua y se extrajo con EtOAc (2x), se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo mediante HPLC, método A. Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 90 mg de compuesto 62.

5

Ejemplo B27Preparación de compuesto 63

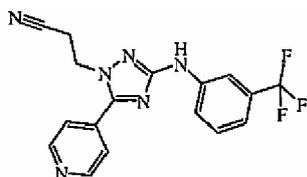
10

Se agitó una mezcla de producto intermedio 2 (0,0071 mol) y monoclóhidrato del éster etílico de ácido hidrazinoacético (0,0071 mol) en 2-metil-2-propanol (100 ml) durante 2 horas a reflujo. Se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante HPLC, método A. Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,400 g de compuesto 63.

15

Ejemplo B28a) Preparación de compuesto 64

20

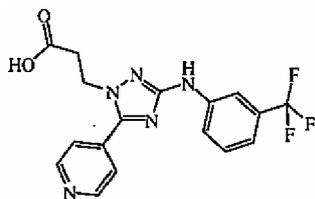


Se agitó una mezcla de producto intermedio 5 (0,03 mol) y 3-hidrazinopropanonitrilo (0,03 mol) en etanol (200 ml) a reflujo durante 2 horas. Se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo sobre gel de sílice mediante filtro de vidrio (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2, 97/3 y 96/4). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en CH₃CN. Se separó el precipitado por filtración y se secó, proporcionando 1,10 g (10%) de compuesto 64.

25

b) Preparación de compuesto 65

30

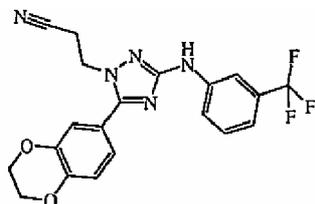


Se agitó una mezcla de compuesto 64 (0,0031 mol) en HCl 6 N/2-propanol (25 ml) y HOAc (25 ml) a reflujo durante 4 horas. Se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en 2-propanol. Se separó el precipitado por filtración y se secó, proporcionando 1,09 g (85%) de compuesto 65 como una sal de ácido clorhídrico (.HCl).

35

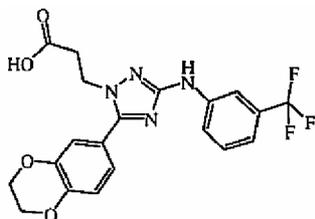
Ejemplo B29a) Preparación de compuesto 66

40



Se agitó una mezcla de producto intermedio 2 (0,00835 mol) y 3-hidrazinopropanonitrilo (0,00835 mol) en etanol (100 ml) y se sometió a reflujo durante 2 horas. Se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1 y 98/2). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 3,44 g (99%) de compuesto 66.

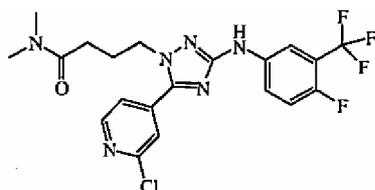
b) Preparación de compuesto 67



Se agitó una mezcla de compuesto 66 (0,0041 mol) en una disolución acuosa de HCl 6 N (25 ml) y HOAc (25 ml) y se sometió a reflujo durante 4 horas. Se evaporó el disolvente. Se agitó el residuo en 2-propanona. Se separó el precipitado por filtración y se secó (el producto contiene 2 moles de NH₄Cl). Se llevó el residuo a H₂O y después se neutralizó con una disolución acuosa de NaHCO₃ hasta un pH de 7. Se separó el precipitado por filtración y se secó, proporcionando 0,435 g de compuesto 67.

Ejemplo B30

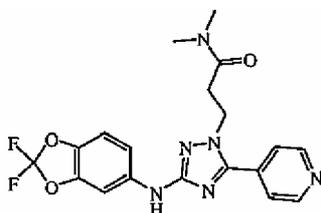
Preparación de compuesto 68



Se agitó una mezcla de producto intermedio 19 (0,0009 mol) en TFA (10 ml) y CH₃OH (0,5 ml) durante 4 horas. Después se vertió la mezcla de reacción en una disolución saturada de NaHCO₃/hielo con NaHCO₃ sólido. Se extrajo esta mezcla con EtOAc (2x). Se lavó la fase orgánica separada con una disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo sobre una columna de Biotage 25 M (eluyente: CH₂Cl₂ - CH₃OH al 5%/CH₂Cl₂). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente, proporcionando 0,4 g de compuesto 68.

Ejemplo B31

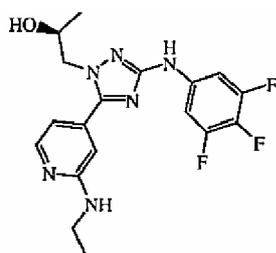
Preparación de compuesto 33



Se hidrogenó una mezcla de producto intermedio 26 (0,0110 mol) y Et₃N en THF con el 10% de Pd/C como catalizador en presencia de una disolución de tiofeno (1 ml; al 4% en DIPE). Tras la captación de H₂ (1 equiv.), se separó el catalizador por filtración y se concentró el filtrado mediante evaporación. Se disolvió el residuo en CH₂Cl₂, se lavó con agua. Se separó la fase orgánica, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró el filtrado mediante evaporación. Se cristalizó el residuo en CH₃OH, se separó por filtración y se secó, proporcionando 3,13 g (68%) compuesto 33.

Ejemplo B32

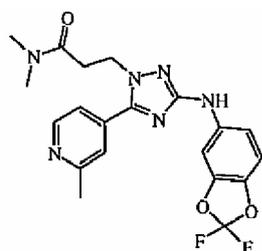
Preparación de compuesto 39



- 5 Reacción a 140°C a lo largo de 32 horas. Se concentró una mezcla de producto intermedio 29 (0,0123 mol) y etanamina (10 g) en etanol (50 ml) mediante evaporación. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de sílice (eluyente: CH₂Cl₂ + CH₃OH al 5%). Se recogió la fracción de producto y se concentró mediante evaporación. Se cristalizó el residuo en CH₃CN, se separó por filtración y se secó, proporcionando 2,971 g (60%) de compuesto 39.

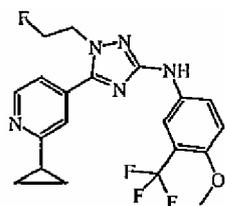
10 Ejemplo B33

Preparación de compuesto 45



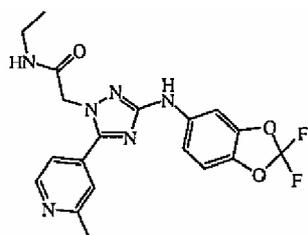
- 15 Se disolvió producto intermedio 26 (0,0130 mol) en THF (75 ml), se añadió 1-metil-2-pirrolidinona (15 ml), se añadió acetilacetato de hierro (III) (0,0013 mol) bajo N₂ y se enfrió la mezcla resultante en un baño de hielo. Se añadió CH₃MgBr (0,0520 mol, 3 M en Et₂O) lentamente. Tras 10 minutos, se añadió CH₃OH (30 ml) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos, después se concentró mediante evaporación. Se disolvió el residuo en CH₂Cl₂, se lavó con agua, se filtró sobre Decalite. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró, después se concentró mediante evaporación. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de sílice (eluyente: desde CH₂Cl₂ hasta CH₂Cl₂ + CH₃OH al 5%). Se concentró la fracción de producto mediante evaporación. Se cristalizó el residuo en CH₃OH, se separó por filtración y se secó, proporcionando 0,843 g de compuesto 45.

- 25 Se preparó el compuesto 44 de una manera similar a la descrita en el ejemplo B33 partiendo de un producto intermedio preparado según el esquema 13.



30 Ejemplo B34

Preparación de compuesto 46

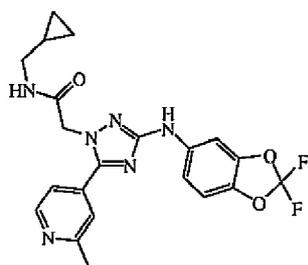


- 35 Se enfrió una disolución de producto intermedio 31 (0,0113 mol) y acetilacetato de hierro (III) (0,0011 mol) en 1-metil-2-pirrolidinona (8 ml) y THF (120 ml) en un baño de hielo bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió CH₃MgBr

(22 ml) muy lentamente (reacción exotérmica), de tal manera que la temperatura interna no superó 8°C. Se extinguió la mezcla marrón con aproximadamente 6 ml de CH₃OH mientras se enfriaba sobre un baño de hielo. Después se añadió una disolución saturada de NH₄Cl y se extrajo la mezcla con EtOH (3 x). Se volvió alcalina la fase acuosa con NaOH 1 N (pH de aproximadamente 10) y se extrajo con EtOAc (2 x). Se lavaron las fracciones de EtOAc combinadas con NaOH 1 N diluido (pH de aproximadamente 10) y salmuera. Tras la evaporación del disolvente orgánico, se cristalizó el residuo en EtOH y una pequeña cantidad de THF. Se separó el precipitado por filtración y se secó (0,916 g). Se purificó el residuo mediante HPLC, método B. Durante evaporación del disolvente, el material cristalizó. Se separó el producto por filtración, se lavó con EtOH y DIPE, proporcionando compuesto 46 como un sólido blanco.

Ejemplo B35

Preparación de compuesto 26

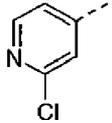
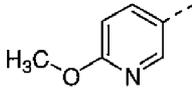
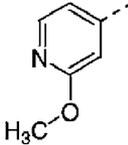
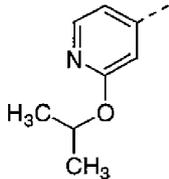
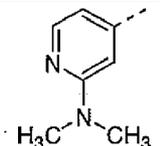
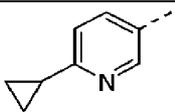
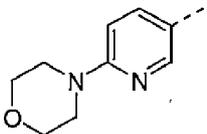
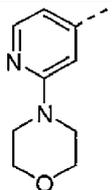
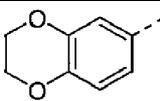
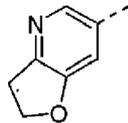
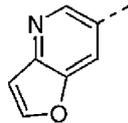
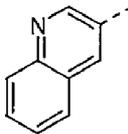


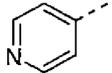
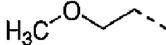
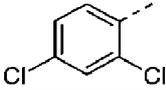
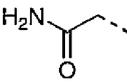
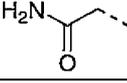
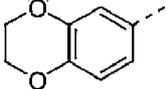
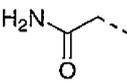
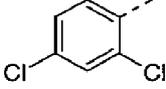
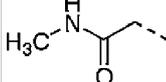
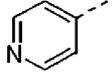
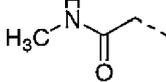
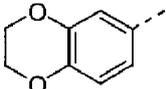
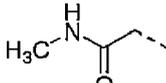
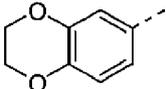
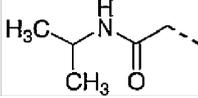
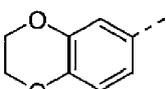
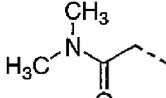
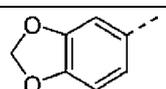
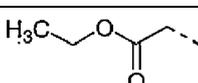
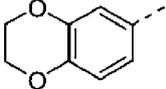
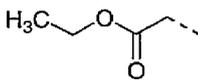
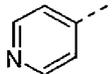
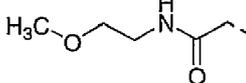
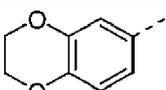
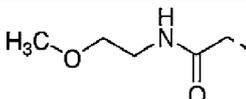
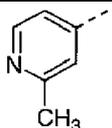
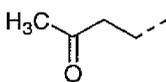
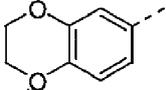
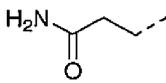
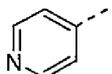
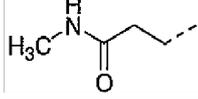
Se agitó una mezcla de producto intermedio 35 (0,0004 mol), ciclopropanometanamina:clorhidrato (1:1) (0,0008 mol), HOBt (0,0012 mol), EDCI (0,0012 mol) y DIPEA (0,002 mol) en DMF (3 ml) durante la noche a temperatura ambiente. Después se vertió la mezcla de reacción en H₂O y se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂. Se lavó la fase orgánica separada con disolución de NaOH 1 N, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en CH₂Cl₂. Se separaron los cristales por filtración y se secó, proporcionando 0,067 g (39%) de compuesto 26.

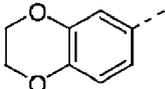
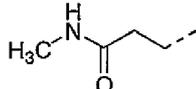
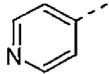
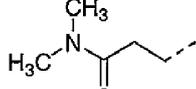
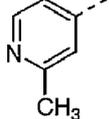
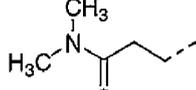
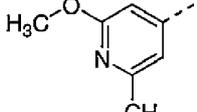
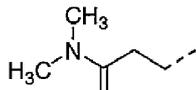
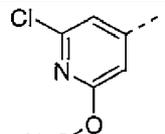
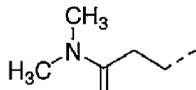
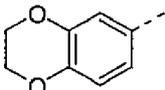
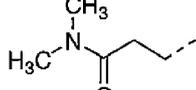
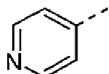
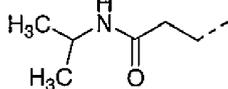
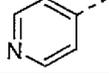
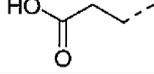
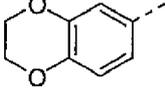
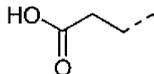
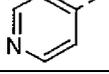
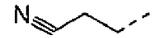
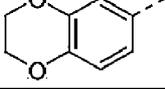
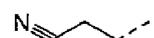
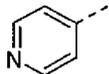
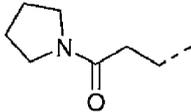
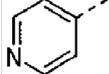
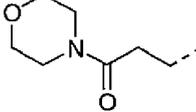
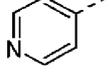
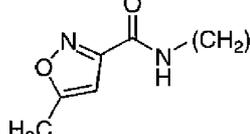
Las tablas 1 a 5 indican todos los compuestos que se prepararon según los esquemas generales y los procedimientos mostrados a modo de ejemplo anteriormente. La columna "Prep" indica los números de esquemas generales y determinados números de compuesto según los cuales se preparó el compuesto respectivo. Dicha columna también indica la forma de sal del compuesto respectivo.

Tabla 1: Compuesto preparados según los ejemplos

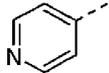
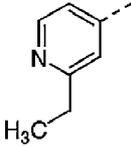
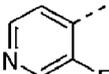
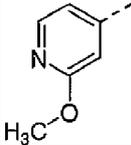
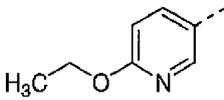
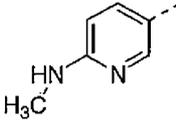
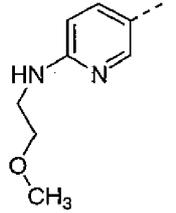
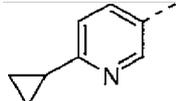
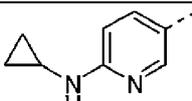
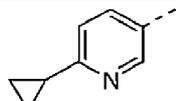
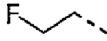
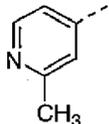
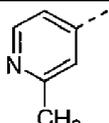
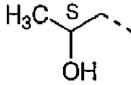
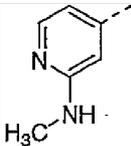
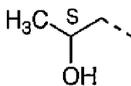
N.º de comp.	Prep.	L	Z	--R	--R ⁶
16	0,1			-	--H
2	0,1			-	--H
70	0,1,7			-	--H
71	0,1,7			-	--H

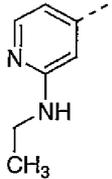
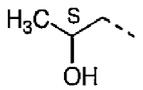
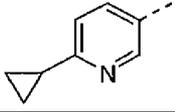
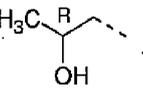
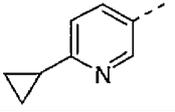
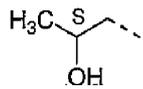
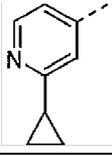
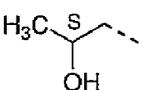
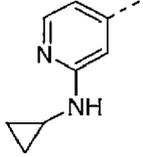
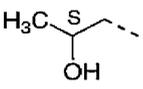
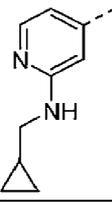
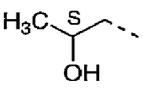
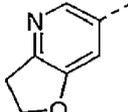
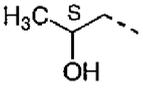
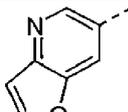
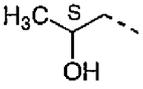
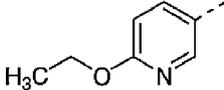
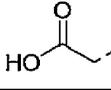
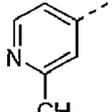
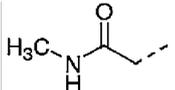
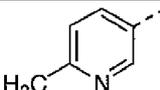
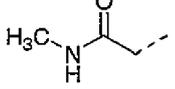
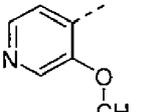
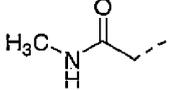
7	0,1			-	--H
72	0,1,8			-	--H
73	0,1,8			-	--H
74	0,1,8			-	--H
75	0,1, 5a			-	--H
76	0,1,7			-	--H
77	0,1, 5a			-	--H
38	0,1, 5a			-	--H
3	0,1			-	--H
78	0,1,6			-	--H
79	0,1			-	--H
80	0,1			-	--H

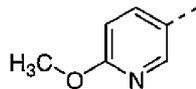
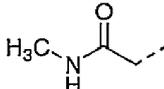
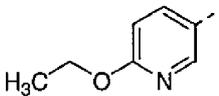
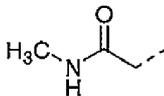
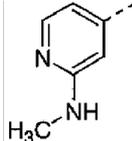
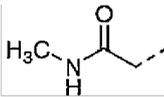
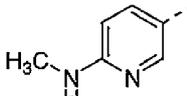
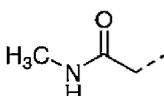
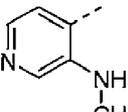
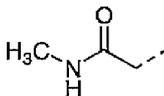
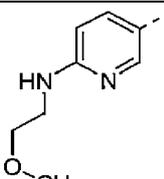
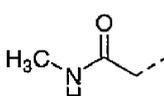
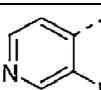
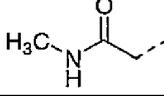
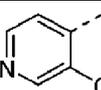
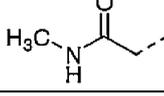
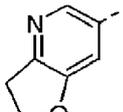
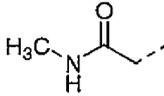
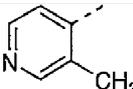
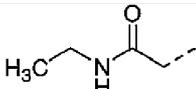
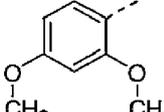
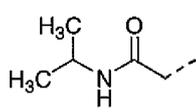
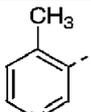
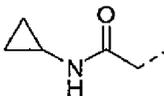
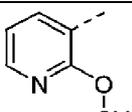
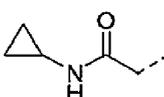
52	0,1, 24			-	--H
20	0,1,2			-	--H
19	0,1,2			-	--H
21	0,1,2			-	--H
13	0,1			-	--H
9	0,1,2			-	--H
1	0,1,2			-	--H
5	0,1,2			-	--H
23	0,1,2			-	--H
81	0,1			-	--H
63	0,1			-	--H
24	0,1,2			-	--H
82	0,1,2			-	--H
47	0,1,26			-	--H
10	0,1,2			-	--H
11	0,1,2			-	--H

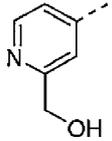
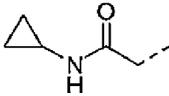
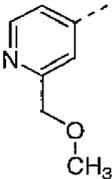
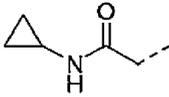
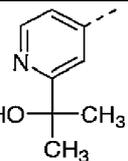
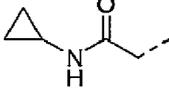
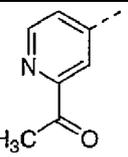
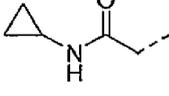
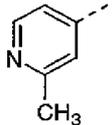
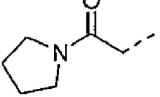
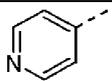
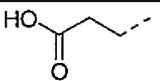
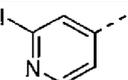
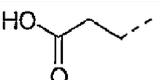
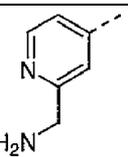
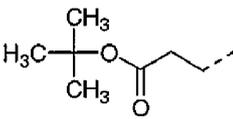
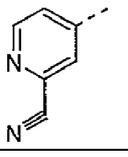
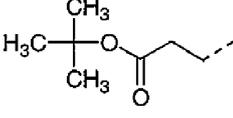
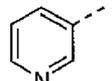
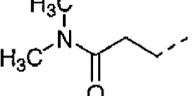
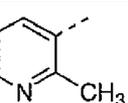
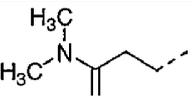
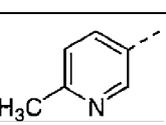
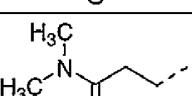
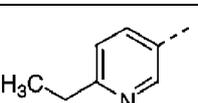
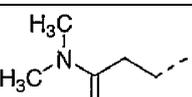
12	0,1,2			-	--H
4	0,1,2			-	--H
48	0,1,7			-	--H
83	0,1,7			-	--H
84	0,1			-	--H
6	0,1,2			-	--H
22	0,1,2			-	--H
65	0,1.HCl			-	--H
67	0,1			-	--H
64	0,1			-	--H
66	0,1			-	--H
85	0,1,2			-	--H
86	0,1,2 0,5 HCl			-	--H
8	0,1,3			-	--H

ES 2 501 946 T3

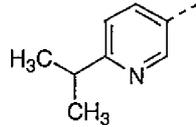
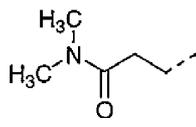
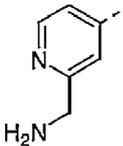
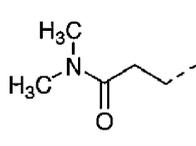
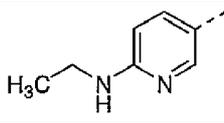
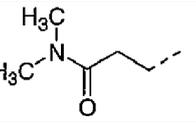
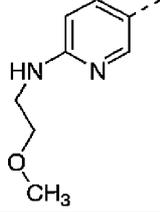
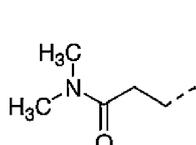
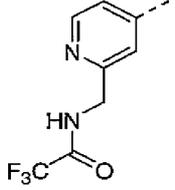
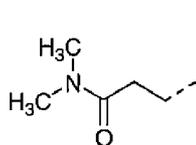
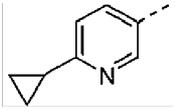
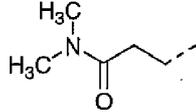
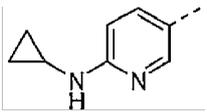
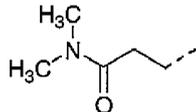
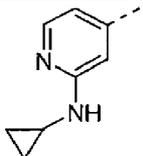
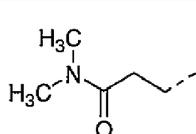
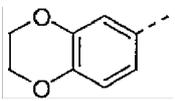
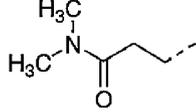
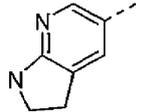
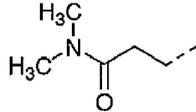
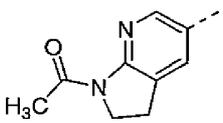
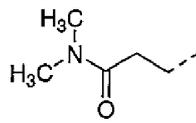
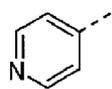
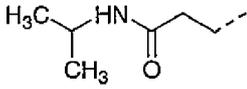
87	0,1			4-F	--H
88	0,1,7			4-F	--H
89	0,1			4-F	--H
90	0,1,8			4-F	--H
91	0,1,8			4-F	--H
92	0,1,5			4-F	--H
93	0,1,5			4-F	--H
94	0,1,7			4-F	--H
95	0,1,5			4-F	--H
96	0,1,7,13			4-F	--H
25	0,1,7			4-F	--H
97	0,1,7			4-F	--H
98	0,1,5			4-F	--H

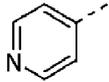
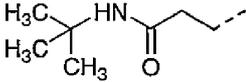
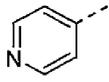
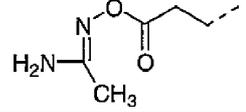
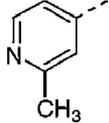
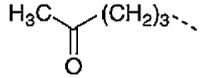
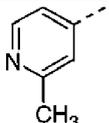
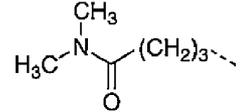
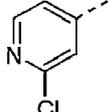
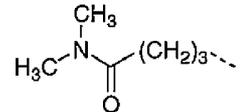
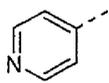
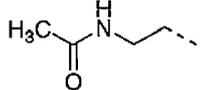
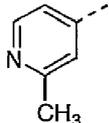
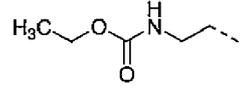
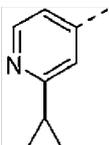
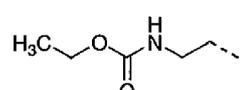
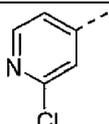
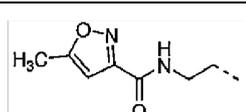
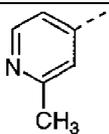
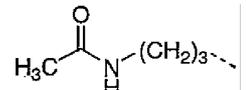
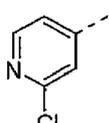
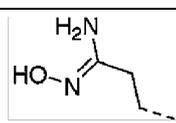
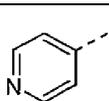
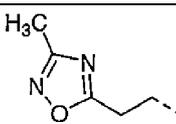
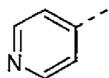
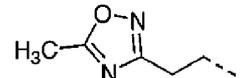
99	0,1,5			4-F	--H
100	0,1,7 HCl.H ₂ O			4-F	--H
101	0,1,7			4-F	--H
102	0,1,7			4-F	--H
103	0,1,5a			4-F	--H
104	0,1,5			4-F	--H
105	0,1,6			4-F	--H
106	0,1			4-F	--H
34	0,1,2,8.HCl			4-F	--H
107	0,1,2,7			4-F	--H
108	0,1,2,7			4-F	--H
109	0,1,2,8			4-F	--H

110	0,1,2,8			4-F	--H
111	0,1,2,8			4-F	--H
112	0,1,2,5			4-F	--H
113	0,1,2,5			4-F	--H
114	0,1,2,5			4-F	--H
115	0,1,2			4-F	--H
116	0,1,2			4-F	--H
117	0,1,2			4-F	--H
28	0,1,2,6			4-F	--H
118	0,1,2			4-F	--H
119	0,1,2			4-F	--H
120	0,1,2			4-F	--H
121	0,1,2			4-F	--H

61	0,1,2,14, B26a			4-F	--H
62	0,1,2,14, B26a,B26b			4-F	--H
122	0,1,14,27			4-F	--H
123	0,1,14,27			4-F	--H
124	0,1,2,7			4-F	--H
32	0,1,12			4-F	--H
31	0,1			4-F	--H
30	0,1,2,21			4-F	--H
29	0,1,2,21			4-F	--H
125	0,1,12			4-F	--H
126	0,1			4-F	--H
127	0,1,7			4-F	--H
128	0,1,7			4-F	--H

ES 2 501 946 T3

129	0,1,7			4-F	--H
60	0,1,2,21			4-F	--H
130	0,1,5			4-F	--H
131	0,1,5			4-F	--H
59	0,1,2,21,22			4-F	--H
132	0,1,7			4-F	--H
133	0,1,5			4-F	--H
134	0,1,5			4-F	--H
135	0,1			4-F	--CH ₃
58	0,1,10,11			4-F	--H
57	0,1,10			4-F	--H
136	25,0,1			4-F	--H

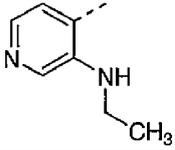
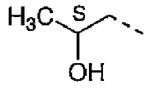
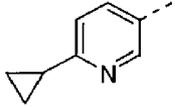
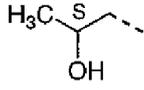
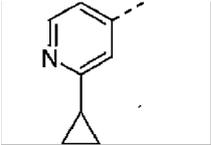
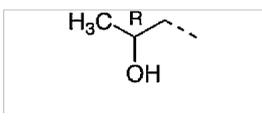
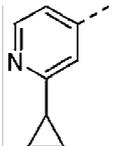
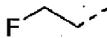
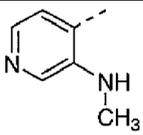
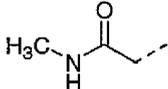
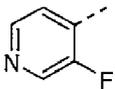
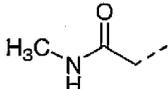
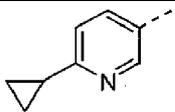
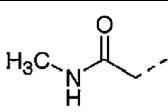
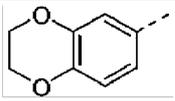
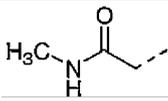
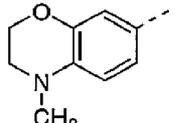
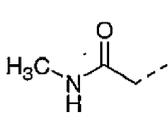
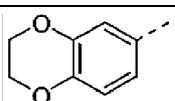
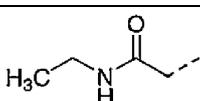
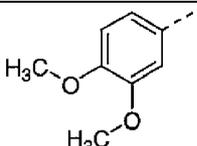
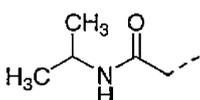
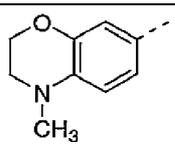
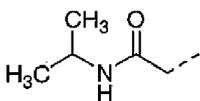
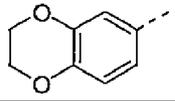
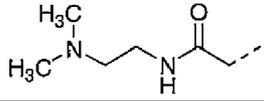
137	0,1			4-F	--H
53	0,1,12,20			4-F	--H
43	16,17,1,2, 18,7			4-F	--H
42	16,17,1,2, 18,7			4-F	--H
68	16,17,1,2, 18			4-F	--H
138	0,1,23,12			4-F	--H
139	0,1,23,7			4-F	--H
140	0,1,23,7			4-F	--H
54	0,1,23			4-F	--H
27	0,1,7,3			4-F	--H
55	0,1,19		 mezcla of E/Z	4-F	--H
69	0,1,12,20			4-F	--H
141	0,1,19,12a			4-F	--H

37	0,1,19,5			4-F	--H
56	0,1,19			4-F	--H
142	0,1,2			5-Br	--H
143	0,1			4-OCH3	--H
44	0,1,13,7			4-OCH3	--H
144	0,1,7			4-OCH3	--H
145	0,1			4-OCH3	--H
146	0,1,2,5			5-OCH3	--H
147	0,1,2			5-OCH3	--H

Tabla 2: Compuestos preparados según los ejemplos.

N.º de comp.	Prep.	L	Z
148	0,1,7		

ES 2 501 946 T3

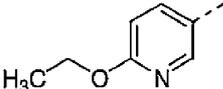
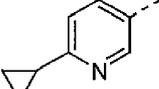
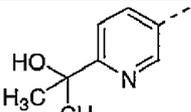
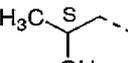
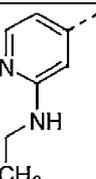
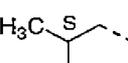
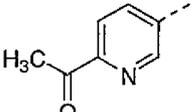
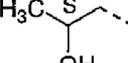
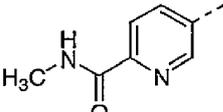
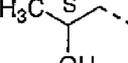
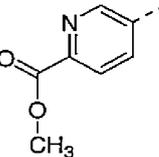
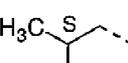
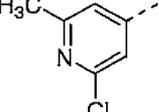
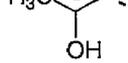
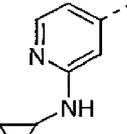
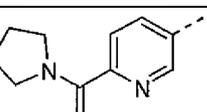
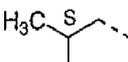
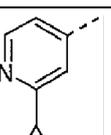
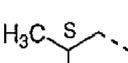
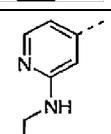
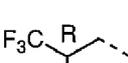
149	0,1,5		
150	0,1,7		
151	0,1,7.HCl		
152	0,1,13,7		
153	0,1,2,5		
154	0,1,2		
155	0,1,2,7		
156	0,1,2		
157	0,1,2		
158	0,1,2		
159	0,1,2		
160	0,1,2		
161	0,1,2		

162	0,1,2		
163	0,1,2		
164	0,1,2,7		
165	0,1,2		
166	0,1,2		
167	0,1,9		
168	0,1, 12		

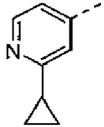
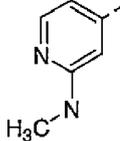
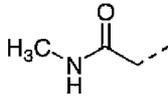
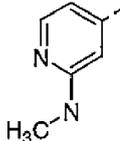
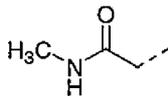
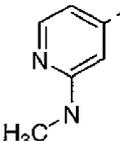
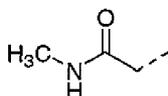
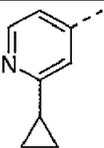
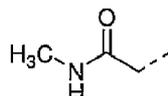
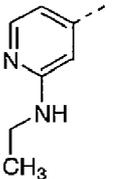
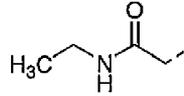
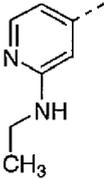
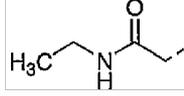
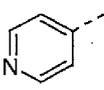
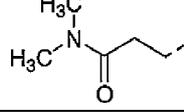
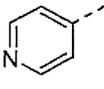
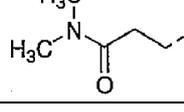
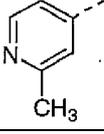
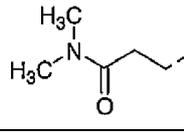
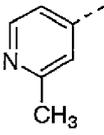
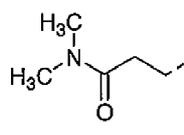
Tabla 3: Compuestos preparados según los ejemplos.

N.º de comp.	Prep.	L	Z	R
18	0,1		-CH ₃	-
17	0,1		HO-CH ₂ -CH ₂ -	2-Cl, 5-Cl
14	0,1		HO-CH ₂ -CH ₂ -	2-Cl, 5-Cl
15	0,1		HO-CH ₂ -CH ₂ -	2-OCH ₃ , 4-OCH ₃ , 5-Cl
169	0,1,7		HO-CH ₂ -CH ₂ -	4-F

ES 2 501 946 T3

170	0,1,8			4-F
171	0,1,7			4-F
49	0,1,14,27			3-F, 4-F
39	0,1,5			3-F, 4-F, 5-F
50	0,1,4,27			3-F, 4-F
41	0,1,14,15			3-F, 4-F
40	0,1, 14			3-F, 4-F
172	0,1			3-F, 4-F, 5-F
173	0,1,5a			3-F, 4-F, 5-F
174	0,1,14,15			3-F, 4-F
175	0,1,7			3-F, 4-F
176	A2,0,1,5a			3-F, 4-F

ES 2 501 946 T3

177	0,1,13,7			3-F, 5-F
178	0,1,2,5			3-F, 5-F
36	0,1,2,5,4			3-F, 4-F, 5-F
35	0,1,2,5,4			3-NHCH ₃ , 4-F, 5-F
179	0,1,7,2			3-F, 5-F
180	0,1,2,5			3-F, 4-F, 5-F
181	0,1,2,5,4			3-NH(CH ₂ CH ₃), 4-F, 5-F
182	0,1			4-OCH ₃
183	0,1			3-CN
184	0,1,7			3-CH ₃ , 4-F
185	0,1,7			3-F, 4-F

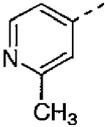
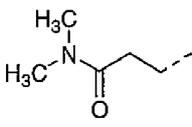
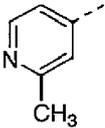
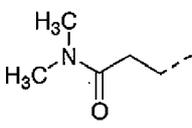
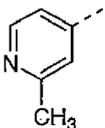
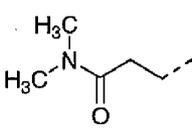
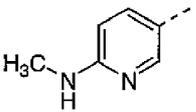
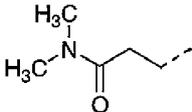
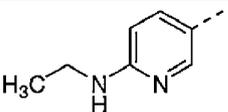
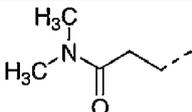
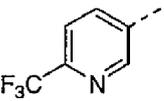
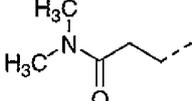
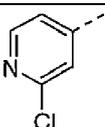
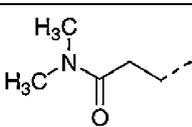
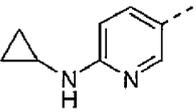
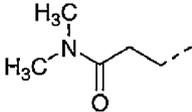
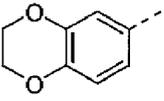
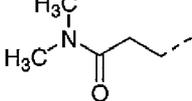
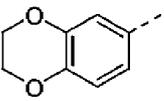
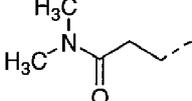
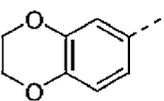
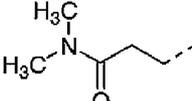
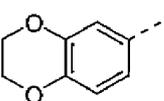
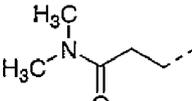
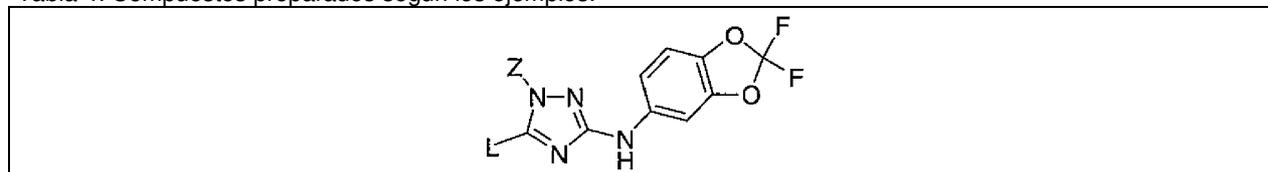
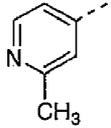
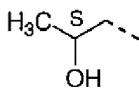
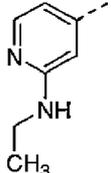
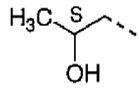
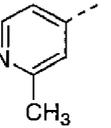
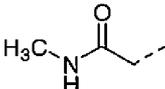
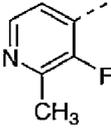
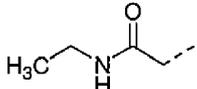
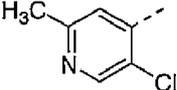
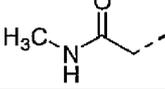
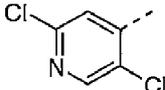
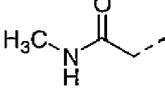
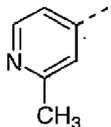
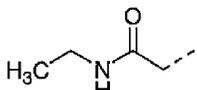
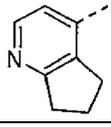
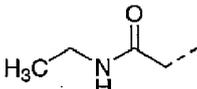
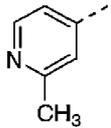
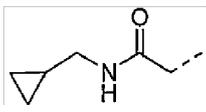
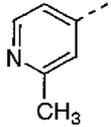
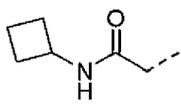
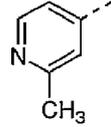
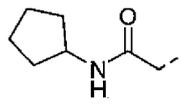
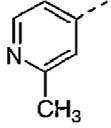
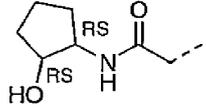
186	0,1,7			3-CN, 4-F
187	0,1,7			3-OCH ₃ , 4-F
188	0,1,7			3-OCH ₃ , 4-F, 5-F
189	0,1,5			2-F, 4-F, 5-F
190	0,1,5			2-F, 4-F, 5-F
191	0,1			3-F, 4-F
192	0,1			3-CH ₃ , 4-F
193	0,1,5			2-F, 4-F, 5-F
194	0,1			3-F
195	0,1			3-Cl
196	0,1			2-Cl, 5-OCH ₃
197	0,1			2-OCH ₃ , 5-Cl

Tabla 4: Compuestos preparados según los ejemplos.



N.º de comp.	Prep.	L	Z
198	0,1,7		
199	0,1,5		
200	0,1,2,7		
201	0,1,2,7		
202	0,1,2,7		
203	0,1,2		
46	0,1,2,7		
204	28,0,1,2		
26	0,1,2		
205	0,1,2		
206	0,1,2		
207	0,1,2		

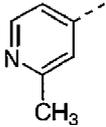
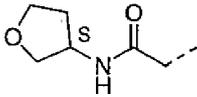
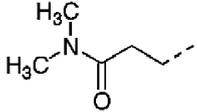
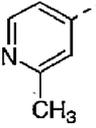
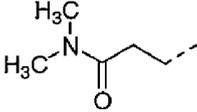
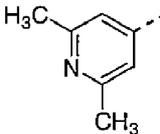
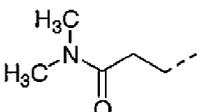
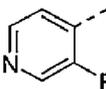
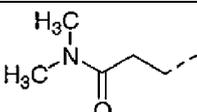
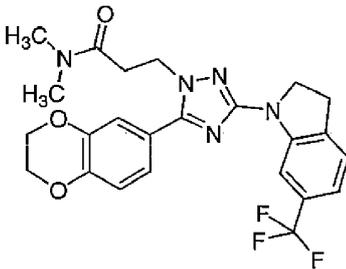
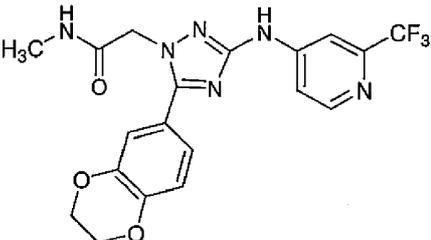
208	0,1,2		
33	0,1		
45	0,1,7		
209	0,1,7		
210	0,1		

Tabla 5: Compuestos preparados según los ejemplos.

N.º de comp.	Prep.	Estructura
211	0,1	
212	0,1	

C. IDENTIFICACIÓN DE COMPUESTOS

5

Para la caracterización por CL-EM de los compuestos de la presente invención, se usaron los siguientes métodos.

Procedimiento general A

- 10 El gradiente de HPLC se suministró mediante un sistema Alliance HT 2790 (Waters) que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un inyector automático, un horno de columna (fijado a 40°C), un detector por red de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos a continuación. Se dividió el flujo de la columna hacia un detector de EM. Se configuró el detector de EM con una fuente de ionización por electropulverización. Se adquirieron espectros de masas mediante barrido desde 100 hasta 1000 en 1 segundo
- 15 usando un tiempo de permanencia de 0,1 segundos. La tensión en la aguja capilar fue de 3 kV y se mantuvo la temperatura de la fuente a 140°C. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. Se realizó la adquisición de datos con un sistema de datos Waters-Micromass Mass-Lynx-Openlynx.

Procedimiento general B

20

El gradiente de HPLC se suministró mediante una bomba Waters 1512 con un detector por red de diodos (DAD) de Waters con un inyector automático Gilson 215 y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos a continuación. Se dividió el flujo de la columna a un detector de EM. La ionización fue o bien mediante electropulverización o bien mediante APCI dependiendo del tipo de compuesto. Las condiciones de electropulverización típicas usan una tensión de aguja capilar de 3,5 kV y una tensión de cono de 25 V. Se mantuvo la temperatura de la fuente a una temperatura de entre 120-150°C (la temperatura exacta se determinó para cada compuesto). Las condiciones de APCI típicas usan una corriente de descarga de corona de 17 µA y una tensión de cono de 25 V. Se mantuvo la temperatura de la fuente a 140-160°C (la temperatura exacta se determinó para cada compuesto). La temperatura de desolvatación fue de 350°C. Se adquirieron espectros de masas mediante barrido desde 100 hasta 650 ó 1000 cuando se requirió, por ejemplo en 1 segundo usando un tiempo de permanencia de 0,1 s. Se usó nitrógeno como gas nebulizador.

Procedimiento general C

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

Procedimiento general D

El gradiente de HPLC se suministró mediante un módulo Agilent 1100 que comprende una bomba, un detector por red de diodos (DAD) (longitud de onda usada de 220 nm), un calentador de columna y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos a continuación. Se dividió el flujo de la columna a un dispositivo Agilent MSD serie G1946C y G1956A. Se configuró el detector de EM con API-ES. Se adquirieron espectros de masas mediante barrido desde 100 hasta 1000. La tensión de aguja capilar fue de 2500 V para el modo de ionización positiva y de 3000 V para el modo de ionización negativa. La tensión de fragmentación fue de 50 V. Se mantuvo la temperatura del gas de secado a 350°C a un flujo de 10 l/min.

C.1 CL-EM - Procedimiento 1

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

C.2 CL-EM - Procedimiento 2

Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Xterra MS C 18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: metanol al 70% + H₂O al 30%; fase móvil B: ácido fórmico al 0,1% en H₂O/metanol 95/5) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 100% de B hasta el 5% de B + el 95% de A en 12 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. La tensión de cono fue de 10 V para el modo de ionización positiva y 20 V para el modo de ionización negativa.

C.3 CL-EM - Procedimiento 3

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

C.4 CL-EM - Procedimiento 4

Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Xterra MS C 18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A:

acetato de amonio 25 mM al 95% + acetonitrilo al 5%; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 100% de A hasta el 1% de A, el 49% de B y el 50% de C en 6,5 minutos, hasta el 1% de A y el 99% de B en 1 minuto y se mantuvieron estas condiciones durante 1 minuto y se reequilibró con el 100% de A durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. La tensión de cono fue de 10 V para el modo de ionización positiva y 20 V para el modo de ionización negativa.

C.5 CL-EM - Procedimiento 5

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

C.6 CL-EM - Procedimiento 6

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

C.7 CL-EM - Procedimiento 7

Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Xbridge C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: metanol al 70% + H₂O al 30%; fase móvil B: ácido fórmico al 0,1% en H₂O/metanol 95/5) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 100% de B hasta el 5% B + el 95% de A en 12 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. La tensión de cono fue de 10 V para el modo de ionización positiva y 20 V para el modo de ionización negativa.

C.8 CL-EM - Procedimiento 8

Además del procedimiento general C: Se llevó a cabo UPLC de fase inversa en una columna de etilsiloxano en puente/sílice (BEH) C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm) con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: ácido fórmico al 0,1% en H₂O/metanol 95/5; fase móvil B: metanol) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 95% de A hasta el 5% de A, el 95% de B en 1,3 minutos y se mantuvo durante 0,2 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0,5 µl. La tensión de cono fue de 10 V para el modo de ionización positiva y 20 V para el modo de ionización negativa.

C.9 CL-EM - Procedimiento 9

Además del procedimiento general D: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna YMC ODS-AQ S-5 µm, 12 nm (2,0 x 50 mm) con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: agua con el 0,1% de TFA; fase móvil B: acetonitrilo con el 0,05% de TFA) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 90% de A y el 10% de B hasta el 100% de B en 3,4 minutos y se mantuvo durante 0,1 minutos. Se usaron volúmenes de inyección típicos de 2 µl. La temperatura de columna fue de 50°C.

C.10 CL-EM - Procedimiento 10

Además del procedimiento general D: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna YMC-Pack ODS-AQ, 50x2,0 mm, 5 µm, con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: agua con el 0,1% de TFA; fase móvil B: acetonitrilo con el 0,05% de TFA). En primer lugar, se mantuvo el 90% de A y el 10% de B durante 0,8 minutos. Después se aplicó un gradiente hasta el 20% de A y el 80% de B en 3,7 minutos y se mantuvo durante 3 minutos. Se usaron volúmenes de inyección típicos de 2 µl. La temperatura del horno fue de 50°C. (polaridad de EM: positiva).

C.11 CL-EM - Procedimiento 11

Además del procedimiento general D: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna YMC-Pack ODS-AQ, 50x2,0 mm, 5 µm, con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: agua con el 0,1% de TFA; fase móvil B: acetonitrilo con el 0,05% de TFA). En primer lugar, se mantuvo el 100% de A durante

ES 2 501 946 T3

1 minuto. Después se aplicó un gradiente hasta el 40% de A y el 60% de B en 4 minutos y se mantuvo durante 2,5 minutos. Se usaron volúmenes de inyección típicos de 2 μ l. La temperatura del horno fue de 50°C. (Polaridad de EM: positiva).

5 Puntos de fusión

Se determinaron los puntos de fusión con un instrumento DSC823e (Mettler-Toledo), un aparato de punto de fusión Buchi o un aparato de punto de fusión digital WRS-2A (Shanghai Precision and Scientific Instrument Co. Ltd). Los valores son o bien valores máximos o bien intervalos de fusión, y se obtienen con incertidumbres experimentales que están comúnmente asociadas con este método analítico.

Rotación óptica

15 Se midió la rotación óptica usando un polarímetro. $[\alpha]_D^{20}$ 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. Se usó MeOH como disolvente. La longitud de trayecto de la célula es de 1 dm. Detrás del valor real se menciona la concentración de la disolución que se usó para medir la rotación óptica.

Tabla 6a: Datos de CL-EM - (MH)⁺ y puntos de fusión

N.º de comp.	R _t	(MH) ⁺	Procedimiento	Punto de fusión (°C)
18	2,35	319	5	193,0-194,0°C
64	1,04	359	1	155,9-157,1°C
82	0,99	478	1	166,3-168,3°C
87	5,08	368	4	171,1°C
73	5,67	380	4	165,4°C
183	4,27	367	4	150,3°C
168	5,52	421	4	178,4°C
182	4,42	362	4	194,3°C
33	5,27	417	4	216,4°C
81	5,73	435	6	149,2°C
75	5,69	393	4	164,2°C
74	6,20	408	4	159,0°C
38	5,63	435	4	167,4°C
48	5,54	419	4	169,1°C
136	5,55	437	4	217,7°C
194	2,66	412	9	114,3-116,30°C
72	5,63	380	4	160,0°C
77	5,57	435	4	145,6°C
70	5,61	378	4	167,9°C
80	5,72	400	4	182,0°C
195	2,83	428	9	n.d.
90	5,75	398	4	177,1°C
78	5,35	392	4	173,1°C
79	5,42	390	4	158,8°C
112	5,20	424	4	259,6°C
211	3,28	488	9	n.d.
197	3,01	458	9	n.d.
71	5,86	392	4	177,1°C

ES 2 501 946 T3

76	5,78	390	4	152,9°C
84	6,34	469	4	177,7°C
196	3,04	458	9	134,7-136,7°C
94	5,85	408	4	168,0°C
171	5,07	340	4	169,8°C
127	7,40	437	7	185,4°C
128	5,84	451	4	177,2°C
129	6,08	465	4	176,3°C
192	5,54	403	4	149,0°C
143	4,93	380	4	240,4°C
185	5,12	387	4	181,3°C
83	6,10	449	4	187,2°C
187	4,76	399	4	137,3°C
138	5,13	409	4	174,3°C
125	5,44	423	4	190,0°C
184	5,00	383	4	158,8°C
186	n.d.	n.d.	-	203,9°C
139	n.d.	n.d.	-	160,5°C
135	4,70	494	10	113,1-115,1°C
175	5,68	372	4	131,4°C
27	5,35	437	4	171,2°C
132	5,99	463	4	177,3°C
111	5,05	439	6	236,2°C
100	5,36	422	6	204,6°C
150	6,11	420	4	125,5°C
107	5,21	409	4	265,0°C
146	6,66	436	2	241,1°C
152	6,32	408	4	n.d.
178	4,77	374	4	247,0°C
177	6,05	360	4	150,3°C
110	5,48	425	4	255,1°C
130	6,64	466	7	201,1°C
151	6,11	420	4	207,5°C
44	6,03	422	4	165,8°C
106	5,75	422	4	n.d.
93	6,91	441	2	n.d.
96	0,99	410	1	126,5°C
92	5,35	397	4	179,0°C
98	5,63	411	4	164,5°C
131	4,94	496	6	167,7°C
31	7,42	430	7	180,7°C

ES 2 501 946 T3

29	8,46	477	7	156,1°C
105	5,67	424	4	174,4°C
30	7,22	481	7	151,6°C
179	5,27	385	4	222,4°C
115	4,53	468	6	207,1°C
47	5,71	390	4	138,1°C
55	4,63	444	6	166,8°C
95	4,88	423	6	n.d.
133	5,07	478	6	150,9°C
148	5,72	394	4	130,9°C
156	n.d.	n.d.	-	185,8-191,3°C
53	6,50	452	7	190,2°C
121	5,60	451	4	242,4°C
117	5,34	429	4	199,2°C
69	5,12	434	6	n.d.
198	5,65	390	4	n.d.
200	5,15	403	4	227,0°C
46	6,77	417	7	244,9°C
60	0,99	452	8	n.d.
59	1,32	548	8	182,4°C
140	6,14	479	4	147,2°C
28	5,21	437	4	246,8°C
149	5,98	423	4	n.d.
39	6,68	393	7	165,1°C
36	4,60	392	6	277,5°C
56	7,88	468	7	117,4°C
37	5,78	463	4	188,7°C
40	5,14	390	4	n.d.
174	6,93	429	7	181,7°C
35	0,75	403	1	221,6°C
190	5,99	434	7	134,2°C
120	5,36	435	4	251,0°C
58	6,20	464	7	n.d.
141	5,67	434	4	140,3°C
191	7,30	441	7	194,4°C
99	6,29	425	7	n.d.
193	5,94	446	7	158,2°C
103	6,42	437	7	176,5°C
104	6,74	451	7	145,8°C
126	5,45	437	4	171,5°C
49	6,87	390	7	n.d.

ES 2 501 946 T3

50	7,09	374	7	147,8°C
134	6,42	478	7	219,8°C
158	5,37	464	6	188,7°C
45	7,71	431	7	219,3°C
189	5,76	420	7	166,7°C
145	5,00	469	6	211,2°C
157	7,67	463	7	222,4°C
165	7,83	489	7	168,0°C
160	8,02	491	7	153,3°C
159	4,60	480	10	182,5-186,1°C
188	6,64	417	7	199,8°C
210	n.d.	n.d.	-	201,5°C
203	n.d.	n.d.	-	231,3°C
202	5,28	437	4	243,0°C
61	6,80	451	7	242,2°C
68	8,00	471	7	168,8°C
162	4,58	448	10	196,5-206,2°C
163	4,51	478	10	192,7-195,3°C
119	4,73	482	10	215,0-219,2°C
42	n.d.	n.d.	-	146,9°C
43	n.d.	n.d.	-	124,1°C
201	5,36	435	4	223,5°C
142	9,14	604	7	n.d.
205	5,54	443	4	224,8°C
206	5,73	457	4	229,1°C
207	5,08	473	4	219,7°C
26	5,51	443	4	227,2°C
167	1,01	453	1	157,1°C
172	8,35	398	7	200,0°C
209	5,55	445	4	182,2°C
204	5,14	443	6	260,1°C
118	5,17	423	4	238,6°C
62	7,67	465	7	204,6°C
212	4,90	435	11	214,2-223,5°C
176	6,64	429	7	n.d.

n.d. = no determinado

Tabla 6b: Datos de CL-EM - (MH)⁻ y puntos de fusión

N.º de comp.	R _t	(MH) ⁻	Procedimiento	Punto de fusión (°C)
17	0,97	347	1	140,5-142,0
14	0,96	348	1	163,4-165,2
15	0,86	374	1	207,2-207,9

ES 2 501 946 T3

13	1,07	442	1	179,9-182,1
16	0,93	348	1	158,2-159,0
20	1,03	428	1	203,6-206,4
2	0,93	348	1	179,1-180,0
19	0,94	361	1	271,0-272,1
9	0,98	375	1	212,9-214,0
3	9,69	405	2	188,3-190,3
11	0,83	389	1	n.d.
4	0,95	403	1	164,2-174,2
21	0,86	418	1	225,5
1	1,05	432	1	206,2-207,1
10	4,84	432	3	175,2-176,5
8	0,98	470	1	152,9-154,9
12	0,99	446	1	n.d.
5	1,02	460	1	213,9-215,0
6	1,03	460	1	195,7-196,6
22	0,97	417	1	196,5-197,2
23	1,00	446	1	n.d.
24	0,91	419	1	184,2-188,1
7	5,71	382	4	n.d.
52	5,16	362	6	147,2°C
85	5,10	429	6	182,2°C
86	4,75	445	6	n.d.
137	5,39	449	6	n.d.
88	5,70	394	4	183,0°C
170	4,67	342	6	162,2°C
169	4,68	340	6	135,1°C
91	0,95	410	1	157,9°C
144	4,87	447	6	177,2°C
54	6,00	508	4	n.d.
101	5,36	420	6	n.d.
89	5,40	384	4	149,4°C
114	4,56	422	6	260,8°C
113	4,49	422	6	256,6°C
147	4,12	494	6	n.d.
97	4,93	394	6	145,2°C
102	5,30	420	6	n.d.
108	4,47	407	6	247,1°C
155	4,92	431	6	217,0°C
124	4,98	447	6	172,3°C
153	4,58	420	6	208,6°C

ES 2 501 946 T3

154	4,51	409	6	1,92,2°C
116	4,44	411	6	249,5°C
109	4,42	423	6	234,8°C
199	5,28	417	6	167,9°C
180	5,07	418	6	259,6°C
41	4,69	387	6	186,1°C
181	0,88	443	1	192,8°C
164	5,06	431	6	190,7°C
173	5,22	403	6	n.d.
122	7,53	477	7	174,0°C
123	7,75	461	7	213,2°C
208	7,26	457	7	253,8°C
166	5,50	488	6	219,3°C
161	4,93	505	6	n.d.

n.d. = no determinado

Tabla 7: Datos de rotación óptica data

N.º de comp.	$[\alpha]_D^{20}$	concentración
97	+43,79°	C = 19,98 mg/5 ml
98	+42,38°	C = 17,46 mg/5 ml
99	+42,02°	C = 21,06 mg/5 ml
100	-29,43°	C = 18,18 mg/5 ml
101	+34,48°	C = 20,30 mg/5 ml
102	+40,41°	C = 20,29 mg/5 ml
103	+41,18°	C = 17,12 mg/5 ml
104	+39,08°	C = 18,68 mg/5 ml
105	+39,95°	C = 20,40 mg/5 ml
149	+62,53°	C = 18,47 mg/5 ml
150	+34,86°	C = 18,79 mg/5 ml
151	-17,40°	C = 20,98 mg/5 ml
49	+41,74°	C = 17,25 mg/5 ml
39	+51,73°	C = 22,81 mg/5 ml
50	+38,10°	C = 23,36 mg/5 ml
41	+44,05°	C = 20,43 mg/5 ml
172	+46,06°	C = 22,58 mg/5 ml
174	+33,80°	C = 19,82 mg/5 ml
175	+49,60°	C = 20,06 mg/5 ml
176	+52,31°	C = 10,80 mg/5 ml
198	+40,73°	C = 20,87 mg/5 ml
199	+41,40°	C = 23,55 mg/5 ml

Ejemplo D.1 a: Obtención de imágenes de flujo de Ca²⁺ (FLIPR) (protocolo A)

La expresión estable en células de mamífero en general y células GH4C1 de rata en particular, de clones de ADNc que codifican para la secuencia de tipo natural de $\alpha 7$ humana ($h\alpha 7$ -wt nAChR) y en la que la región codificante está situada en el sentido de 3' de un promotor da como resultado la aparición de $\alpha 7$ -nAChR funcionales en la superficie de las células de mamífero. Esta técnica ha proporcionado un potente medio de evaluación de la función de la proteína $\alpha 7$ de tipo natural. Dado el hecho de que la permeabilidad catiónica del receptor nicotínico $\alpha 7$ favorece preferentemente al calcio, se usó la obtención de imágenes de fluorescencia de flujo de Ca²⁺ a través de $h\alpha 7$ -wt nAChR expresado de manera estable en la línea celular GH4C1 como primer medio de ensayo de la actividad de modulador de los compuestos de la presente invención.

Materiales

a) Tampón de ensayo

solución salina tamponada de Hank (HBSS, Invitrogen, Bélgica), complementada con HEPES 10 mM (Invitrogen, Bélgica), CaCl₂ hasta una concentración final de 5 mM, albúmina sérica bovina al 0,1% (Sigma-Aldrich NV, Bélgica), probenecid 2,5 mM (Sigma-Aldrich NV, Bélgica).

b) Colorante sensible a calcio, Fluo-4AM

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

c) Placas de 96 pocillos

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

d) Medición del flujo de calcio

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

Método

Se hicieron crecer monocapas de células que expresaban $h\alpha 7$ -wt nAChR en placas de múltiples pocillos, en particular placas de 96 pocillos de fondo transparente, de lateral negro, recubiertas con poli-D-lisina durante 24 horas antes de la carga con un indicador de calcio fluorescente, en una realización particular la carga con fluo-3 o fluo-4AM durante hasta 90 minutos, en una realización incluso más particular la carga con fluo-4AM durante hasta 90 minutos, y en una realización preferida la carga con fluo-4AM durante hasta 60 minutos. Se detectó la actividad MAP en tiempo real aplicando los compuestos que iban a someterse a prueba a las células cargadas junto con un agonista de receptores nicotínicos $\alpha 7$ durante la monitorización constante de la fluorescencia celular en un instrumento FLIPR. Se consideró que los compuestos que proporcionaban respuestas de fluorescencia máxima mayores que la respuesta debida a agonista solo eran de MAP de $\alpha 7$ -nAChR. En una realización particular, el agonista de receptores nicotínicos $\alpha 7$ era colina, en una realización más particular colina aplicada a una concentración inferior a la máxima de 100 μ M. En una configuración adicional de la presente invención, se aplicaron los compuestos que iban a someterse a prueba antes que el agonista de receptores nicotínicos $\alpha 7$, en una realización particular hasta 20 minutos antes que el agonista, en una realización más particular hasta 10 minutos antes que el agonista, y en una realización incluso más particular 10 minutos antes que el agonista.

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

Ejemplo D.1 b: Obtención de imágenes de flujo de Ca²⁺ (FDSS) (protocolo B)*Materiales*

a) Tampón de ensayo,

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

5

b) Colorante sensible a calcio, Fluo-4AM

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

10

c) Placas de 384 pocillos

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

15

d) Medición del flujo de calcio

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

20

Método

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

25

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

30

35

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

40

45

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

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

50

55

60

Materiales

a) Tampones de ensayo

65

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

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

c) Agonistas

Se adquirieron ACh, colina, de Sigma-Aldrich NV, Bélgica.

15

d) Aplicación de compuesto

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

Método

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

Se determinó una CE₅₀ (o pCE₅₀) como una concentración relacionada con la mitad del efecto máximo, cuando se obtuvo una curva sigmoidea clara con meseta superior. Se definió la CE₅₀ (o pCE₅₀) como menor que la
50 concentración máxima en caso de que la actividad de compuesto no alcanzara una meseta superior a la concentración máxima (indicado en la tabla 8 como "< 5").

Tabla 8: Potencia (pCE₅₀) y % de eficacia para varios compuestos.

N.º de comp.	pCE ₅₀	% de eficacia	Protocolo
132	7,8	2764	B
134	7,7	2556	B
129	7,4	3216	B
128	7,3	3494	B
195	7,1	2918	B
162	7,1	1703	B
133	7,0	1846	B

ES 2 501 946 T3

142	7,0	3308	B
130	7,0	3607	B
160	6,9	2343	B
110	6,9	1606	B
197	6,9	2583	B
59	6,8	669	B
165	6,8	3241	B
58	6,8	2777	B
180	6,8	2542	B
6	6,8	9502	A
158	6,8	2601	B
5	6,7	2106	B
82	6,7	2100	B
83	6,7	3386	B
144	6,7	2404	B
127	6,7	4738	B
145	6,7	1145	B
166	6,7	2102	B
94	6,6	3569	B
1	6,6	2789	B
111	6,6	4120	B
84	6,5	4326	B
155	6,5	4060	B
194	6,5	2154	B
210	6,5	3926	B
85	6,5	6909	B
62	6,5	2706	B
190	6,4	3850	B
156	6,4	1895	B
131	6,4	1352	B
186	6,4	3840	B
167	6,4	3873	B
209	6,4	3711	B
157	6,4	1766	B
4	6,3	3403	B
168	6,3	2811	B
76	6,3	2045	B
173	6,3	2187	B
91	6,3	4081	B
192	6,2	3317	B
88	6,2	4496	B

ES 2 501 946 T3

140	6,2	2036	B
33	6,2	2652	B
125	6,2	3328	B
48	6,2	1814	B
206	6,2	2880	B
163	6,2	1512	B
204	6,2	3659	B
45	6,2	2903	B
114	6,2	4115	B
101	6,2	4517	B
181	6,1	2674	B
68	6,1	1494	B
71	6,1	601	B
28	6,1	2426	B
12	6,1	2298	B
184	6,1	2690	B
205	6,1	3716	B
26	6,1	3541	B
119	6,1	974	B
43	6,1	1350	B
189	6,1	1386	B
193	6,1	4792	B
103	6,1	5106	B
159	6,1	963	B
188	6,1	4381	B
112	6,1	2440	B
172	6,1	812	B
118	6,1	2806	B
149	6,0	704	B
54	6,0	735	B
146	6,0	2387	B
117	6,0	1906	B
39	6,0	1658	B
139	6,0	3274	B
185	6,0	2404	B
201	6,0	5088	B
42	6,0	1072	B
99	6,0	1500	B
107	6,0	2455	B
211	6,0	2017	B
212	5,9	6400	B

ES 2 501 946 T3

56	5,9	717	B
44	5,9	818	B
123	5,9	1808	B
116	5,9	3808	B
37	5,9	1126	B
21	5,9	3337	B
72	5,9	3557	B
74	5,9	2012	B
191	5,9	1900	B
126	5,9	3008	B
86	5,9	4906	B
161	5,8	550	B
137	5,8	2631	B
153	5,8	3750	B
151	5,7	1484	B
95	5,7	899	B
70	5,7	3135	B
102	5,7	1960	B
164	5,7	4309	B
69	5,7	1171	B
200	5,7	1359	B
46	5,7	4061	B
10	5,7	3083	B
13	5,7	3422	A
143	5,7	3472	B
122	5,7	988	B
113	5,7	4215	B
90	5,7	4519	B
36	5,6	2662	B
124	5,6	1289	B
96	5,6	1531	B
106	5,6	2382	B
77	5,6	1291	B
175	5,6	904	A
108	5,6	2025	B
121	5,6	1647	B
199	5,6	2315	B
141	5,6	2083	B
87	5,6	2950	B
75	5,6	2841	B
171	5,6	2085	B

ES 2 501 946 T3

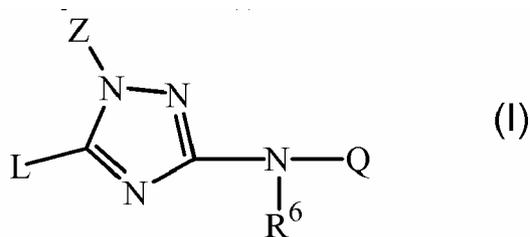
8	5,6	4858	B
93	5,5	764	B
203	5,5	1222	B
169	5,5	762	B
80	5,5	1619	A
136	5,5	4342	B
196	5,5	5549	A
135	5,5	2942	A
179	5,5	1913	B
92	5,5	2062	B
154	5,5	2126	B
97	5,5	3158	B
73	5,5	3045	B
104	5,5	5655	B
202	5,5	4018	B
3	5,5	4866	A
60	5,4	772	B
187	5,4	3150	B
177	5,4	1938	A
100	5,4	1451	A
109	5,4	1869	B
105	5,4	1749	B
120	5,4	2343	B
38	5,4	1440	A
150	5,4	3651	A
152	5,4	4599	A
53	5,3	1390	B
208	5,3	909	B
14	5,3	1489	B
61	5,3	3528	B
89	5,3	2420	B
148	5,3	3230	B
50	5,2	650	B
7	5,2	1476	A
16	5,1	583	A
2	5,1	4206	B
52	5,1	641	A
183	5,0	1983	B
22	5,0	2078	A
20	<5	1683	A
81	<5	2290	A

ES 2 501 946 T3

178	<5	6391	A
18	<5	1183	A
41	<5	635	B
174	<5	667	B
35	<5	1422	B
115	<5	1709	B
147	<5	864	B
47	<5	2858	B
198	<5	1087	B
207	<5	811	B
138	<5	1492	B
170	<5	3793	B
27	<5	1834	A
98	<5	2904	B
182	<5	3396	A
23	<5	1080	A
24	<5	3829	B
78	<5	1923	A
79	<5	2549	A
11	<5	938	A
19	<5	4746	B
9	<5	8016	B

REIVINDICACIONES

1. Compuesto según la fórmula (I)



5

incluyendo todas las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo, en la que:

10 Z es alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, ciano, (alquil C₁₋₆)-O-, R¹R²N-C(=O)-, R⁷-O-C(=O)-NR⁸-, R¹⁰-O-C(=O)-, R³-C(=O)-NR⁴-, HO-N-C(=NH)-, halo, oxo, polihaloalquilo C₁₋₆ y Het;

15 Q es fenilo, piridinilo, benzodioxolilo, en el que cada radical está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-O-, polihalo-alquilo C₁₋₆, polihalo(alquil C₁₋₆)-O-, y mono- o di(alquil C₁₋₆)amino;

20 L es piridinilo, benzodioxolilo, indolinilo, quinolinilo, 2,3-dihidropirrolpiridinilo, furopiridinilo, benzodioxanilo, dihidrofuropiridinilo, 7-azaindolinilo, 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazinilo; en el que cada radical está opcionalmente sustituido con uno o dos o más sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-O-, polihaloalquilo C₁₋₆, HO-alquilo C₁₋₆-, polihalo-(alquil C₁₋₆)-O-, amino-alquilo C₁₋₆-, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, R¹⁵R¹⁶N-C(=O)-, morfolinilo, CH₃O-(alquil C₁₋₆)-NH-, HO-(alquil C₁₋₆)-NH-, benciloxilo, cicloalquilo C₃₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)-NH-, (cicloalquil C₃₋₆)-(alquil C₁₋₆)-NH-, polihalo(alquil C₁₋₆)-C(=O)-NR¹⁴-, (alquil C₁₋₆)-C(=O)-, y (alquil C₁₋₆)-O-(alquil C₁₋₆)-;

25 R¹ y R² representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, (alquil C₁₋₄)-O-alquilo C₁₋₆, Het², HO-alquilo C₁₋₆, polihaloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con alquilo C₁₋₄, (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆, dimetilamino-alquilo C₁₋₄ o 2-hidroxiciclopentan-1-ilo;

30 o R¹ y R² tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un radical heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, y morfolinilo;

R³ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, o Het³;

35 R⁴ y R⁸ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁶ representa hidrógeno, o cuando Q representa fenilo, R⁶ también puede ser un alcanodiilo C₂₋₆ unido a dicho anillo de fenilo para formar junto con el nitrógeno al que está unido y dicho anillo de fenilo, indolinilo sustituido con trifluorometilo;

40 R⁷ y R¹⁰ representan cada uno independientemente alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆;

R¹¹ y R¹⁴ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

45 R¹⁵ y R¹⁶ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o R¹⁵ y R¹⁶ tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar pirrolidinilo;

Het y Het¹ representan cada uno independientemente oxazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;

50 Het² representa tetrahidrofuranilo;

Het³ representa oxazolilo;

un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, un solvato o una amina cuaternaria del mismo.

55 2. Compuesto según la fórmula (I) según la reivindicación 1, incluyendo todas las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo, en el que:

Z es alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, R¹R²N-C(=O)-, R³-C(=O)-NR⁴-;

Q es fenilo, piridinilo, o benzodioxolilo; en el que cada radical está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-O-, polihalo-alquilo C₁₋₆, polihalo(alquil C₁₋₆)-O-, y mono- o di(alquil C₁₋₆)amino;

5 L es piridinilo, benzodioxolilo, indolinilo, 2,3-dihidropirrolpiridinilo, furopiridinilo, benzodioxanilo, dihidrofuropiridinilo, 7-azaindolinilo, o 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazinilo; en el que cada radical está opcionalmente sustituido con uno o dos o más sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-O-, HO-alquilo C₁₋₆-, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, cicloalquilo C₃₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)-NH-, (cicloalquil C₃₋₆)-(alquil C₁₋₆)-NH-, y (alquil C₁₋₆)-O-(alquil C₁₋₆)-;

R¹ y R² representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o cicloalquilo C₃₋₆;

R³ representa alquilo C₁₋₆;

R⁴ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁶ representa hidrógeno;

20 un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, un solvato o una amina cuaternaria del mismo.

3. Compuesto según la fórmula (I) según la reivindicación 1, incluyendo todas las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo, en el que:

25 Z es hidroxialquilo C₂₋₃, o R¹R²N-C(=O)-alquilo C₁₋₃;

Q es fenilo, o piridinilo; en el que cada radical está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-O-, polihaloalquilo C₁₋₆, polihalo-(alquil C₁₋₆)-O-, y mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, o 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-ilo;

30 L es piridinilo, indolinilo, 2,3-dihidropirrolpiridinilo, benzodioxanilo, dihidrofuropiridinilo, 7-azaindolinilo, o 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazinilo; en el que cada radical está opcionalmente sustituido con uno o dos o más sustituyentes, seleccionándose cada sustituyente independientemente del grupo que consiste en fluoro, cloro, alquilo C₁₋₂, (alquil C₁₋₂)-O-, mono- o di(alquil C₁₋₂)-amino, ciclopropilo, ciclopropil-NH-, ciclopropilmetil-NH-, y metil-O-metil-;

35 R¹ y R² representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₂, o cicloalquilo C₃₋₅;

R⁶ representa hidrógeno;

40 un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, un solvato o una amina cuaternaria del mismo.

4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que Z se selecciona del grupo de hidroxietilo; 2-hidroxipropilo; isopropilmetil-NH-C(=O)-; metil-NH-C(=O)-metilo; etil-NH-C(=O)-metilo; dimetilamino-C(=O)-etil-; pirrolidinil-C(=O)-etil-; isopropilamino-C(=O)-metil-; e isoxazolcarboxamida-propilo.

45 5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que Q es 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-ilo.

6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que L es piridinilo, o 1,4-benzodioxanilo; en el que dicho L está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes metilo o etilamino.

50 7. Compuesto según la fórmula (I), incluyendo todas las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo, seleccionado del grupo que consiste en

55 - (S)-5-[2-(etilamino)-4-piridinil]- α -metil-3-[(3,4,5-trifluorofenil)-amino]-1H-1,2,4-triazol-1-etanol,

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

- N-etil-2-{3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)amino]-5-(2-metil-4-piridinil)-1H-1,2,4-triazol-1-il}acetamida,

60 - 3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)amino]-N,N-dimetil-5-(2-metil-4-piridinil)-1H-1,2,4-triazol-1-propanamida,

- N-(ciclopropilmetil)-2-{3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)amino]-5-(2-metil-4-piridinil)-1H-1,2,4-triazol-1-il}acetamida,

65 - N-metil-2-{5-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-1H-1,2,4-triazol-1-il}acetamida,

- N-(1-metiletil)-2-{5-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-1H-1,2,4-triazol-1-il}acetamida,
- 5-(4-piridinil)-3-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-1H-1,2,4-triazol-1-etanol,
- 5 - 5-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-1H-1,2,4-triazol-1-etanol,
- 5-(2-cloro-4-piridinil)-3-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-1H-1,2,4-triazol-1-etanol,
- 10 - N,N-dimetil-5-(4-piridinil)-3-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-1H-1,2,4-triazol-1-propanamida,
- 5-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-N,N-dimetil-3-[[3-(trifluorometil)-fenil]amino]-1H-1,2,4-triazol-1-propanamida,
- un N-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, un solvato o una amina cuaternaria del mismo.
- 15 8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso como medicamento.
- 9. Uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento o la profilaxis de trastornos psicóticos, trastornos de deterioro intelectual o enfermedades o estados en los que la modulación del receptor nicotínico $\alpha 7$ es beneficiosa, en el que el compuesto es un compuesto según una cualquiera de las
- 20 reivindicaciones 1 a 7, seleccionada de enfermedad de Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, ansiedad, esquizofrenia, manía, depresión maníaca, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, traumatismo cerebral, *jet lag*, adicción a la nicotina y dolor.
- 25 10. Composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
- 11. Procedimiento de preparación de una composición según la reivindicación 10, caracterizado porque se mezcla íntimamente un portador farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto
- 30 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
- 12. Producto que comprende:
- (a) un compuesto según la fórmula (I), y
- 35 (b) un agonista de receptores nicotínicos $\alpha 7$ seleccionado del grupo que consiste en monoclóhidrato de éster 4-bromofenílico del ácido 4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxílico; (-)-espiro[1-azabicyclo[2.2.2]octano-3,5'-oxazolidin]-2'-ona; diclorhidrato de 3-[(2,4-dimetoxi)benciliden]-anabaseína; y clorhidrato de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-clorobenzamida;
- 40 como preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en la prevención o el tratamiento de enfermedades en las que la modulación del receptor nicotínico $\alpha 7$ es beneficiosa, seleccionadas de enfermedad de Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, ansiedad, esquizofrenia, manía, depresión maníaca, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome Tourette,
- 45 traumatismo cerebral, *jet lag*, adicción a la nicotina y dolor.