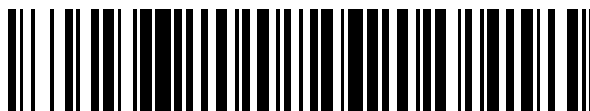


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 132**

51 Int. Cl.:

**C07D 231/38** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

**C07D 407/04** (2006.01)

**C07D 407/14** (2006.01)

**A61K 31/455** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**C07D 405/14** (2006.01)

**C07D 405/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.05.2009 E 09742162 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.09.2014 EP 2280945**

54 Título: **Pirazoles trisustituidos como moduladores de los receptores de acetilcolina**

30 Prioridad:

**09.05.2008 EP 08155991**

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

**17.12.2014**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**THURING, JOHANNES WILHELMUS JOHN F.;  
MACDONALD, GREGOR, JAMES y  
ZHUANG, WEI**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

**ES 2 525 132 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

Pirazoles trisustituídos como moduladores de los receptores de acetilcolina

5 La presente invención se refiere a derivados de 1-alkil-3-anilina-5-aryl-pirazol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, a procesos 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 WO 2007/118903 da a conocer 1-alkil-3-anilina-5-aryl-1,2,4-triazoles como moduladores positivos de receptores nicotínicos de acetilcolina útiles para tratar trastornos neurológicos, degenerativos y psiquiátricos.

15

El documento EP 0248523 da a conocer N-[4-metoxifenil]-1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-amina útil como agente antiinflamatorio de amplio espectro.

20

El documento WO 2007/031440 da a conocer derivados de 2-anilina-4-aryl-tiazol que tienen propiedades como moduladores positivos, en particular aumentando la eficacia de agonistas en el receptor nicotínico  $\alpha 7$ .

**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  $\beta$ , y un segundo grupo que contiene subunidades  $\alpha$ . Se ha mostrado que tres clases de subunidades  $\alpha$ ,  $\alpha 7$ ,  $\alpha 8$  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 al menos un estado de reposo, un estado activado y un estado de canal cerrado "desensibilizado", un proceso 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.

40

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

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 las ganas 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 tal como déficit de aprendizaje, déficit cognitivo, déficit de atención o pérdida de memoria. Se espera que la modulación de la actividad de receptores nicotínicos  $\alpha 7$  sea beneficiosa en varias enfermedades incluyendo enfermedad de Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, ansiedad, esquizofrenia, manía, trastorno bipolar, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, traumatismo cerebral u otros trastornos neurológicos, degenerativos y psiquiátricos en los que exista pérdida de sinapsis colinérgicas, incluyendo *jet lag*, tabaquismo y 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 prolongada parece inducir una inactivación de larga duración. Por tanto, puede esperarse que los agonistas de ACh reduzcan la actividad así como que la potencien.

65

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

### Descripción de la invención

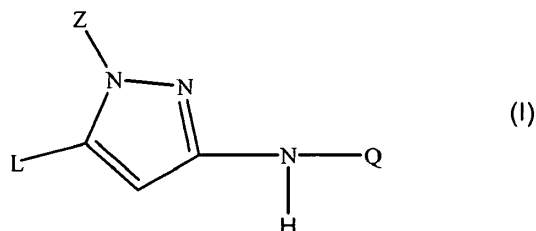
5 Se ha encontrado sorprendentemente que determinados derivados de pirazol novedosos pueden aumentar la eficacia de agonistas en los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR). Es probable que los compuestos que tienen este tipo de acción (denominados a continuación en el presente documento "moduladores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

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

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

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

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



30 o una forma estereoisomérica del mismo, en la que

Z es alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo,  $R^1R^2N-C(=O)-$ ,  $R^3O-C(=O)-$  y halo;

35 Q es 2,2-difluorobenzodioxol-5-ilo;

40 L es fenilo, piridinilo o benzodioxanilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo  $C_{1-6}$ , alquil  $C_{1-6}-O-$ , alquil  $C_{1-6}-S-$ , polihaloalquilo  $C_{1-6}$ , polihaloalquil  $C_{1-6}-O-$ , mono- y di(alquil  $C_{1-6}$ )amino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo,  $CH_3O-$  alquil  $C_{1-6}-NH-$ ,  $HO-$ alquil  $C_{1-6}-NH-$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , cicloalquil  $C_{3-6}-NH-$ , cicloalquil  $C_{3-6}$ -alquil  $C_{1-6}-NH-$ , metoxicarbonilo, alquil  $C_{1-6}-O-$ alquil  $C_{1-6}-$  y cicloalquil  $C_{3-6}-O-$ alquil  $C_{1-6}-$ ;

45  $R^1$  y  $R^2$  representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , alquil  $C_{1-4}-O-$ alquilo  $C_{1-6}$  o cicloalquil  $C_{3-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ ; o

50  $R^1$  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, piperidinilo y morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo y alquilo  $C_{1-6}$ ;

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

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

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

Z es alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con hidroxilo o R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N-C(=O)-;

Q es 2,2-difluorobenzodioxol-5-ilo;

5 L es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y metoxilo; piridinilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, metilo, alquil C<sub>1-2</sub>-amino, alquiloxi C<sub>1-2</sub>-carbonilo y alquiloxi C<sub>1-2</sub>-alquilo C<sub>1-2</sub>; o benzodioxanilo;

10 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o cicloalquil C<sub>3-6</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>; o una sal de adición farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o un solvato del mismo.

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

15 L es piridinilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, metilo, alquil C<sub>1-2</sub>-amino, alquiloxi C<sub>1-2</sub>-carbonilo y alquiloxi C<sub>1-2</sub>-alquilo C<sub>1-2</sub>; o benzodioxanilo;

20 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopropilmetilo; o una sal de adición farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o un solvato del mismo.

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

25 Z es (2S)-2-hidroxiopropilo, (2S)-2-hidroxiobutilo, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-C(=O)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>NH-C(=O)-CH<sub>2</sub>-, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>NH-C(=O)-CH<sub>2</sub>-, c.C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>NH-C(=O)-CH<sub>2</sub>-, c.C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-C(=O)-CH<sub>2</sub>- o c.C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>NH-C(=O)-CH<sub>2</sub>-,

Q es 2,2-difluorobenzodioxol-5-ilo;

30 L es 4-piridinilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en cloro, metilo, metilamino, etilamino, dimetilamino, metoxicarbonilo y metoximetilo;

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

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

Z es (2S)-2-hidroxiopropilo, (2S)-2-hidroxiobutilo, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-C(=O)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>NH-C(=O)-CH<sub>2</sub>-, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>NH-C(=O)-CH<sub>2</sub>-, c.C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>NH-C(=O)-CH<sub>2</sub>-, c.C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-C(=O)-CH<sub>2</sub>- o c.C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>NH-C(=O)-CH<sub>2</sub>-,

40 Q es 2,2-difluorobenzodioxol-5-ilo;

L es 4-metoxifenilo o benzodioxanilo;

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

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

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

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

65 Las sales de adición de ácidos y bases farmacéuticamente aceptables tal como se mencionó anteriormente o se menciona a continuación en el presente documento pretenden comprender las formas de sal de adición de ácido y base no tóxicas terapéuticamente activas que pueden formar los compuestos según la fórmula (I). Las sales de

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

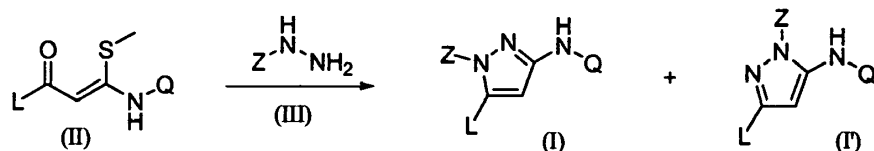
El término solvatos se refiere a alcoholatos que pueden formar los compuestos según la fórmula (I) así como las sales de los mismos.

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

### Preparación de los compuestos

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

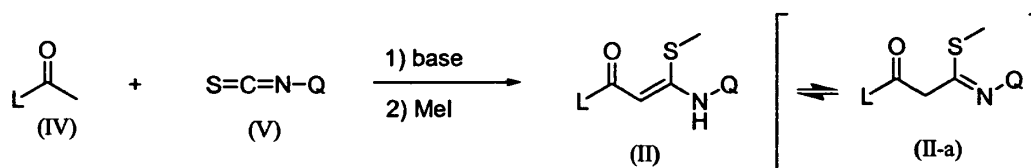
Esquema 1



Los compuestos de esta invención pueden prepararse mediante cualquiera de varios procesos de síntesis convencionales usados comúnmente por los expertos en la técnica de la química orgánica y se preparan generalmente según el esquema 1 mediante la transformación de un derivado de 3-(metiltio)-1-arylprop-2-en-1-ona 3-N-sustituida de fórmula general (II) para dar los pirazoles de fórmula (I) usando una hidrazina apropiada (III) en condiciones conocidas en la técnica. Esta transformación se realiza normalmente en un disolvente prótico, tal como un alcohol, en particular un alcohol ramificado, tal como alcohol *tert*-butílico a una temperatura entre la temperatura ambiente y 180°C, en particular entre 90°C y 160°C. Alternativamente, dicha transformación puede llevarse a cabo satisfactoriamente en un disolvente aprótico, tal como THF o similar, a una temperatura entre la temperatura ambiente y 180°C, en particular entre 100°C y 160°C, opcionalmente en un tubo de presión o autoclave. Dicha reacción genera habitualmente una mezcla de dos regioisómeros con la función anilina o bien en la posición 3, tal como en (I), o bien en la posición 5, tal como en (I'). La razón en la que se forman dichos isómeros (I) y (I') depende de varios factores, tales como la concentración de los reactantes y el disolvente y en particular de la naturaleza de la 2-propen-1-ona (I) y la hidrazina (III). La adición de un ácido de Lewis puede ofrecer ventajas, tales como la disminución de la temperatura de reacción, y también afecta a la razón isomérica de (I) y (I'). Ejemplos de aplicaciones satisfactorias del uso de un ácido de Lewis son, pero no se limitan a,  $ZnCl_2$  en THF, y triflato de lantano (III) en alcohol *tert*-butílico. En determinados casos cuando la hidrazina (III) se usa como sal de ácido clorhídrico, puede ser ventajoso el uso de una cantidad estequiométrica de una base de amina terciaria, tal como diisopropiletilamina, o similar.

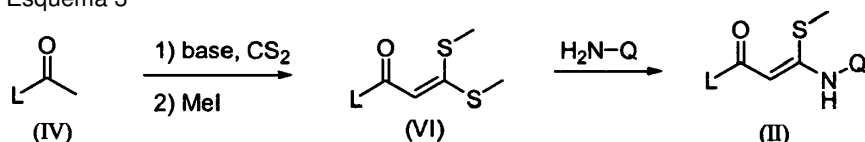
La síntesis de derivados de 3-(metiltio)-1-arylprop-2-en-1-ona 3-N-sustituida de fórmula general (II) puede efectuarse mediante diferentes rutas de síntesis, cuyo éxito depende de la naturaleza del sustrato, en particular el grupo arilo L. En una primera realización, tal como se ilustra en el esquema 2, un elemento estructural que contiene acetilo de la fórmula general (IV) se hace reaccionar con un tioisocianato de arilo de la fórmula general (V). Dicha reacción implica desprotonación *in situ* de la función acetilo con una base inorgánica fuerte, tal como hidruro de sodio, o similar, en un disolvente aprótico, tal como DMF o similar, en un intervalo de temperatura entre -20°C y 40°C, preferiblemente a 0°C. La adición del tioisocianato de arilo de la fórmula general (V) al enolato generado *in situ*, tal como se describió anteriormente en el presente documento, se lleva a cabo entre -20°C y 40°C, preferiblemente a 0°C. El producto de adición así obtenido puede atraparse entonces *in situ* mediante la adición de yoduro de metilo a un intervalo de temperatura entre 0°C y 40°C, preferiblemente a temperatura ambiente, para proporcionar el derivado de 3-(metiltio)-1-arylprop-2-en-1-ona 3-N-sustituida de la fórmula general (II). También pueden existir productos intermedios de fórmula (II) en la forma tautomérica (II-a), cada uno en una configuración E o Z o una mezcla de los mismos (esquema 2).

Esquema 2



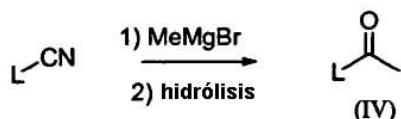
En una segunda realización, que comprende dos etapas de síntesis independientes, tal como se ilustra en el esquema 3, un elemento estructural que contiene acetilo de la fórmula general (IV) se hace reaccionar con disulfuro de carbono. Dicha reacción implica desprotonación previa de la función acetilo con una base inorgánica fuerte, tal como hidruro de sodio, o similar, en un disolvente aprótico, tal como DMF o similar, a un intervalo de temperatura entre  $-20^{\circ}\text{C}$  y  $40^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente a  $0^{\circ}\text{C}$ . La adición de disulfuro de carbono al enolato generado *in situ*, tal como se describió anteriormente en el presente documento, se lleva a cabo entre  $-20^{\circ}\text{C}$  y  $40^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente a  $0^{\circ}\text{C}$ . El producto de adición así obtenido puede atraparse entonces *in situ* mediante la adición de yoduro de metilo a un intervalo de temperatura entre  $0^{\circ}\text{C}$  y  $40^{\circ}\text{C}$  para proporcionar el producto intermedio de la fórmula general (VI). En una segunda etapa, el producto intermedio de la fórmula general (VI) se trata con una anilina,  $\text{H}_2\text{N-Q}$ , en un disolvente apolar, tal como tolueno, o similar, y se lleva a cabo de la manera más ventajosa a temperaturas elevadas, tales como  $110^{\circ}\text{C}$ . El uso de un catalizador de ácido de Lewis se prefiere, y puede ser, pero no se limita a, eterato de trifluoruro de boro.

Esquema 3



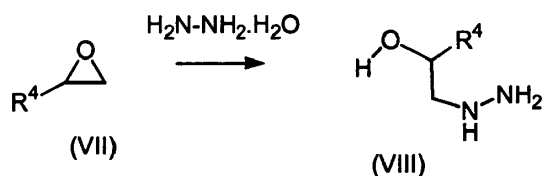
La síntesis de un producto intermedio sustituido con acetilo de la fórmula general (IV) puede efectuarse partiendo de un nitrilo aromático L-CN (esquema 3a). Dicho nitrilo se trata con un reactivo de Grignard, tal como Me-MgBr, en un disolvente aprótico tal como dietil éter, o similar. Un intervalo de temperatura aceptable para efectuar dicha transformación es entre  $0^{\circ}\text{C}$  y  $40^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente a temperatura ambiente. Un experto en la técnica reconocerá que esta reacción producirá la imina correspondiente de (IV), y que una etapa de hidrólisis acuosa posterior en ácido diluido proporcionará el producto intermedio sustituido con acetilo de la fórmula general (IV).

Esquema 3a



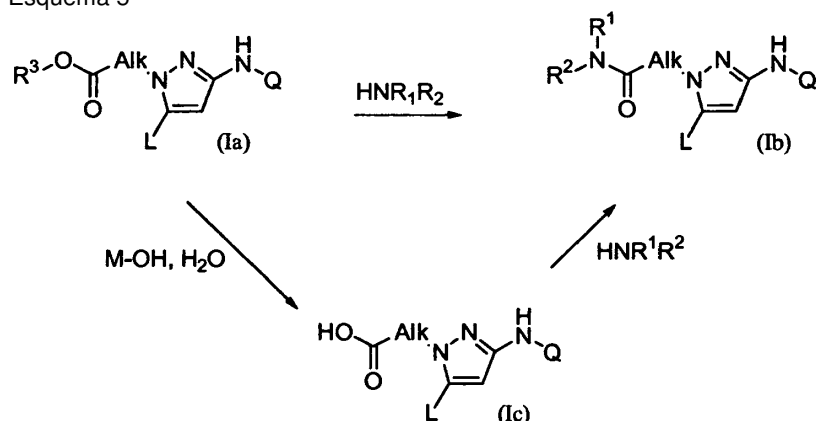
Lo alcoholes de hidrazina de la fórmula general (III-a), denominados en el presente documento (VIII), pueden prepararse a partir de un oxirano mono-sustituido de la fórmula general (VII) en el que  $\text{R}^4$  representa alquilo  $\text{C}_{1-4}$  mediante calentamiento en un exceso de hidrato de hidrazina (esquema 4). Preferiblemente la temperatura de reacción es de  $40 - 70^{\circ}\text{C}$  y el tiempo de reacción es de 2 horas. Si el oxirano (VII) está disponible en forma ópticamente pura, el alcohol de hidracina resultante (VIII) se obtiene con la pureza e identidad estereoquímica correspondientes, tal como por ejemplo cuando  $\text{R}^4$  es etilo.

Esquema 4



Varios compuestos de la fórmula general (I) pueden obtenerse mediante transformaciones de grupos funcionales que implican los sustituyentes L y Z. El esquema 5 representa un ejemplo de dicha transformación de grupos funcionales, que implica el sustituyente Z en un compuesto de la fórmula general (I). En particular, el esquema 5 representa la preparación de amidas de ácido carboxílico de la fórmula general (Ib) a partir de los ésteres de ácido carboxílico correspondientes (Ia) en los que  $\text{R}^3$  representa alquilo  $\text{C}_{1-3}$  que implica el tratamiento con una amina alifática primaria o secundaria  $\text{HNR}^1\text{R}^2$ . En una realización, dicha transformación puede efectuarse directamente a partir del éster (Ia). Un disolvente preferido es un disolvente prótico, tal como un alcohol de alquilo inferior, por ejemplo metanol o similar. La temperatura de reacción preferida es entre la temperatura ambiente y  $120^{\circ}\text{C}$ .

Esquema 5



Alternativamente, el éster alquílico de ácido carboxílico (1a) se hidroliza en primer lugar para producir el ácido carboxílico correspondiente de la fórmula general (1c). Esta transformación puede efectuarse usando un hidróxido de metal (M-OH), tal como hidróxido de potasio, o más preferiblemente hidróxido de litio. La reacción se realiza en un entorno acuoso, y se lleva a cabo de la manera más ventajosa en presencia de al menos uno, o más preferiblemente dos codisolventes orgánicos miscibles en agua, tales como THF y metanol, o similar. La conversión adicional del ácido carboxílico (1c) para dar las amidas de fórmula (1b) se realiza usando procedimientos conocidos en la técnica, tales como por ejemplo el tratamiento con una amina primaria o secundaria  $\text{HNR}^1\text{R}^2$  tal como se definió anteriormente en el presente documento en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida convencional tal como HBTU (Hexafluorofosfato de O-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio), EDCI o EDAC en un disolvente aprótico como  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , o más preferiblemente en un disolvente aprótico polar como THF o DMF en presencia de un aditivo de base de amina, tal como diisopropiletilamina. En determinadas circunstancias, el uso de HOBT como aditivo es una ventaja.

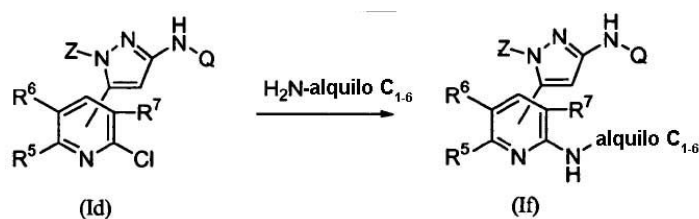
Los esquemas 6-8 representan ejemplos de transformaciones de grupos funcionales que implican el sustituyente L en un compuesto de la fórmula general (I). En un primer ejemplo de dicha modificación del sustituyente L, tal como se representa en el esquema 6, la eliminación reductora de un átomo de cloro en una estructura de la fórmula general (1d) puede lograrse de manera catalítica, 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 similar. Alternativamente, cuando cualquiera de los sustituyentes Z y Q contiene funcionalidades que no son compatibles con condiciones de hidrogenación catalítica, el compuesto objetivo de la fórmula general (1e) puede obtenerse a partir de la cloropiridina de la fórmula general (1d) en la que  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$  representan independientemente hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , mediante tratamiento con un catalizador de carbenoide, tal como el catalizador de Pd [1,3-bis[2,6-bis(1-metiletil)fenil]-2-imidazolidinilideno]cloro( $\eta^3$ -2-propenil)-paladio ([478980-01-7]), en presencia de una base fuerte, tal como metóxido de sodio en un disolvente prótico, tal como metanol o 2-propanol, o similar. Dicha reacción puede llevarse a cabo a temperatura elevada, tal como 100-120°C en un horno de microondas (esquema 6).

Esquema 6



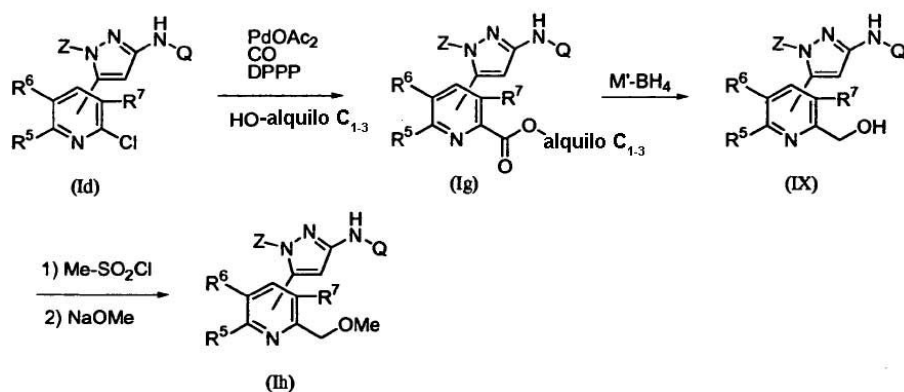
En un segundo ejemplo de modificación del sustituyente L tal como se representa en el esquema 7, el desplazamiento de un átomo de cloro en una estructura de la fórmula general (1d) puede lograrse mediante tratamiento de un piridinil-pirazol sustituido con cloro de la fórmula general (1d) con una alquil  $\text{C}_{1-6}$ -amina en un disolvente alcohólico, tal como etanol o similar, y calentamiento a altas temperaturas, preferiblemente a 100-200°C en un tubo de presión u horno de microondas (esquema 7).

Esquema 7



En un tercer ejemplo de modificación del sustituyente L tal como se representa en el esquema 8, la introducción de un sustituyente metoximetilo puede lograrse en una secuencia que implica tres etapas de síntesis partiendo de un piridinil-pirazol sustituido con cloro de la fórmula general (Id). En una primera etapa, el carboxilato de alquilo de la fórmula general (Ig) puede obtenerse a partir del precursor de cloropiridinilo (Id) a través de 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 similar. La reacción requiere además un disolvente polar, tal como THF o similar, y un codisolvente alcohólico. Cuando el alquilo C<sub>1-3</sub> es metilo, el codisolvente debe ser metanol. La reacción se realiza de la mejor manera a alta temperatura, tal como entre 120°C y 150°C.

Esquema 8

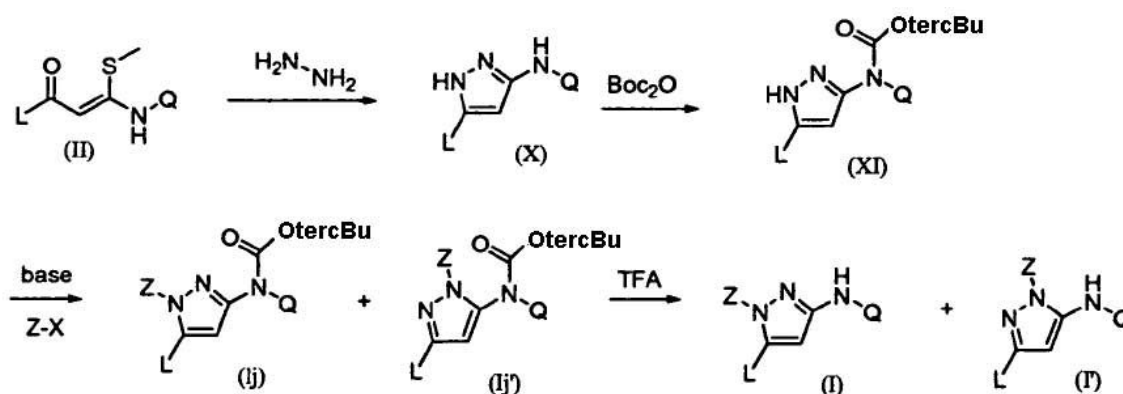


En una segunda etapa, el compuesto de hidroximetilo de la fórmula general (IX) puede obtenerse mediante tratamiento del carboxilato de alquilo (Ig) con un reductor, tal como borohidruro de litio o borohidruro de sodio en presencia de cloruro de calcio. La reacción puede llevarse a cabo ventajosamente en un intervalo de temperatura entre 0°C y la temperatura ambiente, en una mezcla de disolventes que consiste en un disolvente aprótico, tal como THF o similar, y un disolvente prótico, tal como metanol o similar. En una tercera etapa, la función hidroxilo primario en una estructura de la fórmula general (IX) puede funcionalizarse como un metanosulfonato, lo que implica el uso de una base de amina terciaria, tal como trietilamina, o similar, y cloruro de metanosulfonilo en un disolvente aprótico, tal como THF o similar, a temperatura ambiente. Dicho metanosulfonato se atrapa *in situ* mediante metóxido de sodio en metanol como disolvente, para proporcionar un compuesto de la fórmula general (Ih). Algunos expertos en la técnica reconocerán que, durante la ejecución de la secuencia de reacción mostrada en el esquema 8, se requiere un grupo protector si uno cualquiera o ambos sustituyentes Z y Q contienen funcionalidades que no son compatibles con las condiciones de reacción usadas en el esquema 8. Por ejemplo, cuando Z contiene una función hidroxilo, dicho hidroxilo puede protegerse con una función sililo, tal como *tert*-butil-dimetilsililo o similar usando condiciones conocidas en la técnica. Dicho grupo protector con sililo puede eliminarse al final de la secuencia mostrada en el esquema 8 en presencia de fluoruro de tetrabutilamonio usando condiciones conocidas en la técnica.

En otra realización, pueden prepararse compuestos de la presente invención a través de un proceso que implica la funcionalización del átomo N-1 átomo de un producto intermedio de la fórmula general (X), tal como se expone brevemente en el esquema 9. Dicha estrategia es especialmente útil en casos en los que un reactivo de hidrazina de la fórmula general (III) no está fácilmente disponible.

Esquema 9





En una primera etapa, un producto intermedio de la fórmula general (X) se prepara haciendo reaccionar un derivado de 3-(metiltio)-1-arylprop-2-en-1-ona 3-N-sustituida de fórmula general (II) con hidrazina. Esta transformación se realiza normalmente en un disolvente prótico, tal como un alcohol, en particular un alcohol ramificado, tal como alcohol *tert*-butílico o similar a una temperatura entre la temperatura ambiente y 180°C, en particular entre 90°C y 120°C. En una segunda etapa, se protege la función amino de la anilina usando un grupo protector que se aplica comúnmente por un experto en la técnica. En particular, un grupo *tert*-butoxicarbonilo (Boc) puede usarse ventajosamente. Para obtener el pirazol protegido de la fórmula general (XI), dicho grupo Boc puede introducirse mediante desprotonación del pirazol de la fórmula general (X) usando una base inorgánica fuerte, tal como hidruro de sodio o similar, en un disolvente aprótico, tal como DMF o similar, seguido por extinción con Boc<sub>2</sub>O. La temperatura de reacción preferida es entre 0°C y la temperatura ambiente. En la tercera etapa de la secuencia de síntesis representada en el esquema 9, el pirazol protegido de la fórmula general (XI) se trata con un agente alquilante Z-X en el que Z es tal como se definió anteriormente y X representa un grupo saliente tal como cloro, bromo o *p*-toluenosulfonato en presencia de una base inorgánica, tal como carbonato de cesio, o similar, en un disolvente aprótico, tal como DMF o similar, a un intervalo de temperatura entre 0°C y 70°C, para proporcionar los pirazoles protegidos como una mezcla de regioisómeros (Ij) y (Ij'). La etapa de desprotección final se realiza en condiciones conocidas en la técnica, específicamente mediante tratamiento con ácido trifluoroacético, en un codisolvente halogenado, tal como diclorometano, o similar, a temperatura ambiente, para proporcionar los compuestos de la fórmula general (I) y (I').

### Farmacología

Se encontró que los compuestos de la presente invención eran moduladores alostéricos positivos del receptor nicotínico  $\alpha 7$ . El receptor nicotínico  $\alpha 7$  ( $\alpha 7$ -nAChR) pertenece a la superfamilia de canales iónicos regulados por ligandos ionotrópicos, de tipo cys-bucle que incluye las familias de receptores de 5-HT<sub>3</sub>, GABA<sub>A</sub> y glicina. Se activa por acetilcolina y su producto de degradación colina y una característica principal del  $\alpha 7$ -nAChR es su rápida desensibilización en la presencia persistente de un agonista. Es el segundo subtipo de receptores nicotínicos más abundante en el cerebro y es un regulador importante de la liberación de muchos neurotransmisores. Tiene una distribución diferenciada en varias estructuras cerebrales con relevancia para procesos de atención y cognitivos, tales como el hipocampo y la corteza prefrontal y se ha implicado en una variedad de trastornos psiquiátricos y neurológicos en seres humanos. También está implicado en la ruta inflamatoria colinérgica.

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

Evidencias patológicas apuntan a una pérdida de inmunoreactividad de  $\alpha 7$  y la unión a  $\alpha$ -Btx en el hipocampo, corteza frontal y cíngula de cerebros de personas esquizofrénicas, en la enfermedad de Parkinson y Alzheimer, y núcleo paraventricular y núcleo reuniens en autismo. Se han interpretado evidencias farmacológicas tales como el tabaquismo marcado de las personas esquizofrénicas en comparación con individuos normales como un intento por parte de los pacientes de automedicarse para compensar un déficit en la transmisión nicotinérgica  $\alpha 7$ . Se han interpretado tanto la normalización transitoria de defectos en la modulación sensorial (inhibición prepulso IPP) tanto en modelos de animales como en el hombre tras la administración de nicotina como la restauración temporal de la modulación sensorial normal en personas esquizofrénicas cuando hay una 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.

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

Tal como se mencionó ya, el  $\alpha 7$ -nAChR se desensibiliza rápidamente en la presencia persistente del transmisor

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

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

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

- 35
- Tipo 0 Los compuestos potencian mínimamente el tamaño del efecto de la corriente provocada por colina 1 mM.
  - Tipo 1 Los compuestos potencian el tamaño del efecto de la corriente provocada por colina 1 mM pero alteran mínimamente la cinética del receptor. En particular, no se ven afectados la tasa y el grado de desensibilización provocados por el agonista. La respuesta modulada por compuesto a colina 1 mM, por tanto, es una modificación a escala próxima a la lineal de la respuesta a colina 1 mM en ausencia del compuesto de  $\alpha 7$ -MAP.
  - Tipo 2 Los compuestos potencian el tamaño del efecto de la corriente provocada por colina 1 mM mientras que reducen la tasa y/o el grado de desensibilización.
  - Tipo 3 Los compuestos potencian el tamaño del efecto de la corriente provocada por colina 1 mM. Cuando se someten a prueba a mayores concentraciones de hasta 10  $\mu$ M inhiben completamente la desensibilización, en particular una aplicación de colina 1 mM de 250 milisegundos.
  - Tipo 4 Los compuestos permiten una desensibilización inicial del receptor seguido por una reapertura del receptor durante la aplicación de agonista. A concentraciones de baja potencia del compuesto de  $\alpha 7$ -MAP, la activación inducida por agonista, que va seguida por desensibilización, todavía puede separarse de la reapertura inducida por compuesto como un máximo de corriente de entrada inicial. A mayores concentraciones de potencia del compuesto de  $\alpha 7$ -MAP, la reapertura se produce más rápido que el cierre debido a la desensibilización de modo que desaparece el máximo de corriente inicial.

Se consideró que un compuesto tenía actividad similar a MAP interesante cuando la potenciación de la corriente pico fue de al menos el 200% en comparación con la respuesta a colina control (= 100%). Tales compuestos se clasifican como pertenecientes a un tipo de MAP particular en la Parte experimental. Los compuestos que no satisfacen la condición no se clasifican como pertenecientes a un tipo de MAP particular.

Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos de fórmula (I) para su uso en métodos de tratamiento que incluyen administrar o bien un modulador alostérico positivo como el único principio activo, modulando de ese modo la actividad de agonistas de receptores nicotínicos endógenos tales como acetilcolina o colina, o administrar un modulador alostérico positivo junto con un agonista de receptores nicotínicos.

En una forma particular de este aspecto de la invención, los compuestos se usan en un método de tratamiento que 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

- 5
- 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;
- 10
- 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;
- 15
- nicotina;
  - vareniclina;
  - MEM3454;
- 20
- AZD-0328; y
  - MEM63908.

25 Los moduladores positivos de nAChR de la presente invención son útiles para el tratamiento o la profilaxis de trastornos psicóticos, trastornos o enfermedades de deterioro intelectual o estados en los que es beneficiosa la modulación de la actividad de receptores nicotínicos  $\alpha 7$ . Un aspecto particular del método de la invención es un método de tratamiento para déficit de aprendizaje, déficit cognitivo, déficit de atención o pérdida de memoria, se espera que la modulación de actividad de receptores nicotínicos  $\alpha 7$  sea beneficiosa en varias enfermedades incluyendo enfermedad de Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, ansiedad, esquizofrenia, manía, depresión maníaca, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, traumatismo cerebral u otros trastornos neurológicos, degenerativos o psiquiátricos en los que exista pérdida de sinapsis colinérgicas, incluyendo *jet lag*, tabaquismo, dolor.

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

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

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

55 En vista de la utilidad de los compuestos según la fórmula (I), se proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en 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 es beneficiosa la modulación del receptor nicotínico  $\alpha 7$ , tales como esquizofrenia, manía y depresión maníaca, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, déficit de aprendizaje, déficit cognitivo, déficit de atención, pérdida de memoria, demencia por cuerpos de Lewy, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, traumatismo cerebral, *jet lag*, tabaquismo y dolor.

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

65 Un experto en la técnica reconocerá que una cantidad terapéuticamente eficaz de los MAP de la presente invención

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

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

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

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

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

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma unitaria

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

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 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.

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

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

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; nicotina; vareniclina; MEM3454; AZD-0328 y MEM63908. Por tanto, la presente invención también se refiere a la combinación de un compuesto según la fórmula (I) y un agonista de receptores nicotínicos  $\alpha 7$ . Dicha combinación puede usarse como medicamento. La presente invención también se refiere a un producto que comprende (a) un compuesto según la fórmula (I), y (b) un agonista de receptores nicotínicos  $\alpha 7$ , como preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de enfermedades en las que es beneficiosa la modulación del receptor nicotínico  $\alpha 7$ . Los diferentes fármacos pueden combinarse en una única preparación junto con portadores farmacéuticamente aceptables.

## Parte experimental

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

A continuación en el presente documento o anteriormente en el presente documento, "THF" significa tetrahidrofurano; "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida; "EtOAc" significa acetato de etilo; "DMSO" significa dimetilsulfóxido; "min" significa minutos; "DMAA" significa *N,N*-dimetil-2-propenamida; "MeOH" significa metanol; "EtOH" significa etanol; "EtNH<sub>2</sub>" significa etanamina; "Et<sub>2</sub>O" significa dietil éter; "t-BuOH" significa *tert*-butanol; "TBAF" significa fluoruro de tetrabutylamonio; "TFA" significa ácido trifluoroacético; "NH<sub>4</sub>OAc" significa acetato de amonio; "EDAC" significa *N*3-(etilcarbonimidóil)-*N*<sub>1</sub>,*N*<sub>1</sub>-dimetil-1,3-propanodiamina, "EDCI" significa monoclóhidrato de *N*'-(etilcarbonimidóil)-*N*,*N*-dimetil-1,3-propanodiamina, "HOBT" significa 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol, "Boc<sub>2</sub>O" significa dicarbonato de di-*tert*-butilo y "Pd(OAc)<sub>2</sub>" significa diacetato de paladio.

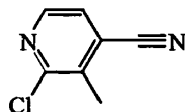
Se realizaron reacciones asistidas por microondas en un reactor unimodal: reactor de microondas Initiator™ Sixty EXP (Biotage AB), o en un reactor multimodal: Micro-SYNTH Labstation (Milestone, Inc.).

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

## A. PREPARACIÓN DE COMPUESTOS INTERMEDIOS

### Descripción 1

## 2-Cloro-3-metil-4-piridincarbonitrilo (D1)



5

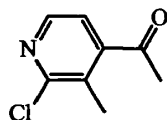
Se disolvió ácido 2-cloro-3-metil-4-piridincarboxílico (30 g; 174 mmol) en piridina (250 ml) y se enfrió hasta 0°C. Luego se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (13,6 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1 hora. Se añadió NH<sub>3</sub> (gas) a presión y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Después de haberse completado la reacción, se eliminó el NH<sub>3</sub> en exceso a vacío. Luego se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C, se añadió cloruro de metanosulfonilo (140 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Luego se vertió la mezcla en HCl 0,1 M (200 ml) a 0°C (con cuidado), y se ajustó a pH =7 con NaOH 1 M. Se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc (2 x 100 ml), se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (sistema de purificación ultrarrápida Biotage; gradiente: EtOAc/heptano desde 15/85 hasta 30/70). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 12,6 g de D1.

15

*Descripción 2*

## 1-(2-Cloro-3-metil-piridin-4-il)-etanona (D2)

20



25

En un matraz secado previamente, se disolvió D1 (12,6 g; 82,9 mmol) en Et<sub>2</sub>O (anhidro) (200 ml) y bajo protección con N<sub>2</sub> (gas), se añadió lentamente bromometilmagnesio (100 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y luego se vertió lentamente en una mezcla de hielo-H<sub>2</sub>O (600 ml) y HCl acuoso al 37% (100 ml). Se agitó la mezcla de reacción y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (200 ml x 4). Luego se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 11,6 g de D2 (88% de producto puro).

30

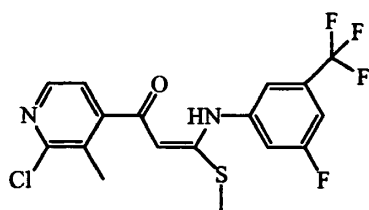
También se prepararon los siguientes productos intermedios mediante un procedimiento similar al descrito en D1 y D2:

D3	
D4	
D5	

35

*Descripción 6*

## 1-(2-cloro-3-metil-4-piridinil)-3-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino]-3-(metilitio)-2-propen-1-ona (D6)



5 A una disolución de D2 (5,8 g; 34,2 mmol) que se disolvió en DMF (40 ml) a 0°C se le añadió NaH (al 60%) (1,64 g; 41 mmol) en porciones. Luego se añadió gota a gota una disolución de D19 (preparado según la descripción D17 y D18) (7,6 g; 34,2 mmol) en DMF (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió lentamente CH<sub>3</sub>I (4,85 g; 41 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se vertió la disolución en agua fría (0-5°C) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se secó la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> se filtró y se evaporó (se evaporó conjuntamente con 2 x 50 ml de tolueno). Se cristalizó el residuo en Et<sub>2</sub>O. Se retiró por filtración el precipitado y se secó. Rendimiento 8,28 g de D6 (la CL-EM mostró el 100% de producto puro).

10

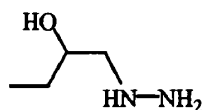
De manera similar, se prepararon los siguientes productos intermedios:

D7	
D8	
D9	
D10	
D11	

#### Descripción 12

15

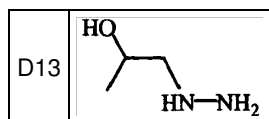
(2S)-1-Hidrazino-2-butanol (D12)



Se disolvió (2S)-2-etiloxirano (24,5 g; 421,8 mmol) en monohidrato de hidrazina (1:1) (84,5 g; 1687,3 mmol). Luego se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a 50°C. Luego se evaporó la mezcla de reacción en un baño de agua a 50°C, se añadió xileno (x 2) para evaporar conjuntamente el monohidrato de hidracina en exceso (1:1). Tras enfriamiento hasta temperatura ambiente, se obtuvo un sólido blanco. Rendimiento: 39,3 g de D12 (89,45%)

5

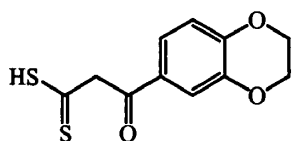
También se preparó el siguiente producto intermedio mediante un procedimiento similar al descrito en D12:



*Descripción 14 - 16*

10

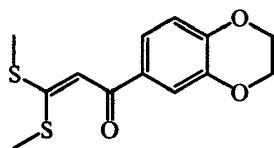
a) Ácido 2,3-dihidro-beta-oxo-1,4-benzodioxin-6-propano(ditioico) (D14)



15 Se enfrió hasta 0°C una suspensión de NaH (al 60%) (8,69 g, 0,224 mol) en DMF (100 ml). A esta suspensión se le añadió lentamente 1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)etanona (20 g, 0,112 mol). Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Luego se enfrió la mezcla de nuevo hasta 0°C y se añadió lentamente CS<sub>2</sub> (8,52 g, 0,112 mol). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h más, antes de usarla en la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional.

20

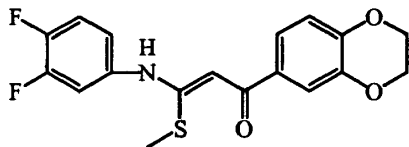
b) 1-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3,3-bis(metiltio)-2-propen-1-ona (D15)



25 Se volvió a enfriar la mezcla de reacción de la etapa de reacción anterior, D14, (28,48 g, 0,112 mol) y DMF (100 ml)) hasta 0°C y luego se añadió lentamente CH<sub>3</sub>I (32 g, 0,224 mol). Luego se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Después de este periodo, se vertió la mezcla de reacción sobre hielo y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 10/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 25 g de D15 (79,3%).

30

c) (2Z)-3-[(3,4-difluorofenil)amino]-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-3-(metiltio)-2-propen-1-ona (D16)



35

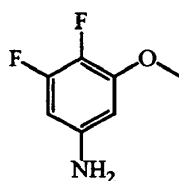
Se puso a reflujo una disolución de D15 (3 g, 0,0106 mol), 3,4-difluorobencenammina (2,05 g, 0,0159 mol) y complejo de trifluoruro de boro-dietil éter (0,17 g, 0,0106 mol) en tolueno seco (100 ml) durante 2 h. Luego se enfrió la mezcla de reacción y se lavó con ácido clorhídrico (al 10%) y agua. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo desde 5/1 hasta 1/1). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 2,2 g de D16 (rendimiento 57%).

40

*Descripción 17 - 18*

45 a) 3,4-Difluoro-5-metoxibencenammina (D17)

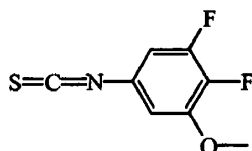




Se calentó una mezcla de 3,4,5-trifluorobencenammina (40 g; 272 mmol) en NaOMe (al 30% en MeOH) (250 ml) a reflujo durante 16 h. Luego se vertió la mezcla de reacción sobre hielo con HCl acuoso al 37% (150 ml). Se añadió  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se ajustó el pH de la mezcla de reacción a  $\text{pH} = 7-8$  usando una disolución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Se separó la fase orgánica, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: de heptano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  50:50 a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  puro). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente a vacío.

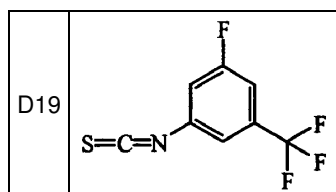
10 Rendimiento: 21,3 g de D17.

b) 1,2-Difluoro-5-isotiocianato-3-metoxi-benceno (D18)



15 Se disolvió D17 (2,2 g; 12,3 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 ml) en un matraz de 250 ml. Se añadió 1,1'-carbonotioilbis-2(1H)-piridinona (3,42 g; 14,7 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Se lavó la mezcla de reacción (x 2) con agua y con una disolución acuosa al 10% de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Se separó la fase orgánica, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: heptano: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  desde 70:30 hasta 50:50). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 2,02 g de D18 (82%).

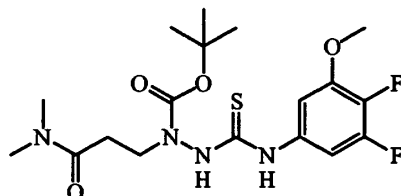
También se preparó el siguiente producto intermedio mediante un procedimiento similar al descrito en D17 y D18:



25 *Descripción 20*

Éster 1,1-dimetiletilico del ácido 2-[[3-(4-difluoro-5-metoxifenil)amino]tioxometil]-1-[3-(dimetilamino)-3-oxopropil]-hidrazincarboxílico (D20)

30

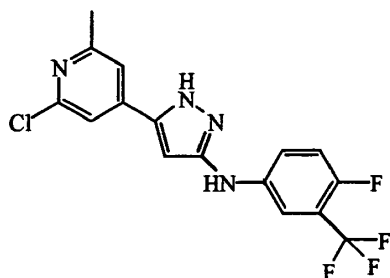


35 Se disolvió DMAA (2 g; 20,2 mmol) en EtOH (100 ml) en un matraz de 250 ml. Se añadió monohidrato de hidrazina (64%) (1:1) (2,4 g; 30,3 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se evaporó el disolvente y se evaporó el residuo conjuntamente con xileno (2 x 100 ml). Se disolvió el residuo en EtOH (50 ml) y se enfrió hasta  $0^\circ\text{C}$  y se añadió gota a gota  $\text{Boc}_2\text{O}$  (en disolución en EtOH). Luego se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente lentamente y se agitó durante 2 h más. Se añadió D18 (2,02 g; 10 mmol) a la mezcla de reacción, se agitó durante la noche y luego se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (sistema de purificación ultrarrápida Biotage; gradiente de EtOAc/heptano desde 30/70 hasta 70/30). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 5,89 g de D20.

40

*Descripción 21-23*

a) 5-(2-Cloro-6-metil-4-piridinil)-*N*-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-3-amina (D21)



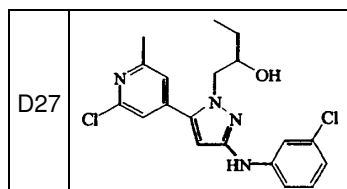
5

Se añadió D8 (1,45 g; 3,58 mmol) a una mezcla de monohidrato de hidrazina (1:1) al 64% (0,24 g; 4,66 mmol) en *t*-BuOH (40 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a reflujo. Se evaporó el disolvente a vacío, se añadió H<sub>2</sub>O (10 ml) al residuo y luego se extrajo la mezcla con Et<sub>2</sub>O. Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío.

10

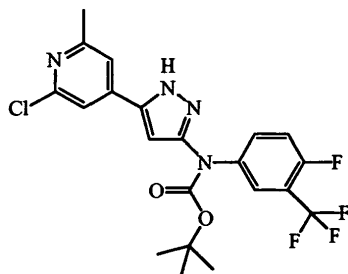
Rendimiento: 1,61 g de D21.

También se preparó el siguiente producto intermedio mediante un procedimiento similar al descrito en D21:



15

b) Éster 1,1-dimetiletílico del ácido [5-(2-cloro-6-metil-4-piridinil)-1*H*-pirazol-3-il][4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-carbámico (D22)

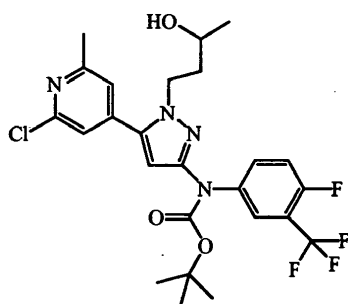


20

A una disolución de D21 (1,65 g; 4,46 mmol) en DMF (20 ml), enfriada hasta 0°C, se le añadió cuidadosamente NaH (puro al 60%) (0,21 g; 5,35 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 15 min, luego se añadió Boc<sub>2</sub>O (1,16 g; 5,35 mmol). Se retiró el baño de hielo y se permitió que se calentase la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Luego se agitó la mezcla de reacción durante 16 h, se extinguió mediante la adición de agua, luego se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (sistema de purificación ultrarrápida Biotage; gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> desde 100/0 hasta 0/100). Rendimiento: 0,49 g de D22.

25

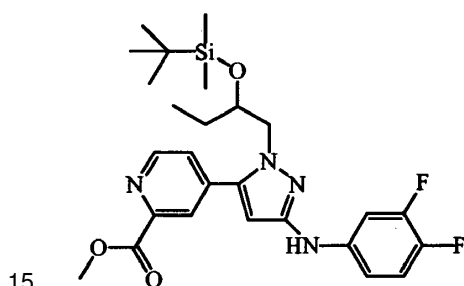
30 c) Éster 1,1-dimetiletílico del ácido [5-(2-cloro-6-metil-4-piridinil)-1-[(3*S*)-3-hidroxitul]-1*H*-pirazol-3-il][4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-carbámico (D23)



Se disolvieron D22 (0,39 g; 0,83 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,5 g) en DMF (20 ml) y luego se añadió cuidadosamente 1-(4-metilbencenosulfonato)-1,3-butanodiol (0,3 g; 1,23 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 h. a temperatura ambiente, antes de extinguirse con agua y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 20 ml). Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  al 10% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  desde 100/0 hasta 0/100). Rendimiento: 0,5 g de D23.

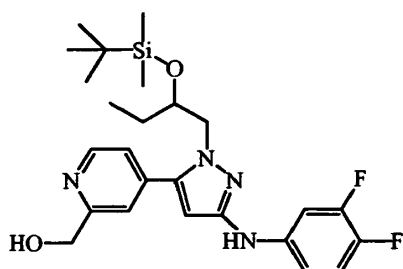
10 Descripción 24 - 26

a) Éster metílico del ácido 4-[3-[(3,4-difluorofenil)amino]-1-[(2S)-2-[[1,1-dimetil]etil]dimetilsilil]oxi]butil]-1H-pirazol-5-il]-2-piridincarboxílico (D24)



Se disolvieron cloro(1,1-dimetiletil)dimetilsilano (0,0701 g; 0,465 mmol) y 4H-imidazol (0,0528 g; 0,775 mmol) en DMF seca (15 ml) y luego se añadió E5 (0,156 g; 0,388 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a  $80^\circ\text{C}$  durante 4 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió sobre  $\text{H}_2\text{O}$  y luego se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Se secó la fase orgánica ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (sistema de purificación ultrarrápida Biotage; gradiente de acetona/heptano desde 20/80 hasta 50/50). Rendimiento: 190 mg de D24.

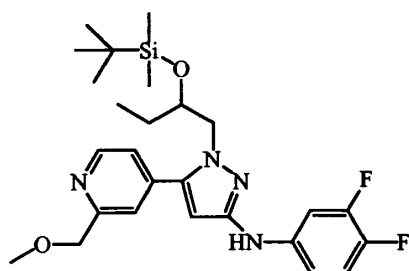
b) 4-[3-[(3,4-Difluorofenil)amino]-1-[(2S)-2-[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oxi]butil]-1H-pirazol-5-il]-2-piridinametanol (D25)



Se enfriaron una mezcla de D24 (0,187 g; 0,362 mmol) y  $\text{NaBH}_4$  (0,2 g) en THF (5 ml) y MeOH (5 ml) hasta  $0^\circ\text{C}$  y luego se añadió  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (0,2 g).

Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Luego se extinguió la mezcla con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado y se extrajo con EtOAc (x 2). Se secó la fase orgánica ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se usó el residuo en la siguiente etapa sin purificación adicional.

c) N-(3,4-Difluorofenil)-1-[(2S)-2-[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oxil]butil]-5-[2-(metoximetil)-4-piridinil]-1H-pirazol-3-amina (D26)

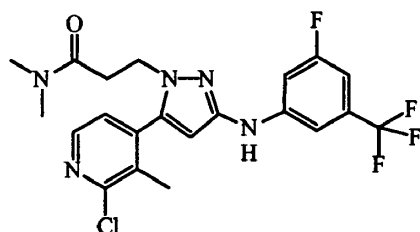


A una suspensión de D25 (0,15 g; 0,307 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,1 ml) en THF a temperatura ambiente se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,0238 ml; 0,307 mmol; 1,48 g/ml). Después de 15 min cuando se hubo disuelto la suspensión, se añadió gota a gota NaOMe (al 30% en MeOH) (1,5 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se extinguió la mezcla con agua y se extrajo con EtOAc (x 2). Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se usó el residuo, que contenía D26 para reacciones adicionales sin purificación.

## 10 B. PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS FINALES

### Ejemplo de referencia 1

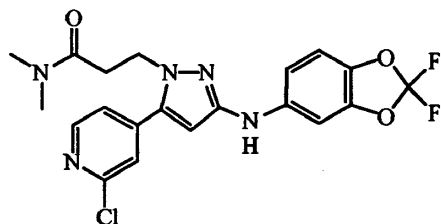
5 5-(2-Cloro-3-metil-4-piridinil)-3-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino]-*N,N*-dimetil-1*H*-pirazol-1-propanamida (E1)



Se añadió D6 (preparado según la descripción 6) (1,0 g; 2,48 mmol) a una mezcla de 3-hidrazinil-*N,N*-dimetilpropanamida (0,65 g; 4,95 mmol) en *t*-BuOH (20 ml) y se agitó la mezcla de reacción at 150°C durante 16 h. Luego se evaporó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (sistema de purificación ultrarrápida Biotage: gradiente de acetona/heptano desde 20/80 hasta 50/50). Luego se evaporó el disolvente a vacío y se recogieron dos fracciones. La fracción deseada produjo 0,40 g de E1 (34,3%).

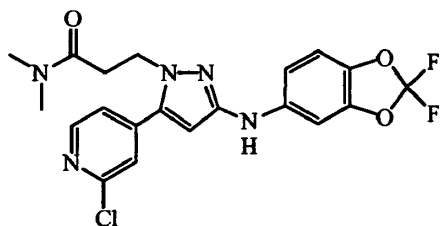
### Ejemplo 2

25 a) 5-(2-Cloro-4-piridinil)-3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)amino]-*N,N*-dimetil-1*H*-pirazol-1-propanamida (E2)



30 Se añadieron D11 (preparado según la descripción 6) (0,98 g; 2,6 mmol) y 3-hidrazinil-*N,N*-dimetilpropanamida (0,77 g; 5,9 mmol) a una mezcla de ZnCl<sub>2</sub> (0,5 M en THF) (5,1 ml; 2,6 mmol) en THF (30 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 150°C durante 3 h. Se evaporó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (sistema de purificación ultrarrápida Biotage; gradiente de acetona/heptano desde 20/80 hasta 50/50). Se recogieron dos fracciones. La fracción deseada produjo 0,30 g de E2 (2,5%).

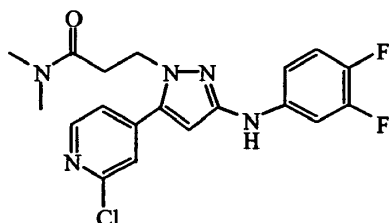
35 b) 5-(2-Cloro-4-piridinil)-3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)amino]-*N,N*-dimetil-1*H*-pirazol-1-propanamida (E2)



5 Se añadió D11 (preparado según la descripción 6) (0,85 g; 2,2 mmol) a una mezcla de 3-hidrazinil-*N,N*-dimetilpropanamida (0,50 g; 3,8 mmol) en *t*-BuOH (30 ml), luego se añadió sal de lantano (3+) del ácido 1,1,1-trifluorometanosulfónico (3:1) (0,105 g; 2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 48 h y luego se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (sistema de purificación ultrarrápida Biotage; gradiente de acetona/heptano desde 20/80 hasta 50/50) y se recogieron 2 fracciones. Se evaporó el disolvente a vacío. La fracción deseada produjo 0,20 g de E2 (2%).

10 *Ejemplo de referencia 3*

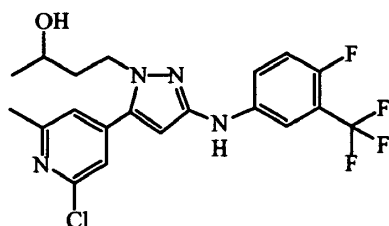
5-(2-Cloro-4-piridinil)-3-[(3,4-difluorofenil)amino]-*N,N*-dimetil-1*H*-pirazol-1-propanamida (E3)



15 Se disolvió D7 (preparado según la descripción D6) (0,71 g; 0,0021 mol) en *t*-BuOH (50 ml), luego se añadió 3-hidrazinil-*N,N*-dimetilpropanamida (0,71 g; 0,0055 mol). Se agitó la mezcla de reacción y se puso a reflujo durante la noche, luego se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto mediante cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa (Shandon Hyperprep® C18 BDS (sílice desactivada por base) 8 µm, 250 g, D.l. de 5 cm).  
 20 Se aplicó un gradiente con 3 fases móviles. Fase A: una disolución de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0,25% en agua; fase B: CH<sub>3</sub>OH; fase C: CH<sub>3</sub>CN). Se recogieron dos fracciones. La fracción deseada produjo: 0,14 g de E3 (16,5%).

*Ejemplo de referencia 4*

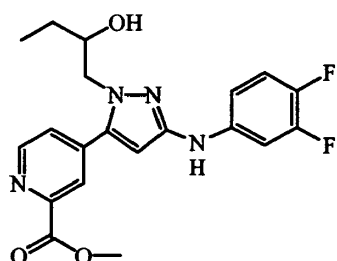
25 (alfaS)-5-(2-Cloro-6-metil-4-piridinil)-3-[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]amino]-alfa-metil-1*H*-pirazol-1-propanol (E4)



30 Se disolvió D23 (preparado según la descripción D23) (0,5 g; 0,92 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) y luego se añadió TFA (1,4 ml; 18,4 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se extinguió la reacción con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> luego se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml). Se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (sistema de purificación ultrarrápida Biotage; gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> desde 100/0 hasta 0/100). Rendimiento: 0,26 g de E4 (63,81%).  
 35

*Ejemplo de referencia 5*

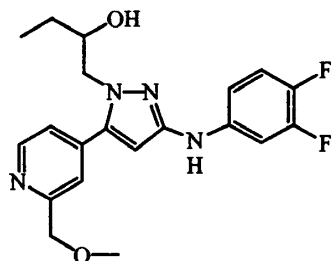
Éster metílico del ácido 4-[3-[(3,4-difluorofenil)amino]-1-[(2*S*)-2-hidroxibutil]-1*H*-pirazol-5-il]-2-piridincarboxílico (E5)



Se cargó un autoclave de acero inoxidable de 75 ml bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> con E48 (preparado según el ejemplo 1) (2 g; 5,28 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,0236 g; 0,106 mmol), 1,3-bis(difenilfosfina)propano (0,087 g; 0,211 mmol), acetato de potasio (1,55 g; 15,8 mmol) y metanol/THF (1:1) (40 ml). Se cerró el autoclave y se presurizó hasta 50 bar con CO y se llevó a cabo la reacción durante 16 h a una temperatura de 125°C. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (sistema de purificación ultrarrápida Biotage; gradiente de acetona/heptano desde 20/80 hasta 70/30) y se obtuvieron 2 fracciones. La fracción deseada produjo 267 mg de E5 (13%).

*Ejemplo de referencia 6*

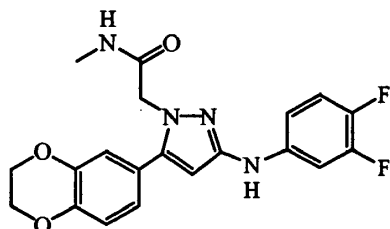
(alfaS)-3-[(3,4-Difluorofenil)amino]-alfa-etil-5-[2-(metoximetil)-4-piridinil]-1H-pirazol-1-etanol (E6)



Se disolvió D26 (preparado según la descripción D26) (0,15 g; 0,298 mmol) en TBAF (10 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Luego se evaporó el disolvente a vacío y se disolvió el residuo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó varias veces con H<sub>2</sub>O. Se separó la fase orgánica y se secó (MgSO<sub>4</sub>). Se filtró el filtrado que quedó sobre aceite y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto mediante cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa (Shandon Hyperprep® C<sub>18</sub> BDS (sílice desactivada por base) 8 μm, 250 g, D.I. de 5 cm). Se aplicó un gradiente con 3 fases móviles. Fase A: una disolución de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0,25% en agua; fase B (opcional): MeOH; fase C: CH<sub>3</sub>CN). Se recogieron las fracciones y se sometieron a tratamiento final. La fracción deseada produjo 34,5 mg de E6 (29,8%).

*Ejemplo de referencia 7*

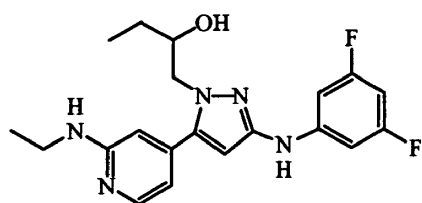
3-[(3,4-Difluorofenil)amino]-5-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-N-metil-1H-pirazol-1-acetamida (E7)



Se calentó una mezcla de E10 (preparado según la descripción E10) (0,55 g; 1,324 mmol) y MeNH<sub>2</sub>/EtOH (15 ml; 1,324 mmol) durante la noche en un recipiente sellado a 90°C. Se concentró la mezcla y se concentró el residuo mediante HPLC preparativa (eluyente: TFA al 0,1% en CH<sub>3</sub>CN/TFA al 0,1% en H<sub>2</sub>O). Se recogieron las fracciones de producto y se neutralizaron con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se extrajo el producto deseado con EtOAc (2 x 100 ml). Se secó la fase orgánica separada (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Rendimiento: 0,230 g de E7 (43,6%).

*Ejemplo de referencia 8*

(alfaS)-3-[(3,5-Difluorofenil)amino]-alfa-etil-5-[2-(etilamino)-4-piridinil]-1H-pirazol-1-etanol (E8)

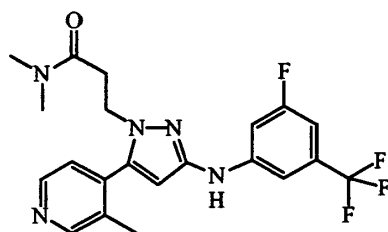


Se disolvió en E47 (preparado según el ejemplo 1) (0,47 g; 1,24 mmol) MeOH (20 ml) y luego se añadió EtNH<sub>2</sub> (2 g). Se agitó la mezcla de reacción a 160°C a presión durante 24 h y se evaporó el disolvente a vacío.

- 5 Se purificó el residuo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa (Shandon Hyperprep® C<sub>18</sub> BDS (sílice desactivada por base) 8 μm, 250 g, D.I. de 5 cm). Se aplicó un gradiente con 3 fases móviles. Fase A: una disolución de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0,25% en agua; fase B (opcional): MeOH; fase C: CH<sub>3</sub>CN). Se recogieron las fracciones y se purificaron de nuevo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa (Shandon Hyperprep® C<sub>18</sub> BDS (sílice desactivada por base) 8 μm, 250 g, D.I. de 5 cm). Se aplicó un gradiente con 2 fases móviles. Fase A: el 90% de una disolución de NH<sub>4</sub>OAc al 0,5% en agua + el 10% de CH<sub>3</sub>CN; fase B: CH<sub>3</sub>CN). Se recogieron las fracciones y se sometieron a tratamiento final. La fracción deseada produjo 0,0789 g de E8 (16%).

*Ejemplo de referencia 9*

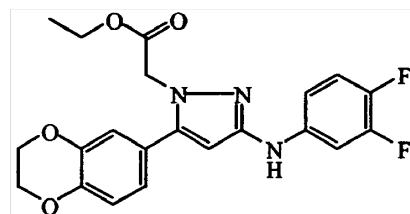
- 15 3-[[3-Fluoro-5-(trifluorometil)fenil]amino]-*N,N*-dimetil-5-(3-metil-4-piridinil)-1*H*-pirazol-1-propanamida (E9)



- 20 Se disolvió E1 (0,40 g; 0,85 mmol) en THF (50 ml) y luego se añadieron Et<sub>3</sub>N (0,5 ml), al 10%, RaNi (0,1 g) y disolución de tiofeno (0,1 ml). Se agitó la mezcla de reacción bajo presión de H<sub>2</sub> durante la noche. Se evaporó el disolvente a vacío y luego se añadió H<sub>2</sub>O (10 ml). Se extrajo la fase acuosa mediante EtOAc (3 x 30 ml), se lavaron con salmuera las fases orgánicas combinadas, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa (Shandon Hyperprep® C<sub>18</sub> BDS (sílice desactivada por base) 8 μm, 250 g, D.I. de 5 cm). Se aplicó un gradiente con 2 fases móviles. Fase A: una disolución de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0,25% en agua; fase B: CH<sub>3</sub>CN). Se recogieron las fracciones y se sometieron a tratamiento final. La fracción deseada produjo 0,25 g de E9 (67,55%).

*Ejemplo de referencia 10*

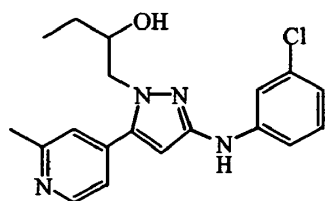
- 30 Éster etílico del ácido 3-[(3,4-difluorofenil)amino]-5-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1*H*-pirazol-1-acético (E10)



- 35 Se agitó a 85°C una mezcla de D16 (0,00138 mol), monohidrato de éster etílico del ácido 2-hidrazinil-acético (1:1) (0,00276 mol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,00206 mol) en *t*-BuOH (100 ml) durante la noche en un recipiente de reacción sellado. Se enfrió la mezcla de reacción, se filtró y se evaporó el disolvente del filtrado a vacío. Rendimiento: 0,55 g de E10 (96,5%).

- 40 *Ejemplo de referencia 185*

(alfaS)-3-[(3-Clorofenil)amino]-alfa-etil-5-[2-metil-4-piridinil]-1*H*-pirazol-1-etanol (E185)



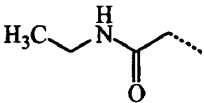
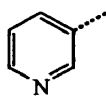
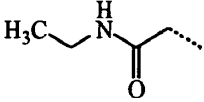
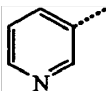
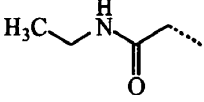
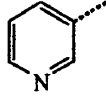
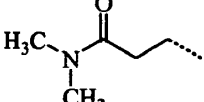
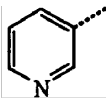
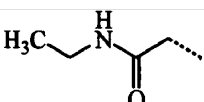
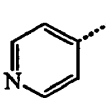
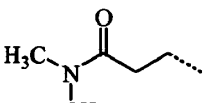
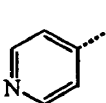
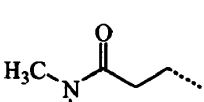
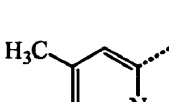
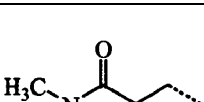
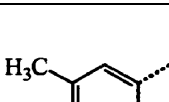
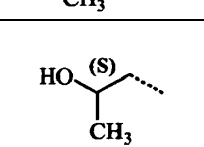
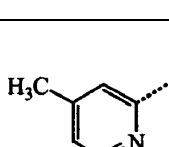
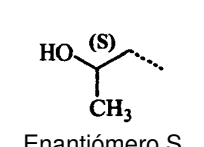
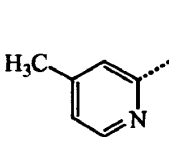
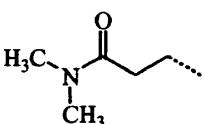
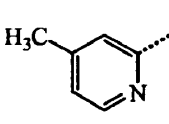
5 Se agitaron D27 (420 mg; 1,073 mmol), [1,3-bis[2,6-bis(1-metiletil)fenil]-2-imidazolidiniliden]cloro( $\eta$ 3-2-propenil)paladio (CAS [478980-01-7]; catalizador) (61,68 mg; 0,107 mmol), NaOMe 0,5 M en CH<sub>3</sub>OH (0,6 ml) e *i*-PrOH (4 ml) en el microondas durante 10 minutos a 60°C. Se evaporó la mezcla de reacción, se lavó con agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se secó la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución. Rendimiento: 30,9 mg de E185 (8,07%).

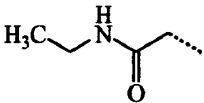
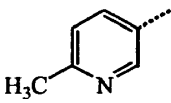
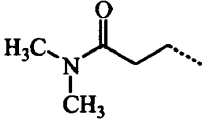
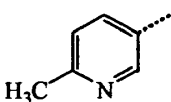
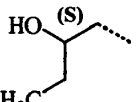
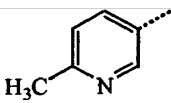
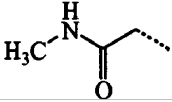
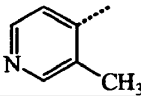
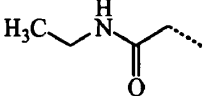
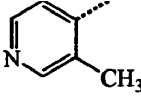
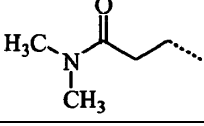
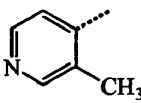
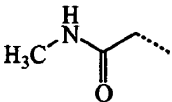
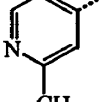
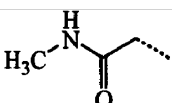
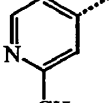
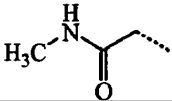
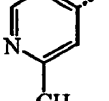
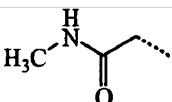
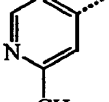
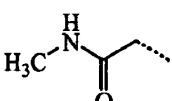
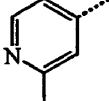
10 Se prepararon los siguientes compuestos de fórmula (I), tal como se representa en las tablas 1 y 2, por analogía a los ejemplos anteriores (N.º de ej.).

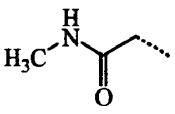
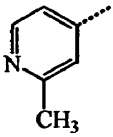
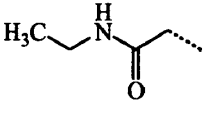
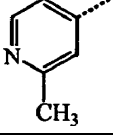
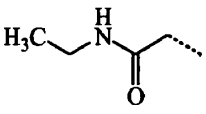
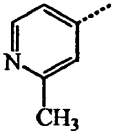
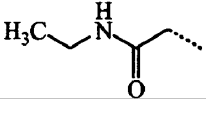
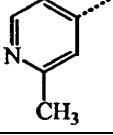
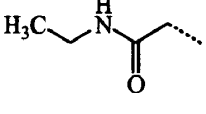
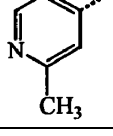
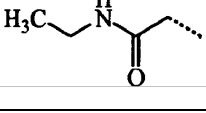
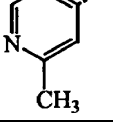
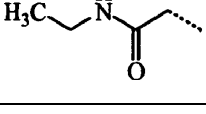
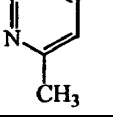
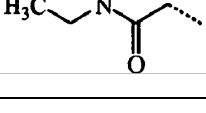
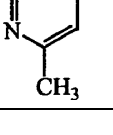
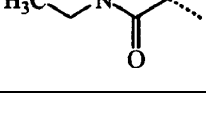
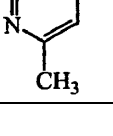
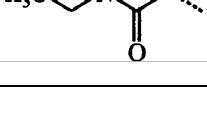
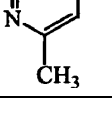
Tabla 1

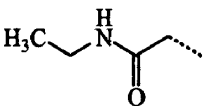
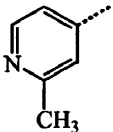
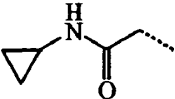
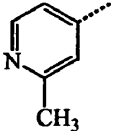
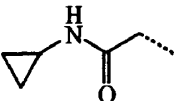
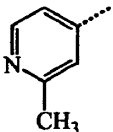
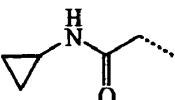
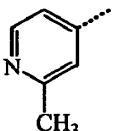
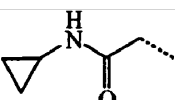
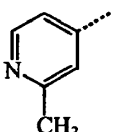
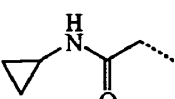
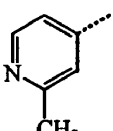
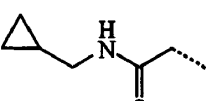
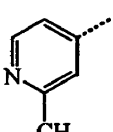
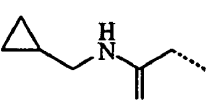
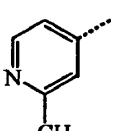
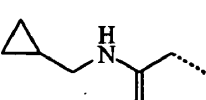
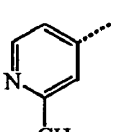
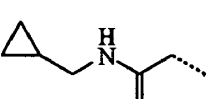
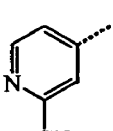
N.º de co.	N.º de ej.	Z	L	R <sup>x</sup>
103*	Ej. 9			3-F, 4-F
11*	Ej. 1			3-F, 4-F
12*	Ej. 1			3-F, 4-F
13*	Ej. 9			3-CF <sub>3</sub>
14*	Ej. 9			3-OCF <sub>3</sub>
15*	Ej. 9			3-F, 4-F, 5-F

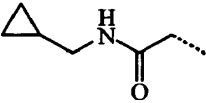
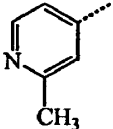
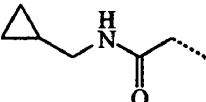
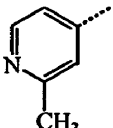
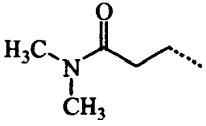
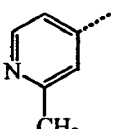
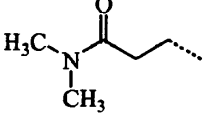
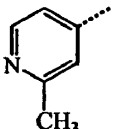
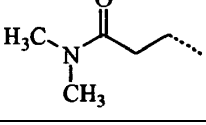
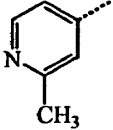
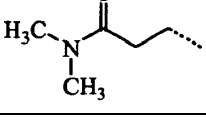
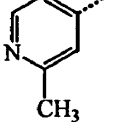
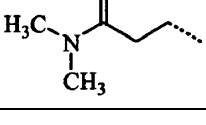
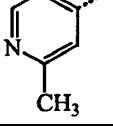
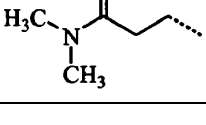
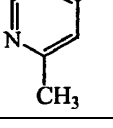
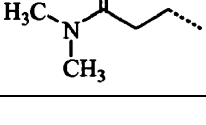
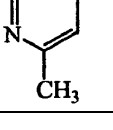
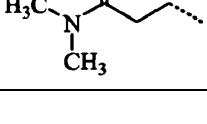
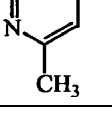


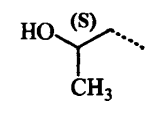
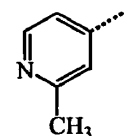
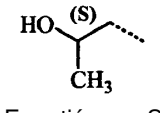
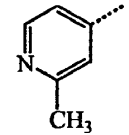
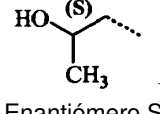
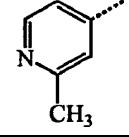
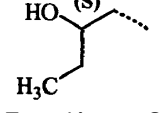
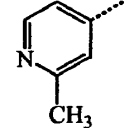
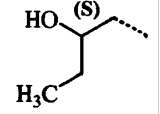
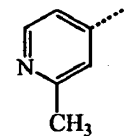
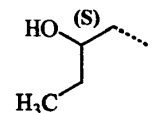
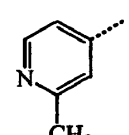
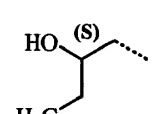
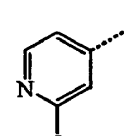
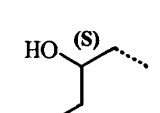
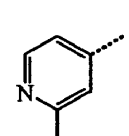
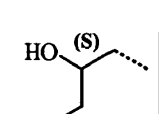
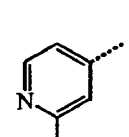
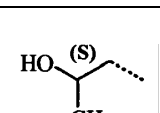
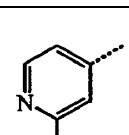
16*	Ej. 9			3-F, 4-F
17*	Ej. 9			3-OCF <sub>3</sub>
18*	Ej. 9			3-CF <sub>3</sub>
19*	Ej. 9			3-F, 4-F
20*	Ej. 9			3-F, 4-F
21*	Ej. 9			3-F, 4-F
22*	Ej. 2			3-F, 4-F
23*	Ej. 1			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
24*	Ej. 2	 Enantiómero S		3-F, 4-F
25*	Ej. 1	 Enantiómero S		3-CF <sub>3</sub> , 4-F
26*	Ej. 1			3-F, 5-F

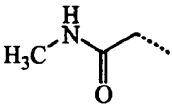
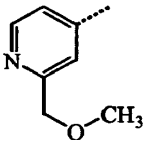
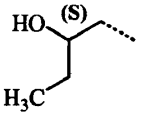
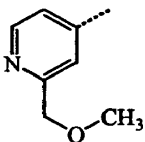
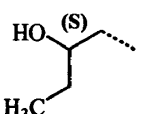
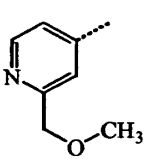
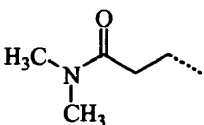
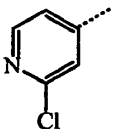
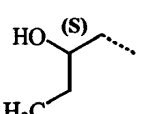
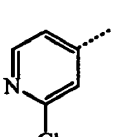
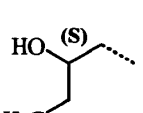
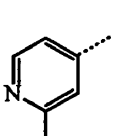
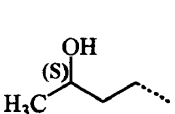
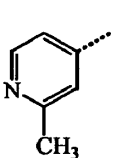
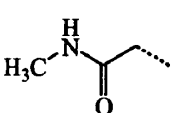
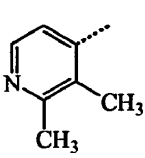
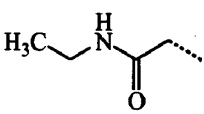
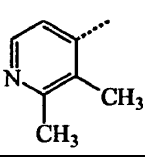
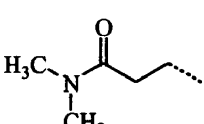
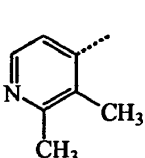
27*	Ej. 7			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
28*	Ej. 2			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
29*	Ej. 1	 Enantiómero S		3-CF <sub>3</sub> , 4-F
30*	Ej. 9			3-CF <sub>3</sub> , 5-F
31*	Ej. 9			3-CF <sub>3</sub> , 5-F
9*	Ej. 9			3-CF <sub>3</sub> , 5-F
32 *	Ej. 7			3-CF <sub>3</sub>
35 *	Ej. 7			3-OCF <sub>3</sub>
34 *	Ej. 9			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
33*	Ej. 7			3-Cl, 5-F
107*	Ej. 7			2-F, 3-F, 4-F

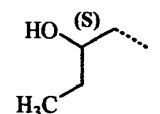
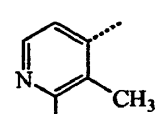
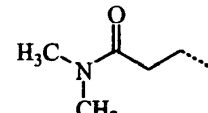
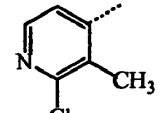
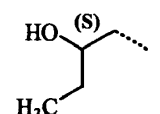
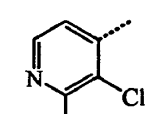
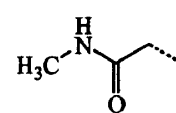
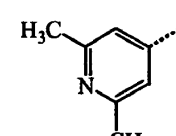
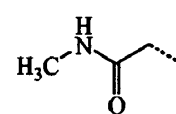
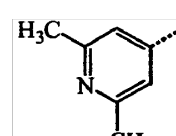
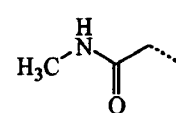
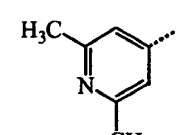
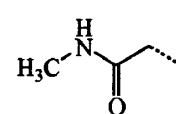
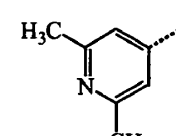
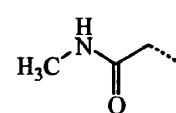
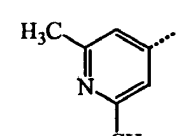
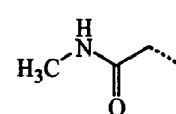
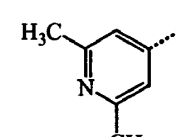
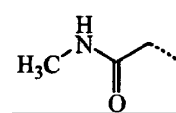
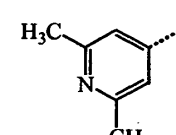
109*	Ej. 7			3-F, 4-F, 5-F
36*	Ej. 7			3-CF <sub>3</sub>
37*	Ej. 7			3-OCF <sub>3</sub>
111*	Ej. 9			3-Cl
137*	Ej. 9			2-F, 3-Cl
38*	Ej. 9			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
39*	Ej. 7			3-Cl, 5-F
108*	Ej. 7			3-Cl, 5-OCH <sub>3</sub>
181*	Ej. 9			3-CF <sub>3</sub> , 5-OCH <sub>3</sub>
125*	Ej. 7			2-F, 3-F, 4-F

128*	Ej. 7			3-F, 4-F, 5-F
176*	Ej. 9			2-F
123*	Ej. 9			3-Cl
110*	Ej. 7			3-Cl, 5-OCH <sub>3</sub>
104*	Ej. 9			3-CF <sub>3</sub> , 5-OCH <sub>3</sub>
116*	Ej. 7			2-F, 3-F, 4-F
163*	Ej. 9			3-Cl
170*	Ej. 9			2-F, 3-Cl
132*	Ej. 7			3-Cl, 5-OCH <sub>3</sub>
131*	Ej. 9			3-CF <sub>3</sub> , 5-OCH <sub>3</sub>

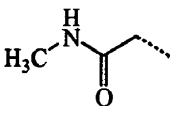
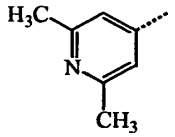
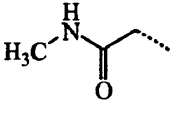
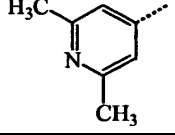
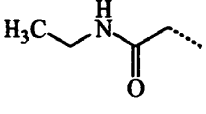
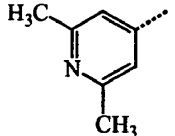
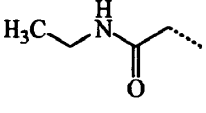
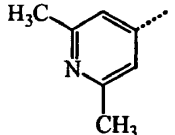
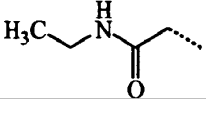
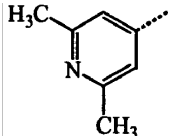
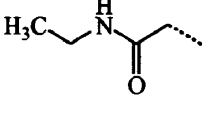
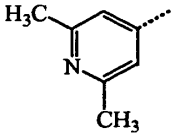
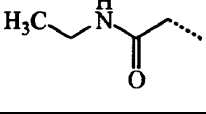
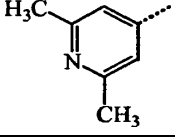
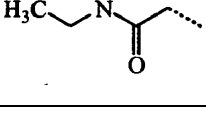
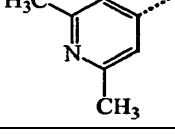
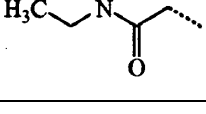
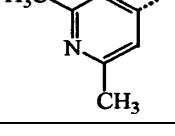
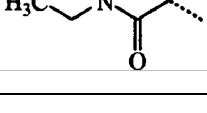
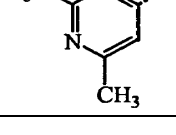
164*	Ej. 7			2-F, 3-F, 4-F
168*	Ej. 7			3-F, 4-F, 5-F
146*	Ej. 9			3-Cl
124*	Ej. 9			2-F, 3-Cl
40*	Ej. 9			3-F, 4-F
41*	Ej. 1			3-Cl, 5-F
126*	Ej. 1			3-Cl, 5-OCH <sub>3</sub>
143*	Ej. 9			3-CF <sub>3</sub> , 5-OCH <sub>3</sub>
166*	Ej. 1			2-F- 3-F, 4-F
142*	Ej. 1			3-F- 4-F, 5-F

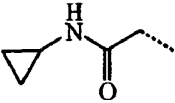
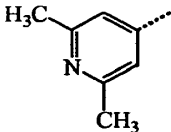
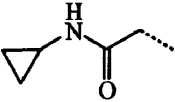
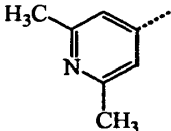
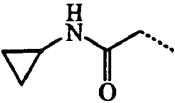
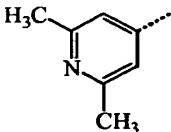
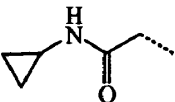
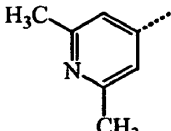
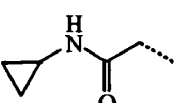
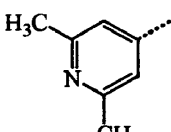
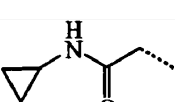
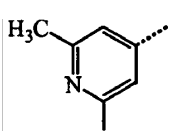
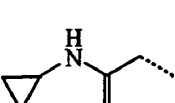
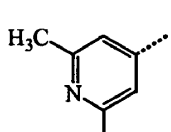
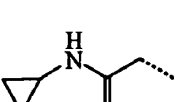
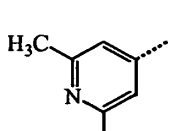
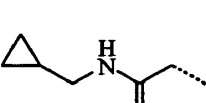
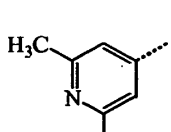
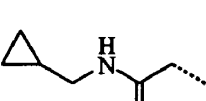
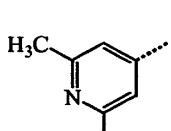
42*	Ej. 1	 Enantiómero S	 CH <sub>3</sub>	3-Cl, 5-F
43*	Ej. 9	 Enantiómero S	 CH <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub> , 4-F
44*	Ej. 1	 Enantiómero S	 CH <sub>3</sub>	3-F, 4-F, 5-F
185*	Ej. 185	 Enantiómero S	 CH <sub>3</sub>	3-Cl
118*	Ej. 9	 Enantiómero S	 CH <sub>3</sub>	2-F, 3-Cl
45*	Ej. 9	 Enantiómero S	 CH <sub>3</sub>	3-F, 4-F
46*	Ej. 9	 Enantiómero S	 CH <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub> , 4-F
122*	Ej. 1	 Enantiómero S	 CH <sub>3</sub>	3-Cl, 5-OCH <sub>3</sub>
183*	Ej. 9	 Enantiómero S	 CH <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub> , 5-OCH <sub>3</sub>
134*	Ej. 9	 Enantiómero S	 CH <sub>3</sub>	2-F, 3-F, 4-F

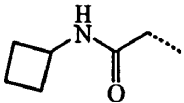
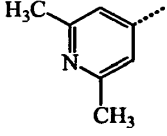
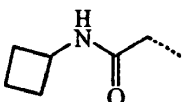
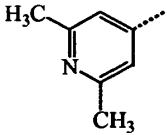
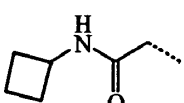
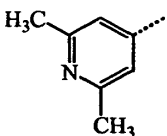
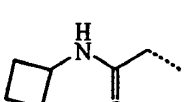
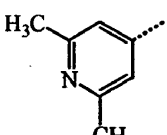
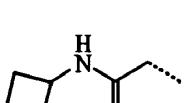
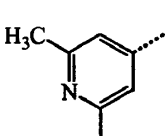
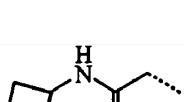
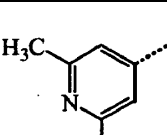
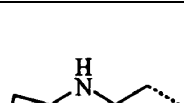
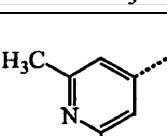
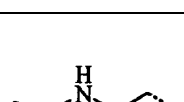
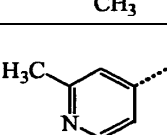
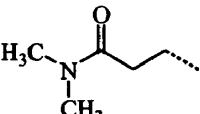
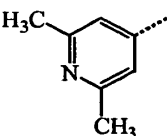
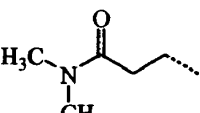
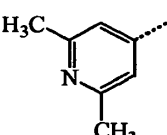
106*	Ej. 7			2-F, 3-Cl
184*	Ej. 1	 Enantiómero S		2-F, 3-Cl
99*	Ej. 6	 Enantiómero S		3-CF <sub>3</sub> , 5-OCH <sub>3</sub>
3*	Ej. 3			3-F, 4-F
47*	Ej. 1	 Enantiómero S		3-F, 5-F
48*	Ej. 1	 Enantiómero S		3-F, 4-F
49*	Ej. 9	 Enantiómero S		3-CF <sub>3</sub> , 4-F
50*	Ej. 7			3-CF <sub>3</sub> , 5-OCH <sub>3</sub>
51*	Ej. 7			3-CF <sub>3</sub> , 5-OCH <sub>3</sub>
52*	Ej. 1			3-CF <sub>3</sub> , 5-OCH <sub>3</sub>

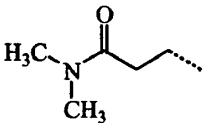
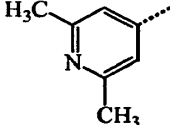
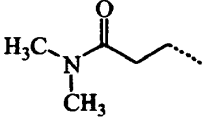
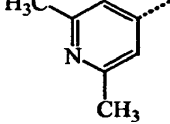
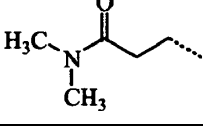
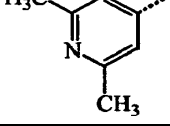
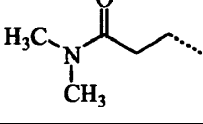
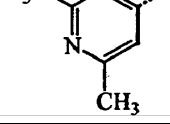
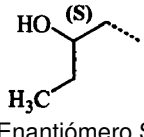
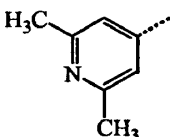
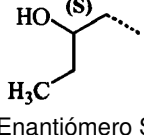
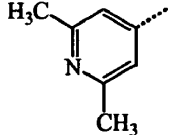
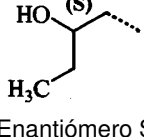
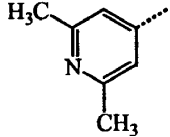
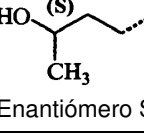
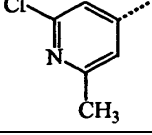
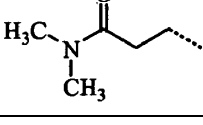
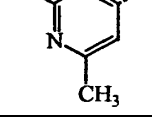
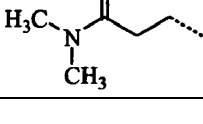
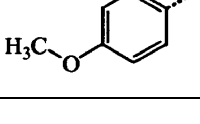
53*	Ej. 1	 Enantiómero S		3-CF <sub>3</sub> , 5-OCH <sub>3</sub>
1*	Ej. 1			3-F, 5-CF <sub>3</sub>
115*	Ej. 1	 Enantiómero S		3-CF <sub>3</sub> , 5-OCH <sub>3</sub>
54*	Ej. 7			3-Cl
117*	Ej. 7			3-CF <sub>3</sub>
129*	Ej. 7			3-OCF <sub>3</sub>
141*	Ej. 7			2-F, 3-Cl
55*	Ej. 7			3-F, 4-F
114*	Ej. 7			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
105*	Ej. 7			3-CF <sub>3</sub> , 5-OCH <sub>3</sub>



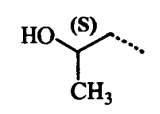
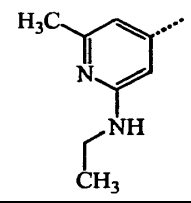
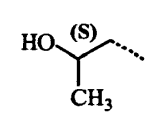
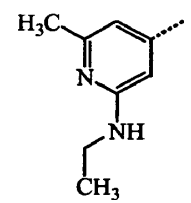
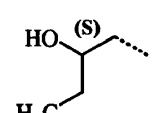
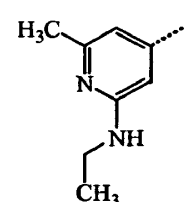
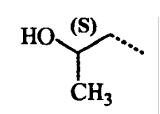
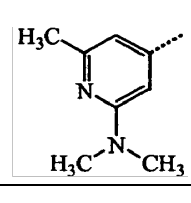
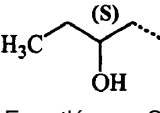
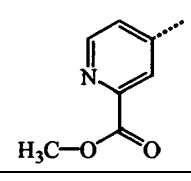
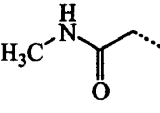
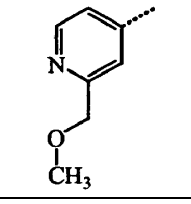
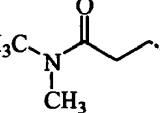
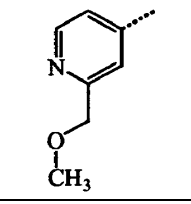
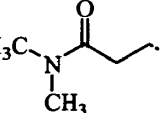
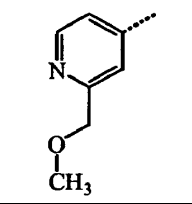
120*	Ej. 7			2-F, 3-F, 4-F
127*	Ej. 7			3-F, 4-F, 5-F
155*	Ej. 7			3-CF <sub>3</sub>
139*	Ej. 7			3-OCF <sub>3</sub>
154*	Ej. 7			2-F, 3-Cl
151*	Ej. 7			3-F, 4-F
152*	Ej. 7			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
140*	Ej. 7			3-CF <sub>3</sub> , 5-OCH <sub>3</sub>
148*	Ej. 7			2-F, 3-F, 4-F
167*	Ej. 7			3-F, 4-F, 5-F

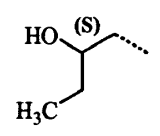
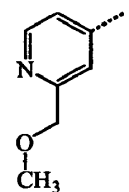
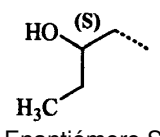
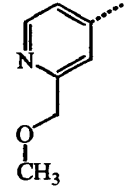
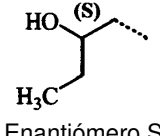
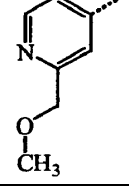
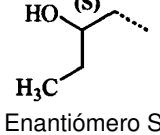
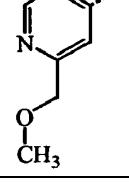
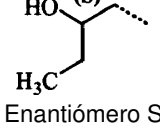
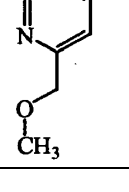
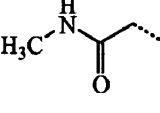
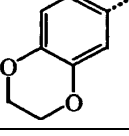
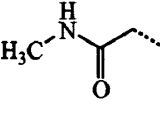
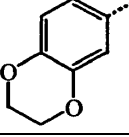
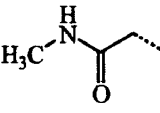
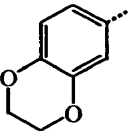
150*	Ej. 7			3-CF <sub>3</sub>
147*	Ej. 7			3-OCF <sub>3</sub>
169*	Ej. 7			2-F, 3-Cl
160*	Ej. 7			3-F, 4-F
159*	Ej. 7			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
138*	Ej. 7			3-CF <sub>3</sub> , S-OCH <sub>3</sub>
156*	Ej. 7			2-F, 3-F, 4-F
172*	Ej. 7			3-F, 4-F, 5-F
100*	Ej. 7			3-Cl
57*	Ej. 7			3-F, 4-F

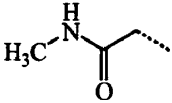
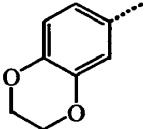
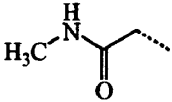
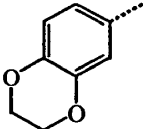
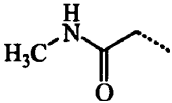
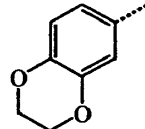
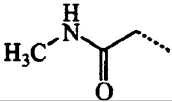
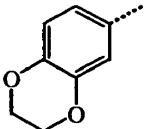
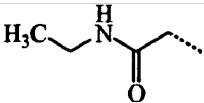
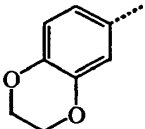
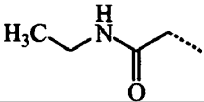
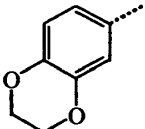
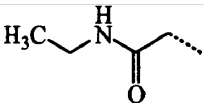
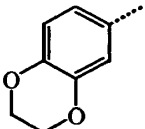
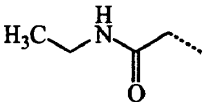
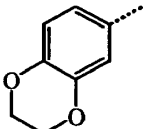
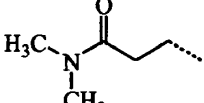
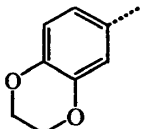
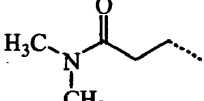
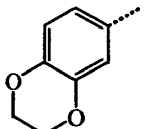
144*	Ej. 7			3-CF <sub>3</sub>
180*	Ej. 7			3-OCF <sub>3</sub>
175*	Ej. 7			2-F, 3-Cl
171*	Ej. 7			3-F, 4-F
174*	Ej. 7			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
162*	Ej. 7			3-CF <sub>3</sub> , 5-OCH <sub>3</sub>
182*	Ej. 7			2-F, 3-F, 4-F
179*	Ej. 7			3-F, 4-F, 5-F
56*	Ej. 1			3-Cl
178*	Ej. 1			3-CF <sub>3</sub>

165*	Ej. 1			3-OCF <sub>3</sub>
173*	Ej. 1			2-F, 3-Cl
119*	Ej. 1			3-F, 4-F
161*	Ej. 1			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
58*	Ej. 1	 Enantiómero S		3-Cl
59*	Ej. 1	 Enantiómero S		3-F, 4-F
101*	Ej. 1	 Enantiómero S		3-CF <sub>3</sub> , 5-OCH <sub>3</sub>
4*	Ej. 4	 Enantiómero S		3-CF <sub>3</sub> , 4-F
60*	Ej. 2			3-F, 4-F
102*	Ej. 9			3-F, 4-F

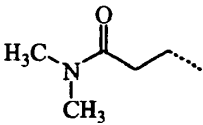
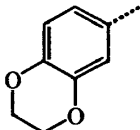
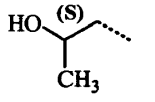
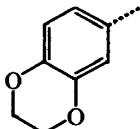
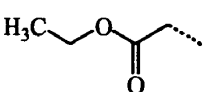
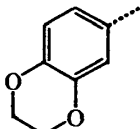
61*	Ej. 8			3-F, 4-F
62*	Ej. 8			3-F, 4-F
63*	Ej. 8			3-CF <sub>3</sub> , 5-OCH <sub>3</sub>
64*	Ej. 8			3-F, 5-CF <sub>3</sub>
133*	Ej. 8			2-F, 3-F, 4-F
65*	Ej. 8			3-F, 4-F
8*	Ej. 8			3-F, 5-F
135*	Ej. 8			2-F, 3-F, 4-F

66*	Ej. 8	 Enantiómero S		3-F, 4-F
67*	Ej. 8	 Enantiómero S		3-CF <sub>3</sub> , 4-F
68*	Ej. 8	 Enantiómero S		3-CF <sub>3</sub> , 4-F
69*	Ej. 8	 Enantiómero S		3-CF <sub>3</sub> , 4-F
5*	Ej. 5	 Enantiómero S		3-F, 4-F
177*	Ej. 7			3-Cl
149*	Ej. 1			3-Cl
70*	D8			3-F, 4-F

136*	Ej. 1	 Enantiómero S		3-Cl
113*	Ej. 1	 Enantiómero S		3-CF <sub>3</sub>
6*	Ej. 6	 Enantiómero S		3-F, 4-F
71*	Ej. 6	 Enantiómero S		3-F, 5-F
121*	Ej. 1	 Enantiómero S		2-F, 3-F, 4-F
72*	Ej. 7			3-F
73*	Ej. 7			4-F
7*	Ej. 7			3-F, 4-F

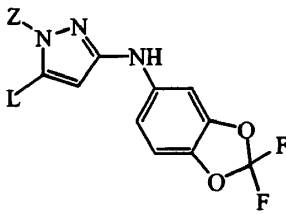
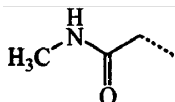
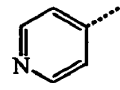
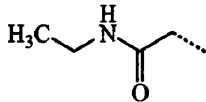
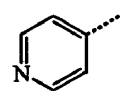
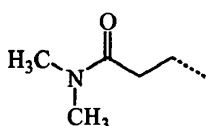
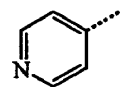
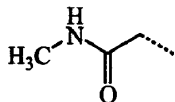
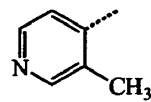
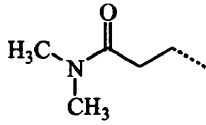
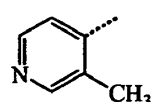
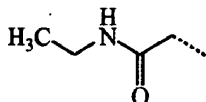
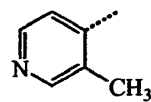
74*	Ej. 7			3-F, 4-F, 5-F
75*	Ej. 7			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
76*	Ej. 7			3-CF <sub>3</sub>
77*	Ej. 7			3-OCF <sub>3</sub>
78*	Ej. 7			3-F, 4-F, 5-F
79*	Ej. 7			3-CF <sub>3</sub>
80*	Ej. 7			3-OCF <sub>3</sub>
81*	Ej. 7			3-CF <sub>3</sub> , 4-F
82*	Ej. 1			3-F
83*	Ej. 1			4-F

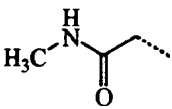
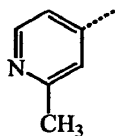
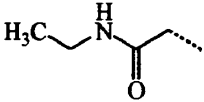
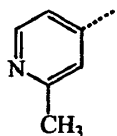
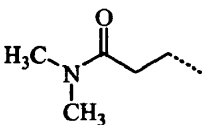
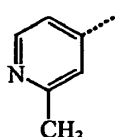
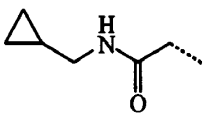
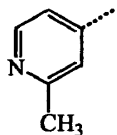
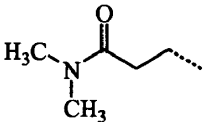
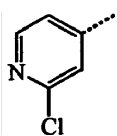
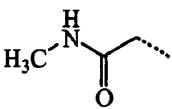
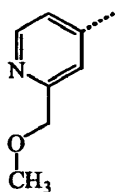
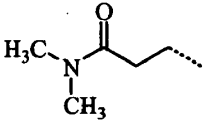
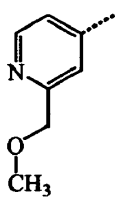
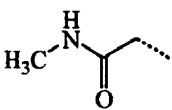
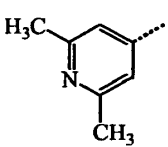
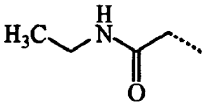
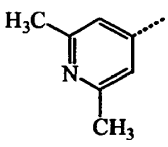


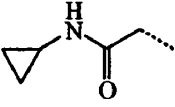
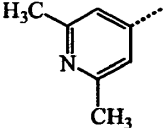
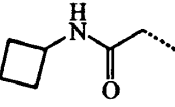
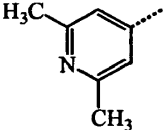
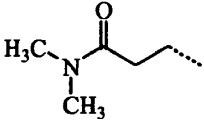
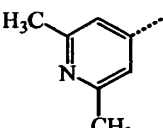
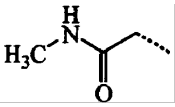
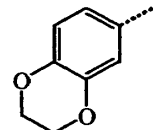
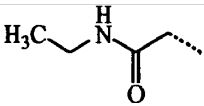
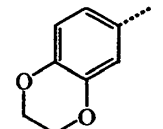
84*	Ej. 1			3-F, 4-F
85*	Ej. 1	 Enantiómero S		3-F, 4-F, 5-F
10*	Ej. 10			3-F, 4-F

Los compuestos indicados con un asterisco (\*) son compuestos de referencia

Tabla 2

				
N.º de co.	N.º de ej.	Z	L	
86	Ej. 9			
87	Ej. 9			
88	Ej. 9			
89	Ej. 9			
90	Ej. 9			
91	Ej. 9			

92	Ej. 7		
93	Ej. 7		
94	Ej. 1		
95	Ej. 7		
2	Ej. 2		
112	Ej. 7		
96	Ej. 1		
130	Ej. 7		
153	Ej. 7		

145	Ej. 7		
158	Ej. 7		
157	Ej. 7		
97	Ej. 7		
98	Ej. 7		

### Parte analítica

#### CL-EM

5

#### CL-EM - Procedimiento general A

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

#### CL-EM - Procedimiento general B

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

#### CL-EM - Método 1

Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Xterra MS C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: el 95% de acetato de amonio 25 mM + el 5% de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 100% de A hasta el 1% de A, el 49% de B y el 50% de C en 6,5 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. El voltaje de cono era

de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

CL-EM - Método 2

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

CL-EM - Método 3

- 15 Además del procedimiento general B: 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 TFA al 0,1%; fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05%). En primer lugar, se mantuvo el 100% de A durante 1 minuto. Luego, 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 normales de 2 µl. La temperatura del horno era de 50°C (polaridad de EM: positiva).

CL-EM - Método 4

- 25 Además del procedimiento general B: 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 TFA al 0,1%; fase móvil B: acetonitrilo con TFA al 0,05%). En primer lugar, se mantuvo el 90% de A y el 10% de B durante 0,8 minutos. Luego, 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 normales de 2 µl. La temperatura del horno era de 50°C (polaridad de EM: positiva).

CL-EM - Método 5

- 30 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 dos fases móviles (fase móvil A: el 95% de acetato de amonio 25 mM + el 5% de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 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. El voltaje de cono era de 10 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

CL-EM - Método 6

- 40 Además del procedimiento general C: Se llevó a cabo UPLC de fase inversa (cromatografía de líquidos de resolución ultra-alta) en una columna C18 híbrida con puente de etilsiloxano/sílice (BEH) (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: ácido fórmico al 0,1% en H<sub>2</sub>O/metanol 95/5; fase móvil B: metanol) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 95% de A y el 5% de B hasta el 5% de A y el 95% de B en 1,3 minutos y se mantuvo durante 0,2 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0,5 µl.

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

CL-EM - Método 7

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

El voltaje de cono era de 30 V para el modo de ionización positiva y de 30 V para el modo de ionización negativa.

CL-EM - Método 8

- 65 Además del procedimiento general C: Se llevó a cabo UPLC de fase inversa (cromatografía de líquidos de resolución ultra-alta) en una columna C18 híbrida con puente de etilsiloxano/sílice (BEH) (1,7 µm, 2,1 x 50 mm;

Waters Acquity) con una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: acetato de amonio 25 mM en H<sub>2</sub>O/acetonitrilo 95/5; fase móvil B: acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 95% de A y el 5% de B hasta el 5% de A y el 95% de B en 1,3 minutos y se mantuvo durante 0,3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0,5 µl.

5

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

CL-EM - Método 9

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

Puntos de fusión

- 20 Para varios compuestos, se determinaron sus puntos de fusión con un aparato DSC823e de Mettler-Toledo (indicado con el superíndice <sup>a</sup>). Se midieron los puntos de fusión con un gradiente de temperatura de 30°C/minuto. Los valores son valores máximos.
- 25 Para varios compuestos, se determinaron sus puntos de fusión con un aparato Diamond DSC de PerkinElmer (indicado con el superíndice <sup>b</sup>). Se midieron los puntos de fusión con un gradiente de temperatura de 10°C/minuto. La temperatura máxima fue de 300°C. Los valores son o bien valores máximos o bien intervalos de fusión (del inicio del pico al final del pico).
- 30 Para varios compuestos, se determinaron sus puntos de fusión con un aparato de punto de fusión WRS-2A que se adquirió de Shanghai Precision and Scientific Instrument Co. Ltd. (indicado con el superíndice <sup>c</sup>). Se midieron los puntos de fusión con una velocidad de calentamiento lineal de 0,2-5-0°C/minuto. Los valores notificados son intervalos de fusión. La temperatura máxima fue de 300°C.

35 Tabla 3: Datos analíticos - tiempo de retención (R<sub>t</sub> en minutos), pico (MH)<sup>+</sup>, método de CL-EM y puntos de fusión ("p.f." se define como el punto de fusión e "inc." se define como inconcluyente).

N.º de comp.	R <sub>t</sub>	(M+H) <sup>+</sup>	Método de CL-EM	p.f. (°C)	N.º de comp.	R <sub>t</sub>	(M+H) <sup>+</sup>	Método de CL-EM	p.f. (°C)
1	1,04	470	5		4	1,05	443	5	
2	0,97	450	5		5	0,94	403	5	
3	4,95	402	1	177,8 <sup>a</sup>	6	5,39	389	1	inc.
7	4,33	401	4	189,5-194,5 <sup>b</sup>	29	5,83	409	1	inc.
8	5,75	388	1	inc.	30	5,39	408	1	inc.
9	5,77	436	1	156,7 <sup>a</sup>	31	5,58	422	1	-
10	5,76	401	1	-	32	3,60	390	4	191,4 <sup>a</sup>
11	5,80	435	1	inc.	33	5,22	374	1	196,8 <sup>a</sup>
12	5,98	435	1	inc.	34	3,47	408	4	-
13	4,77	376	3	140,0 <sup>b</sup>	35	3,62	406	4	173,9 <sup>b</sup>
14	4,89	392	3	146,0 <sup>b</sup>	36	3,54	404	4	142,7 <sup>b</sup>
15	4,52	362	3	242,3 <sup>b</sup>	37	3,63	420	4	150,4 <sup>b</sup>
16	4,72	358	1	208,0 <sup>a</sup>	38	5,39	422	1	163,1 <sup>a</sup>
17	3,91	406	4	-	39	5,44	388	1	193,0 <sup>a</sup>

ES 2 525 132 T3

18	3,78	390	4	-
19	4,90	372	1	164,8 <sup>a</sup>
20	4,73	358	1	229,4 <sup>a</sup>
21	5,37	372	1	172,9 <sup>a</sup>
22	5,47	386	1	162,5 <sup>a</sup>
23	5,89	436	1	146,8 <sup>a</sup>
24	5,60	345	1	inc.
25	5,97	395	1	-
26	5,58	386	1	178,3 <sup>a</sup>
27	5,40	422	1	204,7 <sup>a</sup>
28	5,61	436	1	-

40	5,14	386	1	141,4 <sup>a</sup>
41	5,65	402	1	162,0 <sup>a</sup>
42	5,65	361	1	195,5 <sup>a</sup>
43	5,62	395	1	168,5 <sup>a</sup>
44	5,49	363	1	189,4 <sup>a</sup>
45	5,46	359	1	137,2 <sup>a</sup>
46	5,88	409	1	215,6 <sup>a</sup>
49	5,70	409	1	-
50	5,44	434	1	inc.
51	5,62	448	1	-
52	5,80	462	1	inc.

N.º de comp.	R <sub>t</sub>	(M+H) <sup>+</sup>	Método de CL-EM	p.f. (°C)
53	6,00	435	1	154,4 <sup>a</sup>
54	5,16	370	1	187,3 <sup>a</sup>
55	4,95	372	1	222,2 <sup>a</sup>
55	4,95	372	1	222,20 <sup>a</sup>
56	5,59	398	1	inc.
57	5,48	412	1	201,3 <sup>a</sup>
58	5,89	371	1	inc.
59	5,69	373	1	144,6 <sup>a</sup>
60	5,67	420	1	124,6 <sup>a</sup>
61	4,73	373	1	204,0 <sup>a</sup>
62	5,38	374	1	-
63	5,79	436	1	inc.
64	5,98	424	1	inc.
65	5,63	388	1	inc.
66	5,70	388	1	inc.
67	6,05	438	1	inc.
68	6,26	452	1	inc.
69	6,33	438	1	inc.
70	5,16	416	1	-
71	5,56	389	1	inc.
72	4,24	383	4	189,5-194,0 <sup>b</sup>
73	4,18	383	4	169,9-177,3 <sup>b</sup>

N.º de comp.	R <sub>t</sub>	(M+H) <sup>+</sup>	Método de CL-EM	p.f. (°C)
74	4,47	419	4	215,4 <sup>b</sup>
75	4,59	451	4	223,9 <sup>b</sup>
76	4,54	433	4	183,9 <sup>b</sup>
77	4,69	449	4	inc.
78	4,60	433	4	206,2 <sup>b</sup>
79	4,66	447	4	inc.
80	4,62	463	4	153,2 <sup>b</sup>
81	4,69	465	4	169,2 <sup>b</sup>
82	4,42	411	4	-
83	4,37	411	4	141,6-143,2 <sup>c</sup>
84	4,51	429	4	-
85	5,98	406	1	160,8 <sup>a</sup>
86	5,01	388	1	178,5 <sup>a</sup>
87	5,22	402	1	178,2 <sup>a</sup>
88	5,12	416	2	212,8 <sup>a</sup>
89	5,15	402	1	inc.
90	5,52	430	1	inc.
91	5,36	416	1	inc.
92	3,41	402	4	166,7 <sup>b</sup>
93	5,41	416	1	186,9 <sup>a</sup>
94	5,57	430	1	184,1 <sup>a</sup>
95	5,67	442	1	215,3 <sup>a</sup>

N.º de comp.	R <sub>t</sub>	(M+H) <sup>+</sup>	Método de CL-EM	p.f. (°C)
96	5,57	460	1	-
97	4,53	445	4	171,7-171,8 <sup>c</sup>
98	4,77	459	4	inc.

N.º de comp.	R <sub>t</sub>	(M+H) <sup>+</sup>	Método de CL-EM	p.f. (°C)
118	1,21	375	6	134,50 <sup>a</sup>
119	5,38	400	1	141,04 <sup>a</sup>
120	0,89	390	7	195,27 <sup>a</sup>

ES 2 525 132 T3

99	5,91	451	1	inc.
100	5,68	410	1	170,47 <sup>a</sup>
101	6,07	435	1	107,39 <sup>a</sup>
102	5,74	401	1	-
103				
104	1,16	446	6	
105	0,97	434	7	205,98 <sup>a</sup>
106	4,82	404	2	
107	1,04	376	6	
108	1,07	400	6	
109	1,16	376	6	254,38 <sup>a</sup>
110	0,91	413	8	181,75 <sup>a</sup>
111	1,09	370	6	161,21 <sup>a</sup>
112	5,3	432	9	179,89 <sup>a</sup>
113	5,52	421	2	
114	0,96	422	7	202,84 <sup>a</sup>
115	1,03	455	5	
116	1,13	402	6	
117	0,96	404	7	177,05 <sup>a</sup>

121	5,39	407	2	
122	1,16	387	6	121,22 <sup>a</sup>
123	1,06	382	6	
124	1,11	402	6	
125	1,11	390	6	199,35 <sup>a</sup>
126	1,08	414	6	
127	0,97	390	6	246,52 <sup>a</sup>
128	1,17	390	6	237,19 <sup>a</sup>
129	1,06	420	6	207,14 <sup>a</sup>
130	1,1	416	6	221,70 <sup>a</sup>
131	1,23	460	6	135,65 <sup>a</sup>
132	1,16	426	6	
133	0,97	392	6	
134	5,85	377	9	137,31 <sup>a</sup>
135	1,08	406	6	
136	5,79	387	9	61,47 <sup>a</sup>
137	1,09	388	6	189,67 <sup>a</sup>
138	0,97	460	7	165,57 <sup>a</sup>
139	1,12	434	6	190,69 <sup>a</sup>

N.º de comp.	R <sub>t</sub>	(M+H) <sup>+</sup>	Método de CL-EM	p.f. (°C)
140	10,1	448	7	
141	0,93	388	7	208,22 <sup>a</sup>
142	1,2	404	6	171,37 <sup>a</sup>
143	1,17	448	6	122,33 <sup>a</sup>
144	1,16	444	6	192,53 <sup>a</sup>
145	0,99	442	6	
146	1,06	384	6	
147	1,12	446	6	25,31 <sup>a</sup>
148	1,00	404	6	180,32 <sup>a</sup>
149	1,2	414	6	
150	1,08	430	6	204,55 <sup>a</sup>
151	0,87	386	7	202,29 <sup>a</sup>
152	1,09	436	6	192,62 <sup>a</sup>
153	1,17	430	6	208,38 <sup>a</sup>
154	0,94	402	7	182,51 <sup>a</sup>
155	0,95	418	7	189,11 <sup>a</sup>
156	1,02	416	6	196,82 <sup>a</sup>
157	1,07	444	6	165,61 <sup>a</sup>
158	1,16	456	6	
159	1,1	448	6	

N.º de comp.	R <sub>t</sub>	(M+H) <sup>+</sup>	Método de CL-EM	p.f. (°C)
162	1,19	474	6	172,36 <sup>a</sup>
163	0,97	396	8	
164	1,3	416	6	172,96 <sup>a</sup>
165	1,13	448	6	
166	1,14	404	6	163,91 <sup>a</sup>
167	1,04	404	6	232,72 <sup>a</sup>
168	1,27	416	6	220,32 <sup>a</sup>
169	0,94	414	7	183,72 <sup>a</sup>
170	1,19	414	6	
171	0,99	412	7	217,50 <sup>a</sup>
172	1,06	416	6	245,41 <sup>a</sup>
173	1,06	416	6	
174	1,07	462	7	185,71 <sup>a</sup>
175	1,07	428	7	178,25 <sup>a</sup>
176	0,95	366	6	
177	5,06	386	9	175,31 <sup>a</sup>
178	1,12	432	6	127,92 <sup>a</sup>
179	1,16	430	6	243,37 <sup>a</sup>
180	1,20	460	6	191,68 <sup>a</sup>
181	1,16	434	6	177,28 <sup>a</sup>

160	0,95	398	6	214,03 <sup>a</sup>	182	1,12	430	6	196,65 <sup>a</sup>
161	1,09	450	6	171,55 <sup>a</sup>	183	5,92	421	9	121,6 <sup>a</sup>

N.º de comp.	R <sub>t</sub>	(M+H) <sup>+</sup>	Método de CL-EM	p.f. (°C)	N.º de comp.	R <sub>t</sub>	(M+H) <sup>+</sup>	Método de CL-EM	p.f. (°C)
184	0,97	389	8		185	1,16	357	6	

#### D. EJEMPLOS FARMACOLÓGICOS

##### 5 Ejemplo D.1: Obtención de imágenes de flujo de Ca<sup>2+</sup> (FDSS) (protocolo B)

###### *Materiales*

###### a) Tampón de ensayo

10 Solución salina tamponada de Hank (HBSS, Invitrogen, Bélgica), complementada con HEPES 10 mM (Invitrogen, Bélgica), CaCl<sub>2</sub> hasta una concentración final de 5 mM, albúmina sérica bovina al 0,1% (Sigma-Aldrich NV, Bélgica).

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

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

###### c) placas de 384 pocillos

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

###### d) Medición del flujo de calcio

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

###### *Método*

30 Se hicieron crecer monocapas de células que expresan hα7-wt nAChR en placas de múltiples pocillos, en particular placas de 384 pocillos de fondo transparente, de lateral de color negro recubiertas con poli-D-lisina durante 24 horas antes de la carga con un indicador de calcio fluorescente, en una realización particular la carga con fluo-4AM durante hasta 120 minutos.

35 Se detectó la actividad MAP a tiempo real aplicando los compuestos que iban a someterse a prueba a las células cargadas junto con un agonista de receptores nicotínicos α7 durante la monitorización constante de la fluorescencia celular en un sistema FDSS. Se consideró que los compuestos que proporcionaban respuestas de fluorescencia máxima mayores que la respuesta debida a agonista solo, eran de MAP de α7-nAChR. En una realización particular, el agonista de receptores nicotínicos α7 era colina, una realización más particular colina aplicada a una concentración inferior a la máxima de 100 μM. En una práctica adicional de la presente invención, se aplicaron los compuestos que iban a someterse a prueba antes que el agonista de receptores nicotínicos α7, en una realización particular hasta 10 minutos antes que el agonista.

40 Se calculó una respuesta control a colina en cada placa a partir de la diferencia en el máximo de fluorescencia en pocillos que recibieron o bien colina o bien tampón de ensayo solo. Se sometieron a prueba los compuestos de la presente invención en un intervalo de concentración de desde 0,1 μM hasta 30 μM. Se consideró que los compuestos tenían una actividad interesante cuando potenciaban la señal de colina en al menos el 200% 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). Se determinó una CE<sub>50</sub> (o pCE<sub>50</sub>) como una concentración relacionada con la mitad del efecto máximo, cuando se obtuvo una curva sigmoidea clara. Se definió la CE<sub>50</sub> (o pCE<sub>50</sub>) como menor que la concentración máxima en caso de que la actividad del compuesto no alcanzase una meseta superior a la concentración máxima (indicada en la tabla 8 como "< 5").

55 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 α7 de tipo natural humano.



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

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

*Materiales*

a) Tampones de ensayo

La disolución de registro externa consistía en NaCl 152 mM, KCl 5 mM,  $MgCl_2$  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,  $MgCl_2$  1 mM, pH 7,3.

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  $\alpha 7$ -wt nAChR en la configuración de célula completa (Hamill *et al*, 1981) con un electrodo de vidrio de borosilicato de resistencia de la punta de 1,5-3 M $\Omega$  cuando se llena con la disolución de registro interna. Se realizaron registros en células con resistencia de membrana >500 M $\Omega$  y más preferiblemente de 1 G $\Omega$  y resistencia en serie < 15 M $\Omega$  con una compensación de la resistencia en serie de al menos el 60%. Se fijó el potencial de membrana a -70 mV.

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

d) Aplicación de compuesto

Se usó un sistema microfluídico Dynaflo DF-16 de 16 canales (Celletricon, Suecia) para el cambio rápido de las disoluciones (tiempo de resolución de cambio <100 ms) para aplicar los compuestos control, agonistas y MAP a células GH4C1 que expresan  $\alpha 7$ -wt nAChR.

*Método*

Se sembraron en placa células GH4C1 que expresan  $\alpha 7$ -wt nAChR en disolución de registro externa en la cámara de perfusión de Dynaflo y se permitió que sedimentaran durante hasta 20 minutos. Se sometieron células individuales a fijación de voltaje de célula completa, y se desprendieron cuidadosamente del fondo de la cámara con la pipeta de fijación de voltaje en una corriente de perfusión que fluía constantemente (12  $\mu$ l/min) de disolución de registro externa. Se detectó la actividad MAP a tiempo real aplicando previamente los compuestos que iban a someterse a prueba a las células cargadas seguido por un agonista de receptores nicotínicos  $\alpha 7$  durante la monitorización constante de la corriente de membrana celular. Se consideró que los compuestos que proporcionaban respuestas de corriente mayores que la respuesta debida al agonista solo, eran de MAP de  $\alpha 7$ -nAChR. En una realización particular, se activó el agonista de receptores nicotínicos  $\alpha 7$  por un agonista nicotínico no selectivo, en una realización más particular el agonista era colina, y una realización incluso más particular colina aplicada a una concentración inferior a la máxima de 1 mM. En una práctica adicional de la presente invención, se aplicaron los compuestos que iban a someterse a prueba antes que el agonista de receptores nicotínicos  $\alpha 7$ , en una realización más particular hasta 30 segundos antes que el agonista e incluso más particularmente 5 segundos antes que el agonista. Se calculó una respuesta control a partir del área bajo la curva de la corriente provocada en cada célula con respecto a una aplicación de colina inferior a la máxima durante 250 ms. El área bajo la curva es la integración de corriente neta a lo largo del tiempo y es una representación común del flujo iónico total a través del canal. Se calcularon los aumentos en la eficacia como agonista 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  $CE_{50}$  (potencia), el efecto máximo (% de eficacia) y las pendientes de Hill mediante el ajuste de los datos a la ecuación logística usando GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA).

Tabla 8: Potencia ( $pCE_{50}$ ) y % de eficacia para varios compuestos.

ES 2 525 132 T3

Los valores de pCE<sub>50</sub> y % de eficacia son los del ensayo de Ca<sup>2+</sup> como se describió en D.1. Se obtiene el tipo de MAP a partir del registro de corriente de fijación de voltaje como se describió aquí anteriormente).

N.º de co.	pCE50	% de eficacia	Tipo de MAP
6	5,94	2403	2
7	6,71	2900	2
8	6,02	1000	1
9	5,99	2200	4
10	6,61	4995	2
11	6,84	4194	
12	6,18	2220	0
13	<5	967 a 30 µM	
14	5,29	1100	
15	<5	832 a 30 µM	
16	<5	1288 a 30 µm	
17	<5	1484 a 30 µM	
18	<5	592 a 30 µM	
19	5,37	2400	2
20	<5	5091 a 30 µM	
21	5,91	3000	3
22	5,61	1900	2
23	6,20	2300	2
24	5,67	300	
25	6,03	500	
26	5,56	800	
27	5,94	3400	2
28	6,11	1400	4
29	5,95	500	
30	<5	1748 a 30 µM	
31	5,57	1500	
32	5,37	2400	2
33	5,75	1500	
34	5,47	1800	
35	5,61	2500	2
36	5,72	2200	2
37	6,00	2500	
38	6,24	1500	2
39	6,11	1500	
40	6,00	3000	2
41	6,41	1400	
42	5,95	200	
43	5,84	700	1

ES 2 525 132 T3

44	5,91	400	
45	5,91	800	1
46	6,05	1034	0
47	6,36	3449	
48			
49	5,74	500	
50	5,21	496	
51	5,48	1746	2
52	6,04	5054	
53	5,97	482	0
54	6,01	1651	2
55	5,77	3552	2
56	6,28	3001	2
57	6,68	3232	2
58	6,12	1479	1
59	6,21	1167	1
60	6,30	1100	
61	<5	1191 a 30 uM	
62	5,88	1200	1
63	5,40	700	
64	5,85	500	
65	6,24	1000	2
66	<5	2791 a 30 µM	
67	5,86	800	
68	6,14	1300	0
69	6,10	400	
70	5,87	4600	3
71	5,86	700	1
72	6,19	3800	2
73	6,36	3800	3
74	6,60	2400	2
75	6,66	2500	
76	6,46	3100	4
77	6,38	3300	4
78	6,52	3500	
79	6,66	2900	
80	6,69	3300	
81	6,67	3300	
82	6,87	1600	
83	6,93	2000	
84	7,29	2000	

ES 2 525 132 T3

85	5,96	400	0
86	5,64	2200	3
87	6,06	2700	3
88	6,51		
89	<5	2156 a 30 µM	
90	6,04	2300	4
91	5,58	1400	2
92	5,73	3700	2
93	6,00	3700	2
94	6,62	2200	2
95	6,63	1100	2
96	6,74	1700	3
97	5,95	3100	
98	6,49	2800	
99	6,02	3446	
100	6,47	3076	2
101	6,82	1421	
102	7,11	6268	4
103	6,61	4995	2
104	5,57	1101	3
105	5,5	1474	
106	5,71	1935	2
107	5,73	907	2
108	5,73	2523	2
109	5,75	559	
110	5,75	1355	2
111	5,77	1893	2
112	5,82	3938	4
113	5,88	1081	
114	5,94	1034	
115	5,9	516	
116	5,91	596	
117	5,83	835	
118	5,93	633	0
119	5,96	2560	2
120	5,94	969	
121	5,97	1112	2
122	5,99	2548	1
123	6	1608	2
124	6,01	1653	1
125	6,03	972	2

ES 2 525 132 T3

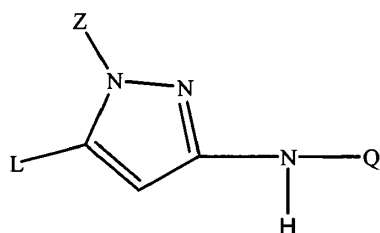
126	6,04	2506	2
127	5,99	616	
128	6,07	643	2
129	6,03	726	
130	6,09	632	2
131	6,09	2113	2
132	6,1	3602	2
133	6,11	409	
134	6,11	1175	1
135	6,12	1047	1
136	6,19	1486	1
137	6,2	946	2
138	6,21	686	
139	6,19	710	
140	6,00	1043	2
141	6,25	519	
142	6,21	816	2
143	6,24	2678	4
144	6,36	444	
145	6,32	736	2
146	6,35	1451	2
147	6,22	643	
148	6,33	1054	
149	6,36	1587	4
150	6,28	568	
151	6,26	749	2
152	6,33	856	2
153	6,38	737	2
154	6,28	901	2
155	6,26	576	2
156	6,42	975	
157	6,44	503	2
158	6,44	509	1
159	6,34	842	
160	6,28	927	
161	6,62	737	
162	6,36	750	
163	6,49	1436	2
164	6,51	482	2
165	6,44	738	1
166	6,53	856	2

ES 2 525 132 T3

167	6,58	762	
168	6,58	778	2
169	6,52	577	
170	6,73	783	2
171	6,83	507	
172	6,73	393	
173	6,87	401	1
174	6,66	651	
175	6,9	462	
176		420 a 30 µM	
177		2054 a 30µM	
178	6,26	627	
179	6,94	793	
180	6,43	768	
181		4093 a 30 µM	2
182	6,74	1242	
183	6,1	1819	0
184	5,94	721	1
185	5,8	1286	1

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto según la fórmula (I)



5

o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que:

10 Z es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N-C(=O)-, R<sup>3</sup>O-C(=O)- y halo;

Q es 2,2-difluorobenzodioxol-5-ilo;

15 L es fenilo, piridinilo o benzodioxanilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-O-, alquil C<sub>1-6</sub>-S-, polihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, polihaloalquil C<sub>1-6</sub>-O-, mono- y di(alquil C<sub>1-6</sub>)amino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, CH<sub>3</sub>O-alquil C<sub>1-6</sub>-NH-, HO-alquil C<sub>1-6</sub>-NH-, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-NH-, cicloalquil C<sub>3-6</sub>-alquil C<sub>1-6</sub>-NH-, alquil C<sub>1-6</sub>-O-alquil C<sub>1-6</sub>-, metoxicarbonilo y cicloalquil C<sub>3-6</sub>-O-alquil C<sub>1-6</sub>-;

20 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-O-alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquil C<sub>3-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>; o

25 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un radical heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo y morfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo y alquilo C<sub>1-6</sub>;

30 R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>; o una sal de adición farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o un solvato del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

Z es alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con hidroxilo o R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N-C(=O)-;

35 Q es 2,2-difluorobenzodioxol-5-ilo;

40 L es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo y metoxilo; piridinilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, metilo, alquil C<sub>1-2</sub>-amino, alquiloxi C<sub>1-2</sub>-carbonilo y alquiloxi C<sub>1-2</sub>-alquilo C<sub>1-2</sub>; o benzodioxanilo;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo o ciclopropilmetilo; o cicloalquil C<sub>3-6</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>; o una sal de adición farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o un solvato del mismo.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

45

L es piridinilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, metilo, alquil C<sub>1-2</sub>-amino, alquiloxi C<sub>1-2</sub>-carbonilo y alquiloxi C<sub>1-2</sub>-alquilo C<sub>1-2</sub>; o benzodioxanilo;

50 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan cada uno independientemente hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopropilmetilo; o una sal de adición farmacéuticamente aceptable, o un hidrato o un solvato del mismo.

4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

55 Z es (2S)-2-hidroxiopropilo, (2S)-2-hidroxiobutilo, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-C(=O)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>NH-C(=O)-CH<sub>2</sub>-, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>NH-C(=O)-CH<sub>2</sub>-, c.C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>NH-C(=O)-CH<sub>2</sub>-, c.C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-C(=O)-CH<sub>2</sub>- o c.C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>NH-C(=O)-CH<sub>2</sub>-,

Q es 2,2-difluorobenzodioxol-5-ilo;

L es 4-piridinilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en cloro, metilo, metilamino, etilamino, dimetilamino, metoxicarbonilo y metoximetilo;

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

5

5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

Z es (2S)-2-hidroxi-propilo, (2S)-2-hidroxi-butilo,  $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2^-$ ,  $\text{CH}_3\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2^-$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2^-$ ,  $\text{c}.\text{C}_3\text{H}_5\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2^-$ ,  $\text{c}.\text{C}_3\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2^-$  o  $\text{c}.\text{C}_4\text{H}_7\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2^-$ ,

10

Q es 2,2-difluorobenzodioxol-5-ilo;

L es 4-metoxifenilo o benzodioxanilo;

15

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

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

20

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

8. Proceso de preparación de una composición según la reivindicación 7, caracterizado porque un portador farmacéuticamente aceptable se mezcla de manera íntima con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

25

9. Compuesto según la reivindicación 1, para su uso como medicamento.

30

10. Producto que comprende:

(a) un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, y

(b) un agonista de receptores nicotínicos  $\alpha 7$  seleccionado de monoclóhidrato de éster 4-bromofenílico del ácido 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxílico (SSR180711A);

35

(-)-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; nicotina; vareniclina; MEM3454; AZD-0328 y MEM63908, como preparación combinada para el uso simultáneo, independiente o secuencial en la prevención o el tratamiento de enfermedades en las que es beneficiosa la modulación del receptor nicotínico  $\alpha 7$ .

40