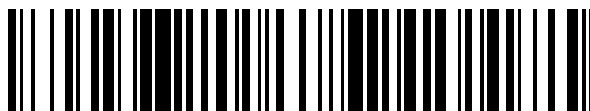


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 113**

51 Int. Cl.:

C07D 213/40	(2006.01) A61P 25/14	(2006.01)
C07D 213/82	(2006.01) A61P 25/16	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01) A61P 25/18	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01) A61P 25/28	(2006.01)
C07D 413/10	(2006.01) A61P 25/34	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01)	
C07D 413/12	(2006.01)	
A61K 31/44	(2006.01)	
A61P 1/00	(2006.01)	
A61P 17/06	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.02.2012 E 12704845 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.12.2015 EP 2678315**

54 Título: **(Piridin-4-il)bencilamidas como moduladores alostéricos de nAChR α 7**

30 Prioridad:

25.02.2011 EP 11155937

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

10.03.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DE BOECK, BENOÎT CHRISTIAN ALBERT
GHISLAIN;
ROMBOUTS, GEERT;
LEENAERTS, JOSEPH ELISABETH y
MACDONALD, GREGOR JAMES**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 563 113 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

(Piridin-4-il)bencilamidas como moduladores alostéricos de nAChR α 7.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a (piridin-4-il)bencilamidas y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, a procedimientos para prepararlas, a composiciones farmacéuticas que las contienen y a su uso en terapia. La invención se refiere particularmente a moduladores alostéricos de receptores de acetilcolina nicotínicos, teniendo tales moduladores alostéricos la capacidad de incrementar la eficacia de agonistas de receptores nicotínicos.

Técnica anterior

10 Moduladores alostéricos receptores de acetilcolina nicotínicos α 7 se han divulgado en los documentos WO-2007/031440, WO-2007/118903, WO-2009/050186, WO-2009/050185, WO-2009/115547 y WO-2009/135944.

El documento WO-2006/096358 divulga derivados de azabicycloalcano como agonistas de receptores de acetilcolina nicotínicos.

Antecedentes de la invención

15 Los receptores colinérgicos normalmente se unen al neurotransmisor endógeno acetilcolina (ACh), desencadenando de ese modo la apertura de canales iónicos. Los receptores de ACh en el sistema nervioso central de los mamíferos se puede dividir en los subtipos muscarínico (mAChR) y nicotínico (nAChR) basándose en las actividades agonistas de la muscarina y la nicotina, respectivamente. Los receptores de acetilcolina nicotínicos son canales iónicos regulados por ligandos, que contienen cinco subunidades. Los miembros de la familia génica de la subunidad nAChR se han dividido en dos grupos basándose en sus secuencias de aminoácidos; un grupo que contiene las llamadas subunidades α y un segundo grupo que contiene subunidades β . Se ha mostrado que tres tipos de subunidades α , α 7, α 8 y α 9, forman receptores funcionales cuando se expresan solos y así se supone que forman receptores pentámeros homooligómeros.

25 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 por el que los receptores se vuelven insensibles al agonista. Diferentes ligandos de nAChR pueden estabilizar el estado de conformación de un receptor al que se unen preferentemente. Por ejemplo, los agonistas ACh y (-)-nicotina estabilizan respectivamente los estados activo y desensibilizado.

30 Los cambios de la actividad de los receptores nicotínicos se han relacionado con un número de enfermedades. Algunas de estas, por ejemplo la miastenia grave y la epilepsia del lóbulo frontal nocturna dominante autosómica (ADNFLE, por sus siglas en inglés) se asocian con reducciones en la actividad de la transmisión nicotínica debidas bien a una disminución en el número de receptores o bien a un incremento de la desensibilización.

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

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

40 Los compuestos que se unen a nAChR se han sugerido para el tratamiento de una gama de trastornos que implican una reducción en la función colinérgica tales como déficit de aprendizaje, déficit de conocimiento, déficit de atención y pérdida de memoria. Se espera que la modulación de la actividad del receptor nicotínico α 7 sea beneficiosa en un número de enfermedades incluyendo la enfermedad de Alzheimer, la demencia por cuerpos de Lewy, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, la ansiedad, la esquizofrenia, la manía, el trastorno bipolar, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, el síndrome de Tourette, el traumatismo cerebral y otros trastornos neurológicos, degenerativos y psiquiátricos en los que hay pérdida de sinapsis colinérgicas, incluyendo desfase horario, adicción a nicotina y dolor.

45 Sin embargo, el tratamiento con agonistas de receptores nicotínicos actúan en el mismo centro que la ACh es problemático debido a que la ACh no solo activa, sino que también bloquea, la actividad receptora a través de procesos que incluyen desensibilización y bloqueo no competitivo. Por otra parte, la activación prolongada parece inducir la desactivación a largo plazo. Por lo tanto, se puede esperar que los agonistas de ACh pierdan eficacia con la administración crónica.

50 En los receptores nicotínicos en general, particularmente en el receptor nicotínico α 7, la desensibilización limita la duración de la acción de un agonista aplicado.

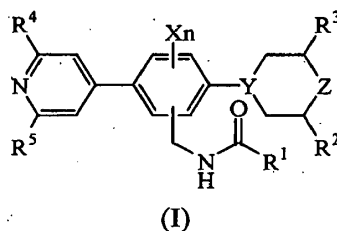
Descripción de la invención

Se ha encontrado que ciertas nuevas (piridin-4-il)bencilamidas pueden incrementar la eficacia de agonistas en receptores de acetilcolina nicotínicos (nAChR, por sus siglas en inglés). Es probable que los compuestos que tienen este tipo de acción (posteriormente denominados en la presente "moduladores alostéricos positivos") sean útiles para el tratamiento de afecciones asociadas con reducciones en la transmisión nicotínica. En un entorno terapéutico, tales compuestos pueden restaurar la comunicación interneuronal normal sin afectar al perfil temporal de activación. Además, no se espera que los moduladores alostéricos positivos produzcan una desactivación a largo plazo como puede ocurrir con la aplicación prolongada de agonistas.

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

La presente invención trata de (piridin-4-il)bencilamidas que tienen propiedades moduladoras alostéricas positivas, incrementando en particular la eficacia de agonistas en el receptor nicotínico $\alpha 7$. La invención se refiere además a métodos para su preparación y composiciones farmacéuticas que los comprenden. La invención también se refiere al uso de estos derivados para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y la profilaxis de trastornos psicóticos, trastornos y enfermedades de deterioro intelectual, enfermedades inflamatorias y afecciones en las que es beneficiosa la modulación del receptor nicotínico $\alpha 7$. La invención se refiere además a estos derivados para el uso en el tratamiento y la profilaxis de trastornos psicóticos, trastornos y enfermedades de deterioro intelectual, enfermedades inflamatorias y afecciones en las que es beneficiosa la modulación del receptor nicotínico $\alpha 7$.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula (I)



o un estereoisómero del mismo, en donde

n es 0, 1 o 2;

X es fluoro o cloro;

Y es N o CH;

Z es O o CH₂;

R¹ es alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes halógeno; cicloalquilo C₃₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo(C₁₋₆); (alquilo(C₁₋₆)-alquilo(C₁₋₆)); (trihalo-alquilo(C₁₋₄))-alquilo(C₁₋₆); tetrahydrofurilo; tetrahidropiraniilo; fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, alquilo C₁₋₆ y alquilo(C₁₋₄); o un radical heterocíclico aromático monocíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, opcionalmente sustituido con 1, 2 o cuando sea posible con 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo C₃₋₆ y trifluorometilo;

R² y R³ son independientemente H, alquilo C₁₋₄ o trifluorometilo;

o R² y R³ se toman juntos para formar 1,2-etanodiilo o 1,3-propanodiilo;

R⁴ y R⁵ son independientemente H, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, cicloalquilo C₃₋₆ o alquilo(C₁₋₄);

o una sal por adición de ácido del mismo, o un solvato del mismo.

En una realización, R¹ es alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; ciclopropilo sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos metilo; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo(C₁₋₂); metoximetilo; fenilo sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano y aminosulfonilo; o furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, piraciniilo, piridaciniilo o bencisoxazolilo, cada uno no sustituido o sustituido con 1, 2 o cuando sea posible 3 sustituyentes seleccionados de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo, metoxi y trifluorometilo.

En otra realización, R¹ es alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₄ sustituido con 3 sustituyentes fluoro; cicloalquilo C₃₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo(C₁₋₂); metoximetilo; metoxietilo, (2,2,2-trifluoroetoxi)metilo; tetrahidropiraniilo; fenilo; o fenilo sustituido

- con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, metilo y metoxi; o furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piracinilo, piridacinilo, tienilo, 1,2,3-tiadiazolilo, tiazolilo o bencisoxazolilo, cada uno no sustituido o sustituido con 1, 2 o cuando sea posible 3 sustituyentes seleccionados de metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopropilo, metoxi y trifluorometilo.
- 5 En otra realización, R¹ es furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridinilo, piracinilo, tienilo, 1,2,3-tiadiazolilo, tiazolilo o bencisoxazolilo, cada uno no sustituido o sustituido con 1, 2 o cuando sea posible 3 sustituyentes seleccionados de metilo, isopropilo, terc-butilo, ciclopropilo, metoxi y trifluorometilo.
- En otra realización, R² es hidrógeno, metilo o trifluorometilo.
- 10 En otra realización, R³ es hidrógeno, metilo o trifluorometilo.
- En otra realización, R⁴ es hidrógeno o metilo.
- En otra realización, R⁵ es hidrógeno o metilo.
- En otra realización, R¹ es metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, (ciclopropil)etilo, (ciclopropil)metilo, (ciclobutil)metilo, (ciclohexil)metilo, 3-metil-isoxazol-5-ilo, 3-metil-isoxazol-4-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 2-metil-5-trifluorometil-oxazol-4-ilo o 2-metil-oxazol-4-ilo.
- 15 En otra realización, R¹ es metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, 2,2,2-trifluoretilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-metoxietilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-(ciclopropil)etilo, (ciclopropil)metilo, (ciclobutil)metilo, 4-fluoro-2-metilfenilo, 3-metil-isoxazol-5-ilo, 3-metil-isoxazol-4-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 2-metil-5-trifluorometil-oxazol-4-ilo o 2-metil-oxazol-4-ilo.
- 20 En otra realización, R¹ es isopropilo, ciclopropilo, (ciclopropil)metilo, (ciclobutil)metilo, 3-metil-4-isoxazolilo o 5-metil-isoxazol-3-ilo.
- En otra realización, R² y R³ son metilo o trifluorometilo y tienen la configuración *cis*.
- En otra realización, R² y R³ son metilo y tienen la configuración *trans*.
- En una realización preferida, el compuesto se elige de
- 25 N-[[5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]metil]-ciclopropanoacetamida,
 N-[[5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]metil]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida,
 N-[[5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]metil]-3-metil-4-isoxazolcarboxamida,
 N-[[5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]metil]-4-fluoro-2-metil-benzamida,
 N-[[5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]metil]-2-metil-propanamida,
- 30 N-[[5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]metil]-ciclopropanocarboxamida,
 N-[[5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]metil]-3,3,3-trifluoro-propanamida,
 N-[[3-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluorofenil]metil]-ciclopropanoacetamida,
 N-[[3-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluorofenil]metil]-2-metil-propanamida,
 N-[[3-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluorofenil]metil]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida,
- 35 N-[[3-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluorofenil]metil]-3-metil-4-isoxazolcarboxamida,
 N-[[3-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluorofenil]metil]-4-fluoro-2-metil-benzamida,
 N-[[5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluorofenil]metil]-ciclopropanoacetamida,
 N-[[5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluorofenil]metil]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida,
 N-[[S-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluorofenil]metil]-3-metil-4-isoxazolcarboxamida,
- 40 N-[[5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluorofenil]metil]-3,3,3-trifluoro-propanamida,
 N-[[5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(4-piridinil)fenil]metil]-2-metil-propanamida
 N-[[5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluorofenil]metil]-2-metil-propanamida,

- N-[[5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(4-piridinil)fenil]metil]-ciclopropanoacetamida,
 N-[[5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2-metil-4-piridinil)fenil]metil]-2-metil-propanamida,
 N-[[5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2-metil-4-piridinil)fenil]metil]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida,
 N-[[5-[(3R,5S)-3,5-dimetil-1-piperidinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]metil]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida,
 5 N-[[5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2-metil-4-piridinil)fenil]metil]-4-fluoro-2-metil-benzamida,
 N-[[5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(4-piridinil)fenil]metil]-3-metil-4-isoxazolcarboxamida,
 N-[[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-5-(4-morfolinil)fenil]metil]-ciclopropanoacetamida,
 N-[[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-5-(4-morfolinil)fenil]metil]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida,
 N-[[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-5-(4-morfolinil)fenil]metil]-3-metil-4-isoxazolcarboxamida,
 10 N-[[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-5-(4-morfolinil)fenil]metil]-4-fluoro-2-metil-benzamida,
 N-[[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-5-(4-morfolinil)fenil]metil]-3,3,3-trifluoro-propanamida,
 N-[[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-5-(4-morfolinil)fenil]metil]-2-metil-propanamida,
 N-[[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-5-(4-morfolinil)fenil]metil]-ciclopropanocarboxamida,
 N-[[5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2-metil-4-piridinil)fenil]metil]-ciclopropanoacetamida,
 15 4-fluoro-2-metil-N-[[2-(2-metil-4-piridinil)-5-(4-morfolinil)fenil]metil]-benzamida,
 N-[[5-[(3R,5S)-3,5-bis(trifluorometil)-1-piperidinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]metil]-3-metil-4-isoxazolcarboxamida,
 N-[[5-[(3R,5S)-3,5-bis(trifluorometil)-1-piperidinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]metil]-4-fluoro-2-metil-benzamida,
 N-[[5-[(3R,5S)-3,5-bis(trifluorometil)-1-piperidinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]metil]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida,
 N-[[5-[(3R,5S)-3,5-bis(trifluorometil)-1-piperidinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]metil]-ciclopropanoacetamida,
 20 N-[[5-[(3R,5S)-3,5-bis(trifluorometil)-1-piperidinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]metil]-2-metil-propanamida,
 N-[[5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluorofenil]metil]- α -metil-ciclopropanoacetamida,
 N-[[5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluorofenil]metil]-ciclopropanocarboxamida,
 N-[[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-5-[3-(trifluorometil)-1-piperidinil]fenil]metil]-3-metil-4-isoxazolcarboxamida,
 N-[[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-5-[3-(trifluorometil)-1-piperidinil]fenil]metil]-4-fluoro-2-metil-benzamida,
 25 N-[[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-5-[3-(trifluorometil)-1-piperidinil]fenil]metil]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida,
 N-[[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-5-[3-(trifluorometil)-1-piperidinil]fenil]metil]-ciclopropanoacetamida,
 N-[[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-5-[3-(trifluorometil)-1-piperidinil]fenil]metil]-2-metil-propanamida,
 N-[[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluoro-5-[3-(trifluorometil)-1-piperidinil]fenil]metil]- α -metil-ciclopropanoacetamida,
 N-[[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluoro-5-[3-(trifluorometil)-1-piperidinil]fenil]metil]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida,
 30 N-[[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluoro-5-[3-(trifluorometil)-1-piperidinil]fenil]metil]-ciclopropanoacetamida,
 N-[[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluoro-5-[3-(trifluorometil)-1-piperidinil]fenil]metil]-2-metil-propanamida,
 N-[[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluoro-5-[3-(trifluorometil)-1-piperidinil]fenil]metil]-ciclopropanocarboxamida,
 N-[[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluoro-5-[3-(trifluorometil)-1-piperidinil]fenil]metil]-3-metil-4-isoxazolcarboxamida,
 N-[[5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluorofenil]metil]-ciclobutanoacetamida,
 35 N-[[5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluorofenil]metil]-4,4,4-trifluoro-butanamida,
 N-[[5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluorofenil]metil]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-acetamida,

- N-[[5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluorofenil]metil]-3-metil-butanamida,
 N-[[5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluorofenil]metil]-3,3-dimetil-butanamida,
 N-[[5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluorofenil]metil]-ciclobutanocarboxamida,
 N-[[3-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluorofenil]metil]-ciclopropanocarboxamida,
 5 N-[[3-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluorofenil]metil]-3-metil-butanamida,
 N-[[5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-3-fluoro-2-(2-metil-4-piridinil)fenil]metil]-ciclopropanoacetamida,
 N-[[5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-3-fluoro-2-(2-metil-4-piridinil)fenil]metil]-ciclopropanocarboxamida,
 N-[[5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-3-fluoro-2-(2-metil-4-piridinil)fenil]metil]-2-metil-propanamida,
 N-[[5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-3-fluoro-2-(2-metil-4-piridinil)fenil]metil]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida,
 10 N-[[5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-3-fluoro-2-(2-metil-4-piridinil)fenil]metil]-3-metil-4-isoxazolcarboxamida,
 N-[[5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-3-fluoro-2-(2-metil-4-piridinil)fenil]metil]-3-metil-butanamida,
 N-[[5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluorofenil]metil]tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida,
 N-[[5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2-metil-4-pyridinil)fenil]metil]-ciclopropanocarboxamida,
 N-[[6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluoro-3-[(2R,6S)-tetrahydro-2,6-dimetil-2H-piran-4-il]fenil]metil]-ciclopropanoacetamida,
 15 N-[[6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluoro-3-[(2R)-2-(trifluorometil)-4-morfolinil]fenil]metil]-2-metil-propanamida,
 N-[[6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluoro-3-[(2R)-2-(trifluorometil)-4-morfolinil]fenil]metil]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida,
 N-[[6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluoro-3-[(2R)-2-(trifluorometil)-4-morfolinil]fenil]metil]-3-metil-4-isoxazolcarboxamida,
 N-[[6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluoro-3-[(2R)-2-(trifluorometil)-4-morfolinil]fenil]metil]-ciclopropanoacetamida,
 N-[[6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluoro-3-(tetrahydro-2,6-dimetil-2H-piran-4-il)fenil]metil]-ciclobutanoacetamida,
 20 N-[[6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluoro-3-(tetrahydro-2,6-dimetil-2H-piran-4-il)fenil]metil]-2-metil-propanamida,
 N-[[6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluoro-3-(tetrahydro-2,6-dimetil-2H-piran-4-il)fenil]metil]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida,
 N-[[6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluoro-3-(tetrahydro-2,6-dimetil-2H-piran-4-il)fenil]metil]-3-metil-4-isoxazolcarboxamida,
 N-[[6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluoro-3-[(2R,6S)-tetrahydro-2,6-dimetil-2H-piran-4-il]fenil]metil]-
 ciclopropanocarboxamida,
 25 N-[[6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluoro-3-[(2S)-2-(trifluorometil)-4-morfolinil]fenil]metil]-ciclopropanoacetamida,
 N-[[6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluoro-3-[(2R)-2-(trifluorometil)-4-morfolinil]fenil]metil]-ciclobutanoacetamida,
 N-[[6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluoro-3-[(2R)-2-(trifluorometil)-4-morfolinil]fenil]metil]-3-metil-butanamida,
 N-[[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluoro-5-[(2R)-2-(trifluorometil)-4-morfolinil]fenil]metil]-2-metil-propanamida,
 N-[[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluoro-5-[(2R)-2-(trifluorometil)-4-morfolinil]fenil]metil]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida,
 30 N-[[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluoro-5-[(2R)-2-(trifluorometil)-4-morfolinil]fenil]metil]-3-metil-butanamida,
 N-[[6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluoro-3-[(2R,6S)-tetrahydro-2,6-dimetil-2H-piran-4-il]fenil]metil]-3-metil-butanamida,
 N-[[6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluoro-3-[(2S)-2-(trifluorometil)-4-morfolinil]fenil]metil]-2-metil-propanamida,
 N-[[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluoro-5-[(2R)-2-(trifluorometil)-4-morfolinil]fenil]metil]-ciclopropanocarboxamida,
 N-[[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluoro-5-[(2R)-2-(trifluorometil)-4-morfolinil]fenil]metil]-3-metil-4-isoxazolcarboxamida,
 35 N-[[6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluoro-3-[(2R)-2-(trifluorometil)-4-morfolinil]fenil]metil]-ciclopropanocarboxamida,
 N-[[S-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2-metil-4-piridinil)fenil]metil]-3-metil-4-isoxazolcarboxamida. 1,7HCl,
 N-[[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluoro-5-[(2R)-2-(trifluorometil)-4-morfolinil]fenil]metil]-ciclopropanoacetamida,

- N-[[6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluoro-3-[(2S)-2-(trifluorometil)-4-morfolinil]fenil]metil]-3-metil-4-isoxazolcarboxamida,
 N-[[5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-fluorofenil]metil]-ciclopropanocarboxamida,
 N-[[5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-fluorofenil]metil]-ciclopropanoacetamida,
 N-[[5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-fluorofenil]metil]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida,
 5 N-[[5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-fluorofenil]metil]-2-metil-propanamida,
 N-[[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluoro-5-[(2S)-2-(trifluorometil)-4-morfolinil]fenil]metil]-ciclobutanoacetamida,
 N-[[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluoro-5-(2-metil-4-morfolinil)fenil]metil]-ciclobutanoacetamida,
 N-[[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluoro-5-(2-metil-4-morfolinil)fenil]metil]-3-metil-4-isoxazolcarboxamida,
 N-[[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluoro-5-[(2S)-2-(trifluorometil)-4-morfolinil]fenil]metil]-3-metil-4-isoxazolcarboxamida,
 10 N-[[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluoro-5-[(2S)-2-(trifluorometil)-4-morfolinil]fenil]metil]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida,
 N-[[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluoro-5-(2-metil-4-morfolinil)fenil]metil]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida,
 N-[[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluoro-5-(2-metil-4-morfolinil)fenil]metil]-2-metil-propanamida,
 N-[[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluoro-5-[(2S)-2-(trifluorometil)-4-morfolinil]fenil]metil]-2-metil-propanamida,
 N-[[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluoro-5-(2-metil-4-morfolinil)fenil]metil]-ciclopropanoacetamida,
 15 N-[[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluoro-5-[(2S)-2-(trifluorometil)-4-morfolinil]fenil]metil]-ciclopropanoacetamida,
 N-[[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluoro-5-(2-metil-4-morfolinil)fenil]metil]-ciclopropanocarboxamida,
 N-[[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluoro-5-[(2S)-2-(trifluorometil)-4-morfolinil]fenil]metil]-ciclopropanocarboxamida,
 N-[[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluoro-5-(2-metil-4-morfolinil)fenil]metil]-3-metil-butanamida,
 N-[[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluoro-5-[(2S)-2-(trifluorometil)-4-morfolinil]fenil]metil]-3-metil-butanamida,
 20 N-[[3-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2,5-difluorofenil]metil]-ciclopropanocarboxamida,
 N-[[3-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2,5-difluorofenil]metil]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida,
 N-[[3-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2,5-difluorofenil]metil]-ciclopropanoacetamida,
 N-[[3-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluorofenil]metil]-5,5,5-trifluoro-pentanamida,
 N-[[3-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluorofenil]metil]-ciclobutanoacetamida,
 25 N-[[3-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluorofenil]metil]-ciclohexanocarboxamida,
 N-[[3-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluorofenil]metil]-3-metoksi-propanamida,
 N-[[3-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluorofenil]metil]-3,3-dimetil-butanamida,
 N-[[3-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluorofenil]metil]-ciclobutanocarboxamida,
 N-[[3-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluorofenil]metil]-α-metil-ciclopropanoacetamida,
 30 4,6-dicloro-N-[[3-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluorofenil]metil]-3-piridinacarboxamida,
 3-cloro-N-[[3-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluorofenil]metil]-2-fluoro-benzamida,
 N-[[6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluoro-3-[(2S)-2-(trifluorometil)-4-morfolinil]fenil]metil]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida,
 N-[[6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluoro-3-[(2S)-2-(trifluorometil)-4-morfolinil]fenil]metil]-3-metil-butanamida,
 N-[[6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluoro-3-[(2S)-2-(trifluorometil)-4-morfolinil]fenil]metil]-ciclopropanocarboxamida,
 35 N-[[6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluoro-3-[(2S)-2-(trifluorometil)-4-morfolinil]fenil]metil]-ciclobutanoacetamida,
 N-[[3-cloro-5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]metil]-2-metil-propanamida,

- N-[[3-cloro-5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]metil]-ciclopropanoacetamida,
 N-[[3-cloro-5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]metil]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida,
 N-[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]metil]-ciclopropanoacetamida,
 N-[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]metil]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida,
 5 N-[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]metil]-2-metil-propainamida,
 N-[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-pyridinil)fenil]metil]-4-fluoro-2-metil-benzamida,
 N-[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]metil]-3-metil-4-isoxazolcarboxamida,
 N-[[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-5-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)fenil]metil]-2-metil-propanamida,
 N-[[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-5-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)fenil]metil]-ciclopropanoacetamida,
 10 N-[[2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-5-(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)fenil]metil]-ciclopropanocarboxamida,
 2-metil-N-[[2-(2-metil-4-piridinil)-5-(4-morfolinil)fenil]metil]-propanamida,
 N-[[2-(2-metil-4-piridinil)-5-(4-morfolinil)fenil]metil]-ciclopropanoacetamida,
 5-metil-N-[[2-(2-metil-4-piridinil)-5-(4-morfolinil)fenil]metil]-3-isoxazolcarboxamida,
 3-metil-N-[[2-(2-metil-4-piridinil)-5-(4-morfolinil)fenil]metil]-4-isoxazolcarboxamida.
- 15 Un compuesto particular es N-[[5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]metil]-2-metil-propanamida.
- Se considera que todas las posibles combinaciones de las realizaciones interesantes indicadas anteriormente están abarcadas dentro del alcance de esta invención.
- 20 Cuando se describen los compuestos de la invención, los términos usados se han de considerar según las siguientes definiciones, a menos que el contexto dicte otra cosa.
- El término "halo" o "halógeno" como un grupo o parte de un grupo es genérico para fluoro, cloro, bromo, yodo, a menos que se indique otra cosa o esté clara a partir del contexto.
- El término "alquilo C₁₋₈" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un radical hidrocarbilo de Fórmula C_nH_{2n+1} en la que n es un número que varía de 1 a 8. Los grupos alquilo C₁₋₈ comprenden de 1 a 8 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono; aún más preferiblemente de 1 a 2 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados y pueden estar sustituidos como se indica en la presente.
- 25 Cuando se usa en la presente un subíndice después de un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que puede contener el grupo nombrado.
- 30 Así, por ejemplo, alquilo C₁₋₈ incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados con entre 1 y 8 átomos de carbono, y así incluye tales como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo y sus isómeros (p. ej. n-butilo, isobutilo y terc-butilo), pentilo, hexilo, heptilo, octilo y sus isómeros.
- El término "alquilo C₁₋₄" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un radical hidrocarbilo de Fórmula C_nH_{2n+1} en la que n es un número que varía de 1 a 4. Los grupos alquilo C₁₋₄ comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 2 átomos de carbono. El alquilo C₁₋₄ incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados con entre 1 y 4 átomos de carbono, y así incluye tales como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo y sus isómeros, p. ej. n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.
- 35 El término "alquilo C₁₋₆" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un radical que tiene la Fórmula -OR^a en la que R^a es alquilo C₁₋₆. Ejemplos no limitativos de alquilo adecuado incluyen metiloxi, etiloxi, propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, sec-butiloxi, terc-butiloxi, pentiloxi y hexiloxi.
- 40 El término "alquilo C₁₋₄" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un radical que tiene la Fórmula -OR^b en la que R^b es alquilo C₁₋₄. Ejemplos no limitativos de alquilo C₁₋₄ adecuado incluyen metiloxi (también metoxi), etiloxi (también etoxi), propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, sec-butiloxi y terc-butiloxi.
- 45 El término "halo-alquilo C₁₋₄" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un radical alquilo C₁₋₄ en donde dicho radical alquilo C₁₋₄ está sustituido además con 1, 2 o 3 átomos de halo. Ejemplos no limitativos de radicales halo-alquilo C₁₋₄ adecuados incluyen trifluorometiloxi, trifluoroetiloxi, trifluoropropiloxi y trifluorobutiloxi.

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

5 Anteriormente y posteriormente en la presente, se entiende que el término "compuesto de fórmula (I)" incluye las sales por adición, los solvatos y los estereoisómeros del mismo.

Los términos "estereoisómeros" o "formas estereoquímicamente isómeras" anteriormente y posteriormente en la presente se usan intercambiamente.

La invención incluye todos los estereoisómeros del compuesto de fórmula (I) bien como un estereoisómero puro o bien como una mezcla de dos o más estereoisómeros.

10 Los enantiómeros son estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es un racemato o mezcla racémica. Los diastereómeros (o diastereoisómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir no están relacionados como imágenes especulares. Si un compuesto contiene un doble enlace, los sustituyentes pueden estar en la configuración E o Z. Si un compuesto
15 contiene un grupo cicloalquilo disustituido, los sustituyentes pueden estar en la configuración cis o trans. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros, racematos, isómeros E, isómeros Z, isómeros cis, isómeros trans y mezclas de los mismos.

La configuración absoluta se especifica según el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico se especifica bien por R o bien por S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta no se conoce se pueden indicar por (+) o (-) dependiendo de la dirección en la que hacen girar luz polarizada plana.

20 Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto significa que dicho estereoisómero esta sustancialmente libre, es decir asociado con menos de 50%, preferiblemente menos de 20%, más preferiblemente menos de 10%, aún más preferiblemente menos de 5%, en particular menos de 2% y lo más preferiblemente menos de 1%, de los otros isómeros. Así, cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como (R), esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero (S); cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por
25 ejemplo, como E, esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero Z; cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica, por ejemplo, como cis, esto significa que el compuesto está sustancialmente libre del isómero trans.

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

35 Se entiende que las sales por adición de ácidos y bases farmacéuticamente aceptables que se mencionan anteriormente o posteriormente en la presente comprenden las formas salinas por adición de ácidos y bases atóxicas que los compuestos según la fórmula (I) son capaces de formar. Las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden obtener convenientemente al tratar la forma de base con este ácido apropiado. Ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos halohídricos, p. ej. ácido clorhídrico o bromhídrico, ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por
40 ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir etanodioico), malónico, succínico (es decir ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y similares. A la inversa, dichas formas salinas se pueden convertir mediante tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

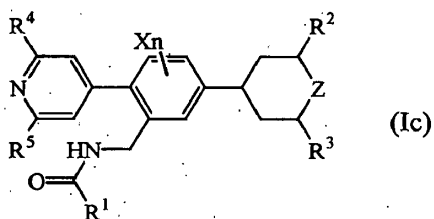
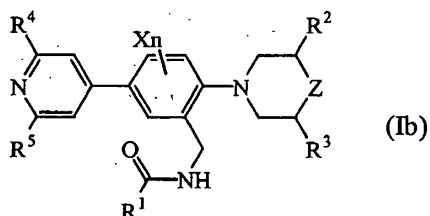
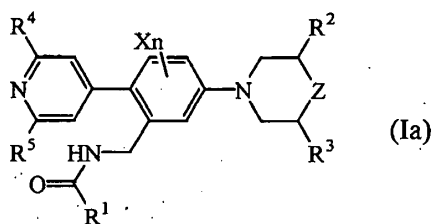
El término solvatos se refiere a hidratos y alcoholatos que pueden formar los compuestos según la fórmula (I) así como las sales de los mismos.

45 Los nombres químicos de los compuestos de la presente invención se generaron según las reglas de nomenclatura de acuerdo con the Chemical Abstracts Service, usando el programa de nomenclatura de Advanced Chemical Development, Inc. (ACD/Name product versión 10.01; Build 15494, 1 de dic. de 2006).

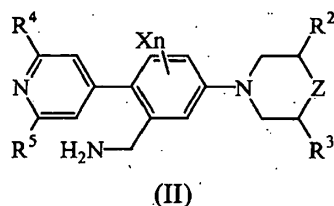
50 Algunos de los compuestos según la fórmula (I) también pueden existir en su forma tautómera. Se entiende que tales formas, aunque no se indiquen explícitamente en la fórmula anterior, están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Preparación de los compuestos

Dependiendo de la posición del grupo acilaminometileno en el resto fenilo y si Y representa N o CH, se pueden distinguir tres subgrupos de Fórmula (Ia), (Ib) y (Ic), teniendo cada uno su propia metodología sintética.

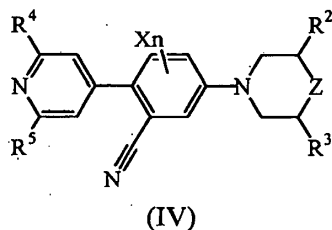


Los compuestos de Fórmula (Ia) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II),



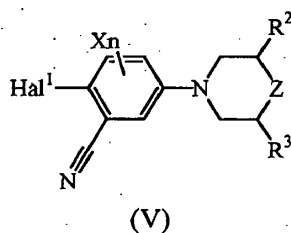
5 donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Z y X_n son como se definen en la Fórmula (I), con un compuesto de fórmula $R^1\text{-CO}_2\text{H}$ (III) donde R^1 es como se define en la Fórmula (I), en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida adecuado, tal como HBTU, una base adecuada, tal como DIPEA, en un disolvente adecuado, tal como DCM, y a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente. Alternativamente, la reacción de acilación de (II) se puede efectuar con
10 un anhídrido simétrico o asimétrico, o un haluro de acilo del ácido carboxílico (III).

Los compuestos de Fórmula (II) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (IV),

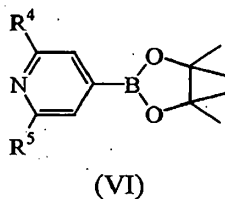


15 donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Z y X_n son como se definen en la Fórmula (I), con un agente reductor adecuado, tal como hidrógeno, en presencia de un catalizador adecuado, tal como níquel Raney, en un disolvente adecuado, tal como amoníaco 7 M en metanol, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente.

Los compuestos de Fórmula (IV) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (V)

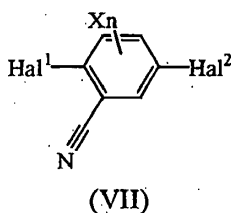


donde R², R³, Z y X_n son como se definen en la Fórmula (I) y Hal¹ es un átomo de halógeno tal como yodo, bromo o cloro, con un compuesto de Fórmula (VI)

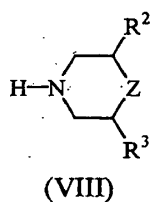


- 5 donde R⁴ y R⁵ son como se definen en la Fórmula (I), en presencia de un catalizador adecuado, tal como Pd(PPh₃)₄, con una base adecuada, tal como carbonato sódico, en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano y etanol/agua (1:1), y a una temperatura adecuada, tal como 120°C, en un tubo cerrado herméticamente, bajo una atmósfera inerte adecuada, tal como una atmósfera de nitrógeno.

Los compuestos de Fórmula (V) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (VII)

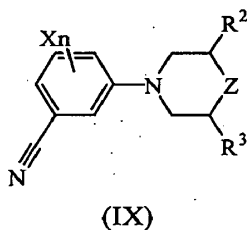


- 10 donde Hal¹ y X_n son como se definen en la Fórmula (V) y Hal² es un átomo de halógeno tal como flúor, con un compuesto de Fórmula (VIII)



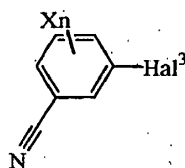
- 15 donde R², R³ y Z son como se definen en la Fórmula (I), en presencia de una base adecuada, tal como carbonato potásico, en un disolvente adecuado, tal como DMSO, a una temperatura adecuada, tal como 100°C.

Alternativamente, los compuestos de Fórmula (V) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (IX)



- 20 donde R², R³, Z y X_n son como se definen en la Fórmula (V), con una base adecuada tal como tetrametilpiperiduro de litio y un halógeno (Hal¹)₂, tal como yodo, en un disolvente adecuado, tal como THF, a una temperatura adecuada, tal como -78°C, y bajo una atmósfera inerte adecuada, tal como una atmósfera de nitrógeno.

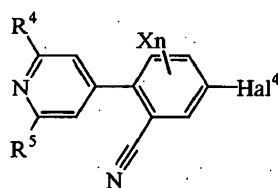
Los compuestos de Fórmula (IX) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (X)



(X)

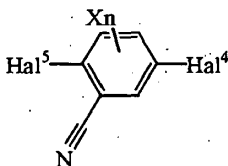
- 5 donde X_n es como se define en la Fórmula (IX) y Hal^3 es un átomo de halógeno, tal como bromo, con un compuesto de Fórmula (VIII), en presencia de un catalizador adecuado, tal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ o el catalizador de Nolan [478980-01-7], un ligando adecuado, tal como Xantphos, y una base adecuada, tal como terc-butanolato sódico, en un disolvente adecuado, tal como tolueno o monoglime, a una temperatura adecuada, tal como 120°C , en un tubo cerrado herméticamente, y bajo una atmósfera inerte adecuada, tal como una atmósfera de nitrógeno.

Alternativamente, los compuestos de Fórmula (IV) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XI).



(XI)

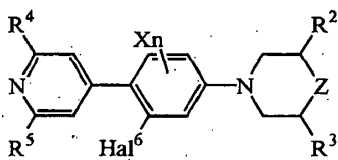
- 10 donde R^4 , R^5 y X_n son como se definen en la Fórmula (I) y Hal^4 es un átomo de halógeno tal como cloro o bromo, con un compuesto de Fórmula (VIII), en presencia de un catalizador adecuado tal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ o el catalizador de Nolan [478980-01-7], un ligando adecuado, tal como Xantphos, y una base adecuada, tal como terc-butanolato sódico, en un disolvente adecuado, tal como tolueno o monoglime, a una temperatura adecuada, tal como 120°C , en un tubo cerrado herméticamente, y bajo una atmósfera inerte adecuada, tal como una atmósfera de nitrógeno.
- 15 Los compuestos de Fórmula (XI) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XII)



(XII)

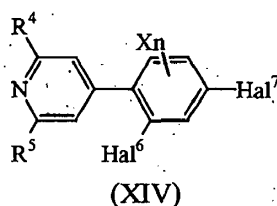
- 20 donde Hal^4 y X_n son como se definen en la Fórmula (XI) y Hal^5 es un átomo de halógeno tal como bromo o yodo, con un compuesto de Fórmula (VI), en presencia de un catalizador adecuado, tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, con una base adecuada, tal como carbonato sódico o carbonato potásico, en un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano o dimetoxietano y agua, y a una temperatura adecuada, tal como 100°C , en un tubo cerrado herméticamente, y bajo una atmósfera inerte adecuada, tal como una atmósfera de nitrógeno.

Alternativamente, los compuestos de Fórmula (IV) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XIII)



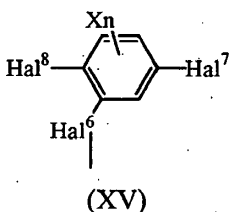
(XIII)

- 25 donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Z y X_n son como se definen en la Fórmula (I) y Hal^6 es un átomo de halógeno tal como bromo, con una sal de cianuro adecuada, tal como cianuro de cinc, en presencia de un catalizador adecuado, tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, y en presencia de un ligando adecuado, tal como trifenilfosfina, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, y a una temperatura adecuada, tal como 150°C , en un tubo cerrado herméticamente, y bajo una atmósfera inerte adecuada, tal como una atmósfera de nitrógeno.
- 30 Los compuestos de Fórmula (XIII) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XIV)



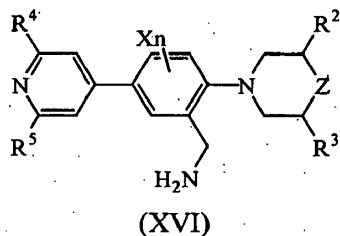
donde R^4 , R^5 , X_n y Hal^6 son como se definen en la Fórmula (XIII) y Hal^7 es un átomo de halógeno tal como bromo, con un compuesto de Fórmula (VIII), en presencia de un catalizador adecuado, tal como $Pd_2(dba)_3$, un ligando adecuado, tal como Xantphos, y una base adecuada, tal como terc-butanolato sódico, en un disolvente adecuado, tal como tolueno, a una temperatura adecuada, tal como $120^\circ C$, en un tubo cerrado herméticamente, y bajo una atmósfera inerte adecuada, tal como una atmósfera de nitrógeno.

Los compuestos de Fórmula (XIV) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XV)



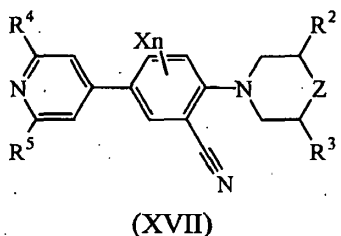
donde X_n , Hal^6 y Hal^7 son como se definen en la Fórmula (XIV) y Hal^8 es un átomo de halógeno tal como yodo, con un compuesto de Fórmula (VI), en presencia de un catalizador adecuado, tal como $Pd(PPh_3)_4$, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato potásico, en un disolvente adecuado, tal como dimetoxietano, y a una temperatura adecuada, tal como $100^\circ C$, en un tubo cerrado herméticamente, y bajo una atmósfera inerte adecuada, tal como una atmósfera de nitrógeno.

Los compuestos de Fórmula (Ib) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XVI),



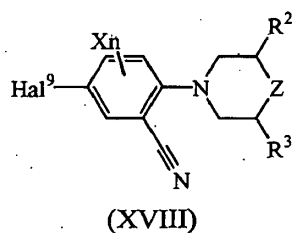
donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Z y X_n son como se definen en la Fórmula (Ib), con un compuesto de Fórmula (III), en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida adecuado, tal como HBTU, una base adecuada, tal como DIPEA, en un disolvente adecuado, tal como DCM, y a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente. Alternativamente, la reacción de acilación de (XVI) se puede efectuar con un anhídrido simétrico o asimétrico, o un haluro de acilo del ácido carboxílico (III).

Los compuestos de Fórmula (XVI) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XVII),



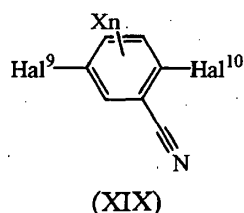
donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Z y X_n son como se definen en la Fórmula (Ib), con un agente reductor adecuado, tal como hidrógeno, en presencia de un catalizador adecuado, tal como níquel Raney, en un disolvente adecuado, tal como amoníaco 7 M en metanol, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente.

Los compuestos de Fórmula (XVII) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XVIII),



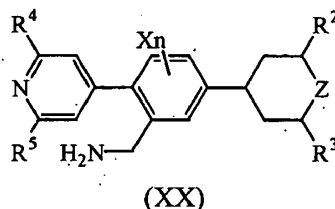
5 donde R², R³, Z y X_n son como se definen en la Fórmula (Ib) y Hal⁹ es un átomo de halógeno tal como cloro, con un compuesto de Fórmula (VI), en presencia de un catalizador adecuado, tal como Pd(PPh₃)₄ o PdCl₂(dppf), con una base adecuada, tal como carbonato sódico, en un disolvente adecuado, tal como una mezcla de dioxano, etanol y agua, o acetonitrilo, a una temperatura adecuada, tal como 130°C, en un tubo cerrado herméticamente, y bajo una atmósfera inerte adecuada, tal como una atmósfera de nitrógeno.

Los compuestos de Fórmula (XVIII) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XIX),

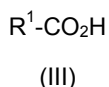


10 donde Hal⁹ y X_n son como se definen en la Fórmula (XVIII) y Hal¹⁰ es un átomo de halógeno tal como bromo, con un compuesto de Fórmula (VIII), en presencia de un catalizador adecuado, tal como Pd₂(dba)₃, en presencia de un ligando adecuado, tal como Xantphos, con una base adecuada, tal como carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, tal como dioxano, a una temperatura adecuada, tal como 145°C, en un tubo cerrado herméticamente, y bajo una atmósfera inerte adecuada, tal como una atmósfera de nitrógeno.

Los compuestos de Fórmula (Ic) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XX),

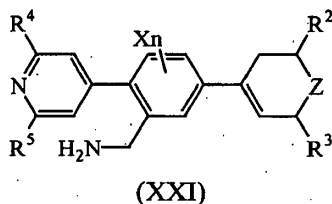


15 donde R², R³, R⁴, R⁵, Z y X_n son como se definen en la Fórmula (I), con un compuesto de Fórmula (III)



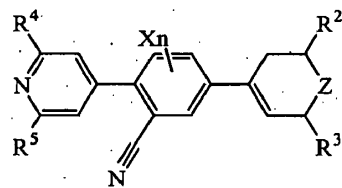
20 donde R¹ es como se define en la Fórmula (I), en presencia de un reactivo de acoplamiento de amida adecuado, tal como HBTU, una base adecuada, tal como DIPEA, en un disolvente adecuado, tal como DCM, y a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente. Alternativamente, la reacción de acilación de (XX) se puede efectuar con un anhídrido simétrico o asimétrico, o un haluro de acilo del ácido carboxílico (III).

Los compuestos de Fórmula (XX) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XXI),



25 donde R², R³, R⁴, R⁵, Z y X_n son como se definen en la Fórmula (I), con un agente reductor adecuado, tal como hidrógeno, en presencia de un catalizador adecuado, tal como platino sobre carbón vegetal, en un disolvente adecuado, tal como THF, a una temperatura adecuada, tal como 50°C.

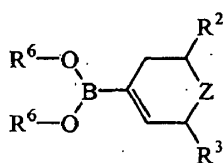
Los compuestos de Fórmula (XXI) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XXII),



(XXII)

5 donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Z y X_n son como se definen en la Fórmula (I), con un agente reductor adecuado, tal como hidrógeno, en presencia de un catalizador adecuado, tal como níquel Raney, en un disolvente adecuado, tal como amoníaco 7 M en metanol, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente.

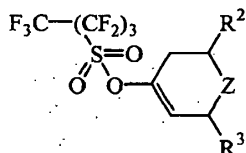
Los compuestos de Fórmula (XXII) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XXIII),



(XXIII)

10 donde R^2 , R^3 y Z son como se definen en la Fórmula (I), y R^6 es alquilo C_{1-6} o ambos R^6 juntos forman alcanodiilo C_{2-8} , con un compuesto de Fórmula (XI), en presencia de un catalizador adecuado tal como $Pd(PPh_3)_4$, con una base adecuada, tal como carbonato potásico, en un disolvente adecuado, tal como dimetoxietano, a una temperatura adecuada, tal como $100^\circ C$, bajo una atmósfera inerte adecuada, tal como una atmósfera de nitrógeno.

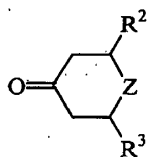
Los compuestos de Fórmula (XXIII) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XXIV),



(XXIV)

15 donde R^2 , R^3 y Z son como se definen en la Fórmula (I), con un derivado de boro adecuado, tal como bis(pinacolato)diboro, en presencia de un catalizador adecuado, tal como $PdCl_2(dppf)$, en presencia de un ligando adecuado, tal como dppf, con una base adecuada, tal como acetato potásico, en un disolvente adecuado, tal como dimetoxietano, a una temperatura adecuada, tal como $80^\circ C$, bajo una atmósfera inerte adecuada, tal como una atmósfera de nitrógeno.

Los compuestos de Fórmula (XXIV) se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (XXV),



(XXV)

20 donde R^2 , R^3 y Z son como se definen en la Fórmula (I), con una base adecuada, tal como LDA, y con un agente de sulfonación adecuado, tal como fluoruro de perfluorobutanilosulfonilo, en un disolvente adecuado, tal como THF, a una temperatura adecuada, tal como $-78^\circ C$, bajo una atmósfera inerte adecuada, tal como una atmósfera de nitrógeno.

25 Farmacología

Se encontró que los compuestos de la presente invención son moduladores alostéricos positivos del receptor nicotínico $\alpha 7$. El receptor nicotínico $\alpha 7$ (nAChR $\alpha 7$) pertenece a la superfamilia de canales iónicos regulados por ligando inotrópicos de bucle de cys que incluye las familias de receptores de 5-HT₃, GABA_A y glicina. Se activa mediante acetilcolina y su producto de descomposición colina y una característica importante del nAChR $\alpha 7$ es su

rápida desensibilización en presencia persistente de agonista. Es el segundo subtipo de receptor nicotínico más abundante del cerebro y es un importante regulador de la liberación de muchos neurotransmisores. Tiene una distribución discreta en varias estructuras cerebrales con relevancia para procesos de atención y cognitivos, tales como el hipocampo y la corteza prefrontal, y se ha relacionado con una variedad de trastornos psiquiátricos y neurológicos en seres humanos. También se ha relacionado con la ruta inflamatoria colinérgica.

La evidencia genética de su asociación con la esquizofrenia se observa en forma de una fuerte conexión entre un marcador de la esquizofrenia (déficit de regulación sensorial) y el locus $\alpha 7$ en 15q13-14 y polimorfismos en la región promotora central del gen $\alpha 7$.

La evidencia patológica apunta a una pérdida de inmunoreactividad de $\alpha 7$ y unión a α -bungarotoxina (Btx) en el hipocampo, la corteza frontal y cingulada de cerebros esquizofrénicos, en la enfermedad de Parkinson y Alzheimer y en el núcleo paraventricular y el núcleo reuniens en el autismo.

Una evidencia farmacológica tal como los notables hábitos de fumar de los esquizofrénicos en comparación con personas normales se ha interpretado como un intento de los pacientes de automedicarse para compensar un déficit en la transmisión nicotinérgica de $\alpha 7$. Se ha interpretado que tanto la normalización transitoria de defectos en la regulación sensorial (inhibición por estímulo previo, PPI, por sus siglas en inglés) tanto en modelos animales como en el hombre durante la administración de nicotina como la restauración temporal de la regulación sensorial normal en esquizofrénicos cuando la actividad colinérgica del prosencéfalo es baja (p. ej., sueño en fase 2) son el resultado de la activación transitoria del receptor nicotínico $\alpha 7$ seguida por desensibilización.

Así, existe una buena razón para suponer que activar el nAChR $\alpha 7$ tendrán efectos terapéuticamente beneficiosos para un número de trastornos de SNC (psiquiátricos y neurológicos).

Como ya se mencionó, el nAChR $\alpha 7$ se desensibiliza rápidamente en presencia persistente del transmisor natural acetilcolina así como ligandos exógenos tales como nicotina. En el estado desensibilizado, el receptor sigue unido al ligando pero funcionalmente inactivo. Esto no es muy problemático para transmisores naturales tales como acetilcolina y colina puesto que estos son sustratos para mecanismos de descomposición (acetilcolinesterasa) y depuración (transportador de colina) muy potentes. Es probable que estos mecanismos de descomposición/depuración del transmisor mantengan el equilibrio entre nAChR $\alpha 7$ activable y desensibilizado en un intervalo fisiológicamente útil. Sin embargo, se percibe que los agonistas sintéticos, que no son sustratos para los mecanismos de descomposición y depuración naturales, tienen una predisposición potencial tanto a la sobreestimulación como también a empujar el equilibrio poblacional de nAChR $\alpha 7$ hacia un estado persistentemente desensibilizado, lo que es indeseable en trastornos en los que representan un papel deficiencias en la expresión o la función de nAChR $\alpha 7$. Los agonistas, por su naturaleza, deben elegir como diana el bolsillo de ACh que está altamente conservado a través de los diferentes subtipos de receptores nicotínicos conduciendo al potencial de reacciones adversas mediante la activación no específica de otros subtipos de receptores nicotínicos. Por lo tanto, para evitar estas predisposiciones, una estrategia terapéutica alternativa al agonismo de $\alpha 7$ es aumentar la sensibilidad de los receptores a los agonistas naturales con un modulador alostérico positivo (PAM, por sus siglas en inglés). Un PAM se define como un agente que se une a un centro distinto del centro de unión al agonista, y por lo tanto no se espera que tenga propiedades agonistas o de desensibilización, pero aumenta la sensibilidad del nAChR $\alpha 7$ al transmisor natural. El valor de esta estrategia es que para una cantidad dada de transmisor, la magnitud de la respuesta de nAChR $\alpha 7$ se incrementa en presencia del PAM con relación al nivel de transmisión posible en su ausencia. Adicionalmente, los PAM también pueden incrementar la potencia del transmisor natural. Así, para trastornos en los que existe un déficit en proteína de nAChR $\alpha 7$, el incremento inducido por PAM en la transmisión nicotinérgica de $\alpha 7$ puede ser beneficioso. Como un PAM confía en la presencia del transmisor natural, el potencial para la sobreestimulación está limitado por los mecanismos de descomposición/depuración para el transmisor natural.

Los compuestos de la presente invención se clasifican como tipo 1-4, basándose en las propiedades cinéticas cualitativas, según se determina mediante registros de pinzamiento de voltaje ("voltaje-clamp") de células enteras. Esta clasificación se basa en el efecto de un compuesto PAM de $\alpha 7$, como se describe anteriormente en la presente, sobre la señal provocada por una aplicación de agonista. En particular, dicho agonista es colina en una concentración de 1 mM. En un entorno experimental preferido, dicho compuesto PAM de $\alpha 7$ y colina se aplican simultáneamente a la célula, según se describe posteriormente en la presente. La desensibilización se define como el cierre del receptor con la activación durante la aplicación del agonista en medidas electrofisiológicas de pinzamiento de voltaje de células enteras observadas como la reducción de la corriente de salida después de la activación inicial mediante el agonista.

La definición de los tipos de PAM 1-4 se describe posteriormente en la presente:

- Tipo 0 los compuestos cambian mínimamente el tamaño del efecto de la corriente provocada por colina 1 mM.
- Tipo 1 los compuestos aumentan el tamaño del efecto de la corriente provocada por colina 1 mM pero alteran mínimamente la cinética del receptor. En particular, no se alteran la velocidad y la extensión de la desensibilización y de la desactivación del receptor provocadas por el agonista. La respuesta modulada

por compuesto a colina 1 mM, por lo tanto, está cerca de una gradación lineal de la respuesta a colina 1 mM en ausencia del compuesto PAM de $\alpha 7$.

- 5
- Tipo 2 los compuestos aumentan el tamaño del efecto de la corriente provocada por colina 1 mM mientras que reducen la velocidad y/o la extensión de la desensibilización. Generalmente, la desactivación del receptor no se ve afectada.
- Tipo 3 los compuestos aumentan el tamaño del efecto de la corriente provocada por colina 1 mM. Cuando se prueban a concentraciones superiores hasta 10 μ M, inhiben completamente la desensibilización, en particular una aplicación de colina 1 mM de 250 milisegundos. Se puede frenar la desactivación del receptor.
- 10 Tipo 4 los compuestos permiten la desensibilización inicial del receptor seguida por una reapertura del receptor durante la aplicación del agonista. A concentraciones de baja potencia del compuesto PAM de $\alpha 7$, la activación inducida por agonista, que está seguida por desensibilización, todavía se puede separar de la reapertura inducida por compuesto como un máximo de corriente de entrada inicial. A concentraciones de potencia superiores del compuesto PAM de $\alpha 7$, la reapertura se produce más rápidamente que el cierre debido a la desensibilización de modo que desaparece el máximo de corriente inicial.
- 15

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

- 20 Un número de compuestos según la invención puede resultar activo en la prueba de potenciales provocados auditivos. La cepa de ratón endogámica DBA/2 usada en esta prueba muestra déficits de procesamiento sensorial similares a los pacientes esquizofrénicos que también se correlacionan con receptores $\alpha 7$ nicotínicos reducidos en el hipocampo. El ratón DBA/2 ha resultado ser un modelo útil de déficits de procesamiento sensorial esquizoides. Estudios en humanos de efectos de la nicotina sobre el procesamiento sensorial predijeron los resultados en los ratones DBA/2 y estudios con el agonista de $\alpha 7$ selectivo GTS-21 en ratones DBA/2 predijeron los efectos en seres humanos. Por lo tanto, este modelo de capacidad de regulación sensorial tiene gran importancia aplicada.
- 25

Según esto, un objetivo de la presente invención es proporcionar métodos de tratamiento que incluyan administrar bien un modulador alostérico positivo como la única sustancia, modulando así la actividad de agonistas de receptores nicotínicos endógenos tales como acetilcolina o colina, o bien administrar un modulador alostérico positivo junto con un agonista de receptor nicotínico. En una forma particular de este aspecto de la invención, el método de tratamiento comprende el tratamiento con un modulador alostérico positivo del receptor nicotínico $\alpha 7$ como se describe en la presente y un agonista o agonista parcial del receptor nicotínico $\alpha 7$. Ejemplos de compuestos adecuados con actividad agonista para el receptor nicotínico $\alpha 7$ incluyen

30

- 35
- Monohidrocloreto de éster 4-bromofenílico de ácido 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxílico (SSR180711A);
 - (-)-Espiró[1-azabicyclo[2.2.2]octano-3,5'-oxazolidin]-2'-ona;
 - Dihidrocloreto de 3-[(2,4-dimetoxi)benciliden]-anabaseína (GTS-21);
 - [Hidrocloreto de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-clorobenzamida] PNU-282987;
 - nicotina;
- 40
- vareniclina;
 - MEM3454;
 - AZD-0328;
 - MEM63908;
 - (+)-N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzo[b]furan-2-carboxamida;
- 45
- A-582941;
 - AR-R17779;
 - TC-1698;
 - PHA-709829;
 - tropisetrón;

- WAY-317538;
- EVP-6124; y
- TC-5619.

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

10 Los moduladores de nAChR positivos de la presente invención son útiles para el tratamiento o la profilaxis de trastornos psicóticos, trastornos o enfermedades de deterioro intelectual o afecciones en las que es beneficiosa la modulación de la actividad del receptor nicotínico $\alpha 7$. Un aspecto particular del método de la invención es un método para el tratamiento del déficit de aprendizaje, el déficit cognitivo, el déficit de atención o la pérdida de memoria. Se espera que la modulación de la actividad del receptor nicotínico $\alpha 7$ sea beneficiosa en un número de enfermedades incluyendo la enfermedad de Alzheimer, la demencia por cuerpos de Lewy, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, la ansiedad, la esquizofrenia, la manía, la depresión maniaca, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, el síndrome de Tourette, el traumatismo cerebral u otros trastornos neurológicos, degenerativos o psiquiátricos en los que haya pérdida de sinapsis colinérgicas, incluyendo desfase horario, adicción a nicotina, dolor.

20 Los compuestos también pueden encontrar uso terapéutico como medicamentos antiinflamatorios debido a que la subunidad $\alpha 7$ del receptor de acetilcolina nicotínico es esencial para inhibir la síntesis de citocinas mediante la ruta inflamatoria colinérgica. Ejemplos de indicaciones que pueden ser tratadas mediante los compuestos son endotoxemia, choque endotóxico, septicemia, artritis reumatoide, asma, esclerosis múltiple, psoriasis, urticaria, enteropatía inflamatoria, biliopatía inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, íleo posoperatorio, pancreatitis, insuficiencia cardíaca, lesión pulmonar aguda y rechazo de aloinjertos.

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

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

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

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

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

45 A la vista de la utilidad de los compuestos según la fórmula (I), se proporciona un método para tratar o prevenir a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que sufren enfermedades en las que es beneficiosa la modulación del receptor nicotínico $\alpha 7$, tales como esquizofrenia, manía y depresión maniaca, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, déficit de aprendizaje, déficit de conocimiento, déficit de atención, pérdida de memoria, demencia por cuerpos de Lewy, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, traumatismo cerebral, desfase horario, adicción a nicotina y dolor. Dichos métodos comprenden la administración, es decir la administración sistémica o tópica, preferiblemente la administración oral, de una cantidad eficaz de un compuesto según la fórmula (I), una forma estereoquímicamente isómera del mismo, una sal por adición farmacéuticamente aceptable de mismo o un solvato del mismo a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos.

55 Un experto en la especialidad apreciará que una cantidad terapéuticamente eficaz de los PAM de la presente invención es la cantidad suficiente para modular la actividad del receptor nicotínico $\alpha 7$ y que esta cantidad varía, entre otras cosas, dependiendo del tipo de enfermedad, la concentración del compuesto en la formulación terapéutica y la condición del paciente. Generalmente, una cantidad de PAM que se va a administrar como un

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 de conocimiento, déficit de atención, pérdida de memoria, demencia por cuerpos de Lewy, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, traumatismo cerebral, desfase horario, adicción a nicotina y dolor, será determinada caso por caso por un médico responsable.

Generalmente, una dosis adecuada es una que da como resultado una concentración del PAM en la zona de tratamiento en el intervalo de 0,5 nM a 200 μ M, y más habitualmente de 5 nM a 50 μ M. Para obtener estas concentraciones de tratamiento, a un paciente que necesite tratamiento se le administrarán probablemente entre 0,01 mg/kg y 2,50 mg/kg de peso corporal, en particular de 0,1 mg/kg a 0,50 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto según la presente invención, también denominado en la presente el ingrediente activo, que se requiere para alcanzar un efecto terapéutico variará, por supuesto, de caso a caso, variará con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y la condición del receptor y el trastorno o enfermedad particular que se trate. Un método de tratamiento también puede incluir administrar el ingrediente activo en un régimen de entre una y cuatro tomas al día. En estos métodos de tratamiento, los compuestos según la invención se formulan preferiblemente antes de la admisión. Según se describe en la presente posteriormente, se preparan formulaciones farmacéuticas adecuadas mediante procedimientos conocidos usando ingredientes bien conocidos y fácilmente disponibles.

Composiciones farmacéuticas

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 de conocimiento, déficit de atención, pérdida de memoria, demencia por cuerpos de Lewy, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, traumatismo cerebral, desfase horario, adicción a nicotina y dolor. Dichas composiciones comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula (I) y un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Aunque es posible que el ingrediente activo se administre solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica. Según esto, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la presente invención, junto con un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. El excipiente o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no perjudicial para los receptores de la misma.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la especialidad de la farmacia, por ejemplo, usando métodos tales como los descritos en Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18^a ed., Mack Publishing Company, 1990, véase especialmente la Parte 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture). Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto particular, en forma de base o en forma de sal por adición, como el ingrediente activo, se combina en una mezcla íntima con un excipiente farmacéuticamente aceptable, que puede tomar una variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas están deseablemente en una forma de dosificación unitaria adecuada, preferiblemente, para una administración sistémica tal como administración oral, percutánea o parenteral; o una administración tópica tal como a través de inhalación, un aerosol nasal, gotas oculares o a través de una crema, un gel un champú o similares. Por ejemplo, al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear 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 soluciones; o excipientes sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, 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 obviamente se emplean excipientes farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el excipiente comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para ajustar la solubilidad. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el excipiente comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear excipientes líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el excipiente comprende opcionalmente un agente mejorador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinados con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en pequeñas proporciones, aditivos que no provocan ningún efecto perjudicial significativo sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diversos modos, p. ej., como un parche transdérmico, como una pipeta o como una pomada.

Es especialmente ventajoso formular las susodichas composiciones farmacéuticas en forma unitaria de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Una forma unitaria de dosificación, según se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas

como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el excipiente farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas de dosificación son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o revestidos), cápsulas, píldoras, saquitos de polvo, obleas, soluciones o suspensiones inyectable, cucharaditas, cucharadas y similares, y múltiplos segregados de los mismos.

La dosificación y la frecuencia de administración exactas dependen del compuesto de fórmula (I) particular usado, la afección particular que se trate, la gravedad de la afección que se trate, la edad, el peso, el sexo, la extensión del trastorno y la condición física general del paciente particular así como otra medicación que esté tomando el enfermo, como es bien conocido por los expertos en la especialidad. Por otra parte, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz se puede disminuir o incrementar dependiendo de la respuesta del enfermo tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que recete los compuestos de la presente invención.

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

La cantidad de un compuesto de Fórmula (I) que se puede combinar con un material excipiente para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo de la enfermedad tratada, la especie de mamífero y el modo de administración particular. Sin embargo, como una norma general, dosis unitarias adecuadas para los compuestos de la presente invención pueden contener, por ejemplo, preferiblemente, entre 0,1 mg y aproximadamente 1.000 mg del compuesto activo. Una dosis unitaria preferida está entre 1 mg y aproximadamente 500 mg. Una dosis unitaria más preferida está entre 1 mg y aproximadamente 300 mg. Una dosis unitaria aún más preferida está entre 1 mg y aproximadamente 100 mg. Tales dosis unitarias se pueden administrar más de una vez al día, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6 veces al día, pero preferiblemente 1 o 2 veces al día, de modo que la dosificación total para un adulto de 70 kg esté en el intervalo de 0,001 a aproximadamente 15 mg por kg de peso del enfermo por administración. Una dosificación preferida es de 0,01 a aproximadamente 1,5 mg por kg de peso del enfermo por administración, y tal terapia se puede prolongar durante un número de semanas o meses y, en algunos caso, años. Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del individuo que se trate; el momento y la vía de administración; la velocidad de excreción; otros fármacos que se hayan administrado previamente; y la gravedad de la enfermedad particular sometida a terapia, como es bien conocido por los expertos en la especialidad.

Una dosificación típica puede ser un comprimido de 1 mg a aproximadamente 100 mg o de 1 mg a aproximadamente 300 mg tomados una vez al día, o varias veces al día, o una cápsula o comprimido de liberación con el tiempo tomados una vez al día y que contienen un contenido proporcionalmente superior de ingrediente activo. El efecto de liberación con el tiempo se puede obtener mediante materiales en cápsula que se disuelven a diferentes valores de pH, mediante cápsulas que se liberan lentamente mediante presión osmótica o mediante cualesquiera otros métodos de liberación controlada conocidos.

En algunos casos, puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos intervalos, como será evidente para los expertos en la especialidad. Además, se apunta que el profesional sanitario o el médico sabrá cómo y cuándo empezar, interrumpir, ajustar o terminar la terapia junto con la respuesta del paciente individual.

Los presentes compuestos se pueden usar para una administración sistémica tal como administración oral, percutánea o parenteral; o una administración tópica tal como a través de inhalación, un aerosol nasal, gotas oculares o a través de una crema, un gel, un champú o similares. Preferiblemente, los compuestos se administran oralmente. La dosificación y la frecuencia de administración exactas dependen del compuesto particular según la fórmula (I) usado, la afección particular que se trate, la gravedad de la afección que se trate, la edad, el peso, el sexo, la extensión del trastorno y la condición física general del paciente particular así como otra medicación que pueda estar tomando el enfermo, como es bien conocido por los expertos en la especialidad. Por otra parte, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz se puede disminuir o incrementar dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que receta los compuestos de la presente invención.

Los compuestos según la fórmula (I) también se pueden usar en combinación con otros antagonistas del receptor nicotínico $\alpha 7$ convencionales, tales como, por ejemplo, monohidrocloruro de éster 4-bromofenílico de ácido 1,4-diazabicyclo-[3.2.2]nonano-4-carboxílico (SSR180711A); (-)-espiro[1-azabicyclo[2.2.2]octano-3,5'-oxazolidin]-2'-ona; dihidrocloruro de 3-[(2,4-dimetoxi)benciliden]-anabaseína (GTS-21); [hidrocloruro de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-clorobenzamida] PNU-282987; nicotina; vareniclina, MEM3454; AZD-0328; MEM63908; (+)-N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzo[b]furano-2-carboxamida; A-582941; AR-R17779; TC-1698; PHA-709829; tropisetron; WAY-317538; EVP-6124; y TC-5619.

Así, la presente invención también se refiere a la combinación de un compuesto según la fórmula (I) y un agonista del receptor nicotínico $\alpha 7$. Dicha combinación se puede usar como un medicamento. La presente invención también se refiere a un producto que comprende (a) un compuesto según la fórmula (I) y (b) un agonista del receptor

nicotínico α 7, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de enfermedades en las que es beneficiosa la modulación del receptor nicotínico α 7. Los diferentes fármacos se pueden combinar en una sola preparación junto con excipientes farmacéuticamente aceptables.

Parte experimental

- 5 Diversos métodos para preparar los compuestos de esta invención se ilustran en los siguientes Ejemplos. A menos que se apunte otra cosa, todas las materias primas se obtuvieron a partir de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional.

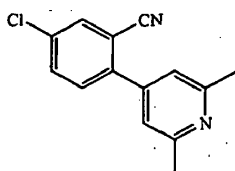
10 Posteriormente o anteriormente en la presente, "min." significa minutos; "MeOH" significa metanol; "EtOH" significa etanol; "Et₂O" significa éter dietílico; "TFA" significa ácido trifluoroacético; "NH₄OAc" significa acetato amónico, "HBTU" significa hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; "DIPEA" significa diisopropiletilamina; "LDA" significa diisopropilamina de litio; "DCM" significa diclorometano; "VCD" significa dicroísmo circular vibratorio.

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

- 15 Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar la presente invención.

A. Preparación de productos intermedios

5-cloro-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-benzonitrilo (Producto intermedio 1)

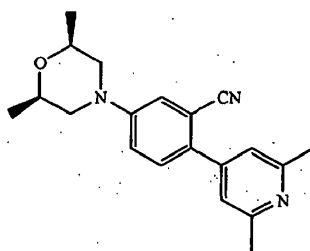


(Producto intermedio 1)

- 20 Una mezcla de 2-bromo-5-clorobenzonitrilo (10,03 g, 46,33 mmol), éster pinacolínico de ácido 2,6-dimetilpiridin-4-borónico ([325142-95-8], 16,20 g, 69,50 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (3,21 g, 2,78 mmol), 1,4-dioxano (50 ml) y carbonato sódico (14,73 g, 139,00 mmol) en agua (50 ml) se agitó y se calentó bajo atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 2 h. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y agua y las capas se separaron. La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de eluyente desde DCM al 100% hasta DCM/MeOH 98/2). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron, dando 8,73 g (77%) del Producto intermedio 1, después de secar durante la noche bajo vacío a 50°C.

25

5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-benzonitrilo (Producto intermedio 2)

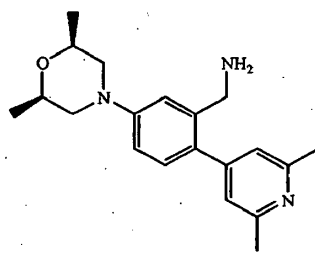


(Producto intermedio 2)

- 30 Una mezcla del Producto intermedio 1 (2,64 g, 10,88 mmol), cis-2,6-dimetilmorfonila (1,35 ml, 10,88 mmol), terc-butóxido sódico (1,57 g, 16,33 mmol) y tolueno seco (15 ml) se introdujo en un tubo de presión y se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. Se añadieron Xantphos [161265-03-8] (378 mg, 0,65 mmol) y Pd₂(dba)₃ (199 mg, 0,22 mmol) y la mezcla se desgasificó adicionalmente durante 5 min. El tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de eluyente desde DCM al 100% hasta DCM/MeOH 99/1), dando 2,69 g del Producto intermedio 2 (77%) como un sólido blanco después de secar en un horno de vacío a 50°C durante la noche.

35

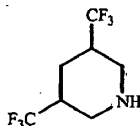
5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-bencenometanamida (Producto intermedio 3)



(Producto intermedio 3)

5 El Producto intermedio 2 (3,26 g, 10,14 mmol) se añadió a una suspensión de níquel Raney (1 g) en una solución de amoníaco 7 N en MeOH (200 ml). La mezcla de reacción se agitó a 14°C bajo una atmósfera de hidrógeno hasta que se absorbieron 2 equivalentes de hidrógeno. EL catalizador se retiró mediante filtración sobre tierra diatomácea. El disolvente se evaporó, dando el Producto intermedio 3 cuantitativamente. El Producto intermedio 3 se usó sin purificación adicional.

3,5-bis(trifluorometil)piperidina (Producto intermedio 4)



(Producto intermedio 4)

10 Se añadieron 3,5-bis(trifluorometil)piridina [20857-47-0] (10 g, 46,49 mmol) y HCl 6 N en isopropanol (7,75 ml, 46,49 mmol) a una suspensión de Pt sobre carbón vegetal al 5% (1 g) en EtOH (150 ml)). La mezcla de reacción se agitó a 25°C bajo una atmósfera de hidrógeno hasta que se absorbieron 3 equivalentes de hidrógeno. El catalizador se retiró mediante filtración sobre tierra diatomácea. El disolvente se evaporó, dando el Producto intermedio 4 cuantitativamente como una mezcla 50:50 de isómeros cis y trans. El Producto intermedio 4 se usó sin purificación adicional.

Tabla 1

Los siguientes productos intermedios se prepararon según los procedimientos usados para el Producto intermedio 3 (partiendo del Producto intermedio 1, a través del Producto intermedio 2):

Producto intermedio	Estructura	Partiendo de
5		Producto intermedio 1 y morfolina
6		Producto intermedio 1 e hidrocloreuro de 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octano [54745-74-3]
7		Producto intermedio 1 y cis-3,5-dimetilpiperidina

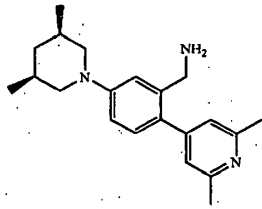
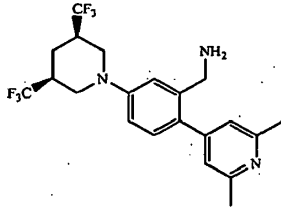
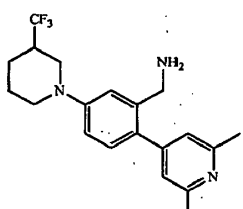
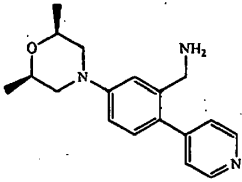
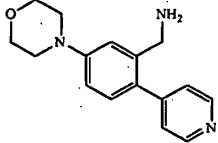
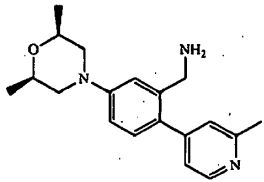
Producto intermedio	Estructura	Partiendo de
		
8		Producto intermedio 1 y 4, con separación de los isómeros cis y trans
9		Producto intermedio 1 y 3-(trifluorometil)-piperidina

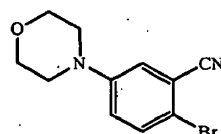
Tabla 2

Los siguientes productos intermedios se prepararon según los procedimientos para el Producto intermedio 3 (partiendo de 2-bromo-5-clorobenzonitrilo) :

Producto intermedio	Estructura	Partiendo de
10		2-Bromo-5-clorobenzonitrilo y ácido piridin-4-borónico ([1692-15-5]) en lugar de éster pinacólico de ácido 2,6-dimetilpiridin-4-borónico
11		2-Bromo-5-clorobenzonitrilo y ácido piridin-4-borónico ([1692-15-5]) en lugar de éster pinacólico de ácido 2,6-dimetilpiridin-4-borónico y con morfolina en lugar de cis-2,6-dimetilmorfonila
12		2-Bromo-5-clorobenzonitrilo y éster pinacólico de ácido 2-metilpiridin-4-borónico ([660867-80-1]) en lugar de éster pinacólico de ácido 2,6-

Producto intermedio	Estructura	Partiendo de
		dimetilpiridin-4-borónico

2-bromo-5-(4-morfolinil)-benzonitrilo (Producto intermedio 10)

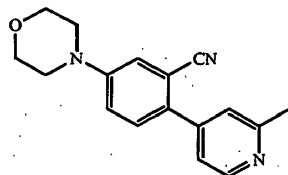


(Producto intermedio 10)

- 5 Una mezcla de 2-bromo-5-fluorobenzonitrilo (10 g, 50 mmol), morfolina (4,37 ml, 50 mmol) y carbonato potásico (6,91 g, 50 mmol) en DMSO (100 ml) se agitó a 100°C durante 48 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml) y se agitó durante 1 h. El precipitado se separó por filtración y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de eluyente desde 50/50 hasta 100/0 DCM/heptano). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron, dando 4,1 g (30%) del Producto intermedio 10, después de secar durante la noche bajo vacío a 50°C.

10

2-(2-metil-4-piridinil)-5-(4-morfolinil)-benzonitrilo (Producto intermedio 11)

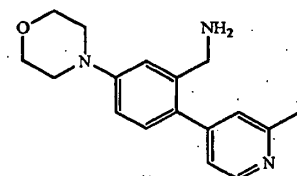


(Producto intermedio 11)

- 15 Una mezcla del Producto intermedio 10 (4,1 g, 15,35 mmol), éster pinacólico de ácido 2-metilpiridin-4-borónico ([660867-80-1], 3,70 g, 16,88 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,88 g, 0,77 mmol), 1,4-dioxano (50 ml) y carbonato sódico (3,58 g, 33,67 mmol) disuelta en agua (20 ml) y EtOH (30 ml) se desgasicó y el recipiente se cerró. La mezcla de reacción se agitó y se calentó bajo una atmósfera de nitrógeno a 120°C durante 2 h. El disolvente se evaporó. El residuo se recogió in DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de eluyente desde DCM al 100% a DCM/MeOH 99/1). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron, dando 3,7 g (86%) del Producto intermedio 11 después de secar durante la noche bajo vacío a 50°C.

20

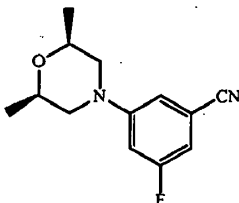
2-(2-metil-4-piridinil)-5-(4-morfolinil)-bencenometanamida (Producto intermedio 12)



(Producto intermedio 12)

- 25 El Producto intermedio 12 se preparó según el procedimiento usado para el Producto intermedio 3, partiendo del Producto intermedio 11 en lugar del Producto intermedio 2.

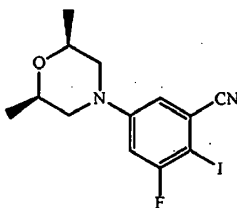
3-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-fluoro-benzonitrilo (Producto intermedio 13)



(Producto intermedio 13)

5 Una mezcla de 3-bromo-5-fluorobenzonitrilo (55,56 g, 277,80 mmol), cis-2,6-dimetilmorfonila (34,40 ml, 277,80 mmol), terc-butóxido sódico (40,05 g, 416,70 mmol) y tolueno seco (300 ml) se introdujo en un tubo de presión y se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. Se añadieron Xantphos [161265-03-8] (9,64 g, 16,67 mmol) y Pd₂(dba)₃ (5,09 g, 5,55 mmol) y la mezcla se desgasificó adicionalmente durante 5 min. El tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de eluyente desde DCM al 100% hasta DCM/MeOH 99/1). Las fracciones deseadas se evaporaron. El residuo se trituró en Et₂O y se filtró, dando 33 g del Producto intermedio 13 (51%) como un sólido blanco después de secar en un horno de vacío a 50°C durante la noche,

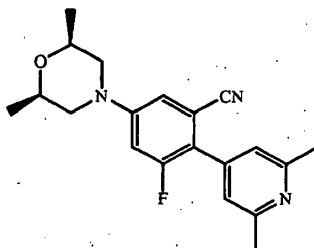
5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-3-fluoro-2-yodo-benzonitrilo (Producto intermedio 14)



(Producto intermedio 14)

15 Una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (18,82 ml, 110,58 mmol) en THF (1 L) se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota n-butil-litio (2,5 M en hexanos, 44,23 ml, 110,58 mmol) mientras se agitó a 0°C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. a 0°C. La solución resultante se enfrió hasta -78°C y se añadió gota a gota a lo largo de 20 min. una solución del Producto intermedio 13 (29,44 g, 100,53 mmol) disuelto en THF (200 ml). La solución amarilla oscura se agitó a -78°C durante 30 min. antes de que se añadiera gota a gota a lo largo de 15 min. una solución de yodo (30,62 g, 120,64 mmol) disuelto en THF (250 ml). La mezcla se agitó durante 30 min. a -78°C antes de dejarse calentar hasta temperatura ambiente. La agitación se continuó durante 1 h. La reacción se desactivó con NH₄Cl acuoso. La mezcla se diluyó con agua y Et₂O y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con Et₂O. La capa orgánica combinada se lavó de nuevo con Na₂S₂O₃ acuoso y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se trituró en DCM caliente y se filtró, dando 31,28 g del Producto intermedio 14 (86%) como un sólido blanco después de secar en un horno de vacío a 50°C durante la noche.

5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluoro-benzonitrilo (Producto intermedio 15)

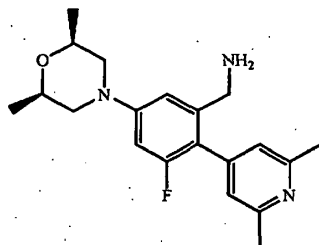


(Producto intermedio 15)

30 Una mezcla del Producto intermedio 14 (12,09 g, 33,57 mmol), éster pinacolínico de ácido 2,6-dimetilpiridin-4-borónico ([325142-95-8], 11,74 g, 50,35 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (2,33 g, 2,01 mmol), 1,4-dioxano (100 ml) y carbonato sódico 1 M (100 ml, 100 mmol) se desgasificó con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó y se calentó bajo una atmósfera de nitrógeno a 140°C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó con MgSO₄, se

filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de eluyente desde DCM al 100% hasta DCM/MeOH 99/1). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron, dando 8,37 g (73%) del Producto intermedio 15, después de secar durante la noche bajo vacío a 50°C.

5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluoro-bencenometanamida (Producto intermedio 13)

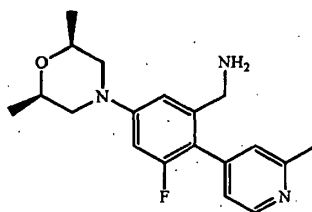


5

(Producto intermedio 16)

El Producto intermedio 16 se preparó según el procedimiento usado para el Producto intermedio 3, partiendo del Producto intermedio 15 en lugar del Producto intermedio 2.

5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-3-fluoro-2-(2-metil-4-piridinil)-bencenometanamida (Producto intermedio 17)

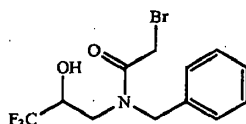


10

(Producto intermedio 17)

El Producto intermedio 17 se preparó según los procedimientos usados para el Producto intermedio 13, partiendo del Producto intermedio 14 y usando éster pinacólico de ácido 2-metilpiridin-4-borónico ([660867-80-1] en lugar de éster pinacólico de ácido 2,6-dimetilpiridin-4-borónico.

15 2-bromo-N-(fenilmetil)-N-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropil)-acetamida (Producto intermedio 18)

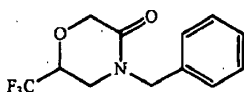


(Producto intermedio 18)

Una solución de 1,1,1-trifluoro-3-bencilaminopropan-2-ol ([178218-36-5], 11,64 g, 53,12 mmol) y trietilamina (7,38 ml, 53,12 mmol) en DCM (150 ml) se enfrió hasta 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota cloruro de bromoacetilo (5,41 ml, 58,43 mmol) disuelto en DCM (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con HCl 1N seguido por hidrogenocarbonato sódico acuoso y salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó, dando 18,07 g del Producto intermedio 18 (cuantitativo) que se usó sin purificación adicional.

20

4-(fenilmetil)-6-(trifluorometil)-3-morfolinina (Producto intermedio 19)



25

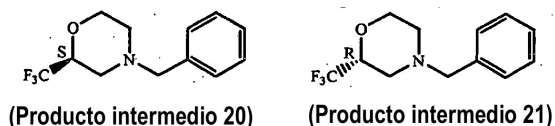
(Producto intermedio 19)

El Producto intermedio 18 (123 g, 361,61 mmol) disuelto en THF seco (500 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 17,35 g, 433,94 mmol) en THF seco (500 ml) enfriada hasta -5°C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La reacción se desactivó mediante la adición cuidadosa de MeOH a 0°C. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en HCl 1 N (100 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con hidrogenocarbonato acuoso y con salmuera antes del secado con MgSO₄, la filtración

30

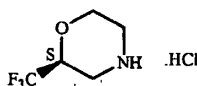
y la evaporación, dando 90 g del Producto intermedio 19 (96%) como un aceite que se usó sin purificación adicional.

4-(fenilmetil)-2-(trifluorometil)-(2S)-morfolina (Producto intermedio 20) y 4-(fenilmetil)-2-(trifluorometil)-(2R)-morfolina (Producto intermedio 21)



- 5 Se añadió gota a gota solución de complejo de borano/THF 1 M ([14044-65-6], 868 ml, 868,96 mmol) a una solución del Producto intermedio 19 (90 g, 347,18 mmol) disuelto en THF seco (850 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 2,5 h a 70°C (hasta que ya no se produjo desprendimiento de gas). A continuación, se añadió gota a gota MeOH (70,32 ml, 1735,92 mmol), seguido por HCl (3 M en agua, 578 ml, 1735,92 mmol) y la mezcla se agitó a 70°C durante otra hora. A continuación, la mezcla de reacción se desactivó con carbonato potásico (239,91 g, 1735,92 mmol) y se disolvió en agua (250 ml). La mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM), dando un aceite transparente que a continuación se separó en sus enantiómeros puros mediante cromatografía en columna sobre Chiralcel OJ 1000Å 20µm (Daicel) (eluyente: heptano/iPrOH 99/1), dando 27 g del Producto intermedio 21 (32%) y 25 g del Producto intermedio 20 (29%), ambos como aceites transparentes. La estereoquímica absoluta de estos dos enantiómeros se determinó mediante VCD.

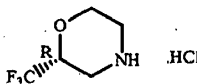
hidrocloruro de 2-(trifluorometil)-(2S)-morfolina (Producto intermedio 22)



(Producto intermedio 22)

- 20 El Producto intermedio 20 (25 g, 101,94 mmol) se añadió a una suspensión de Pd en carbón vegetal al 10% (2 g) en MeOH (150 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25°C bajo una atmósfera de hidrógeno hasta que se absorbió 1 equivalente de hidrógeno. El catalizador se retiró mediante filtración sobre tierra diatomácea. El filtrado se trató con HCl acuoso 5,5 M (18,5 ml, 101,94 mmol). El disolvente se evaporó, dando 18,46 g del Producto intermedio 22 (95%) como un sólido blanco.

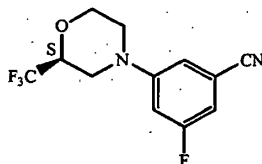
- 25 hidrocloruro de 2-(trifluorometil)-(2R)-morfolina (Producto intermedio 23)



(Producto intermedio 203)

- 30 El Producto intermedio 21 (27 g, 110,09 mmol) se añadió a una suspensión de Pd en carbón vegetal al 10% (2 g) en MeOH (150 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25°C bajo una atmósfera de hidrógeno hasta que se absorbió 1 equivalente de hidrógeno. El catalizador se retiró mediante filtración sobre tierra diatomácea. El filtrado se trató con HCl acuoso 5,5 M (20,0 ml, 110,09 mmol). El disolvente se evaporó, dando 16,4 g del Producto intermedio 23 (78%) como un sólido blanco.

3-fluoro-5-[(2S)-2-(trifluorometil)-4-morfolinil]-benzonitrilo (Producto intermedio 24)

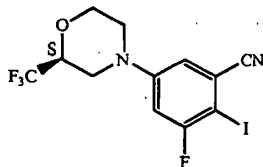


(Producto intermedio 24)

- 35 Una mezcla del Producto intermedio 22 (4,94 g; 25 mmol) y terc-butóxido sódico (6 g, 62,5 mmol) en monoglime (50 ml) se desgasificó durante 15 min. con nitrógeno. Se añadió el catalizador de Nolan ([478980-01-7], 718 mg, 1,25 mmol), seguido por 3-bromo-5-fluorobenzonitrilo (5 g, 25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 48 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua. La mezcla se neutralizó con HCl 1 N y se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo

se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente DCM/heptano 50/50). Las fracciones deseadas se evaporaron y el residuo se cristalizó en iPr_2O /heptano 1/10, dando 3 g del Producto intermedio 24 (44%) después del secado en un horno de vacío a 50°C durante la noche.

2-yodo-3-fluoro-5-[(2S)-2-(trifluorometil)-4-morfolinil]-benzonitrilo (Producto intermedio 25)

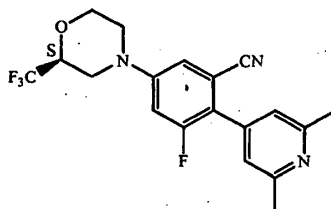


5

(Producto intermedio 25)

El Producto intermedio 25 se preparó según el procedimiento usado para el Producto intermedio 14, partiendo del Producto intermedio 24 en lugar del Producto intermedio 13.

2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluoro-5-[(2S)-2-(trifluorometil)-4-morfolinil]-benzonitrilo (Producto intermedio 26)



10

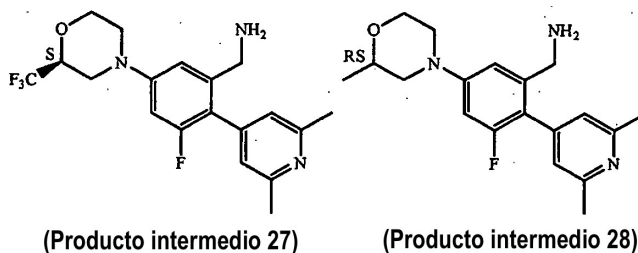
(Producto intermedio 26)

Una mezcla del Producto intermedio 25 (4,03 g, 10,07 mmol), éster pinacólico de ácido 2,6-dimetilpiridin-4-borónico ([325142-95-8], 2,82 g, 12,09 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (582 mg, 0,50 mmol), dimetoxietano (100 ml) y carbonato potásico 2 M (10,07 ml, 20,14 mmol) se desgasificó con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó en un recipiente cerrado y se calentó bajo atmósfera de nitrógeno a 145°C durante 3 h. Después de la evaporación del disolvente, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de eluyente de EtOAc/heptano de 10/90 a 50/50). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron, dando 2,05 g (54%) del Producto intermedio 26, como un sólido blanco después de secar durante la noche bajo vacío a 50°C.

15

20

2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluoro-5-[(2S)-2-(trifluorometil)-4-morfolinil]-bencenometanamida (Producto intermedio 27) y 2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluoro-5-[2-(metil)-4-morfolinil]-bencenometanamida (Producto intermedio 28)



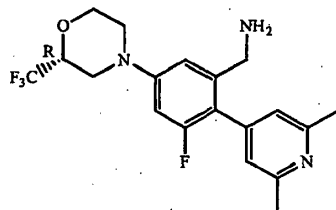
(Producto intermedio 27)

(Producto intermedio 28)

25

Los Productos intermedios 27 y 28 se prepararon según el procedimiento usado para el Producto intermedio 3, partiendo del Producto intermedio 26 en lugar del Producto intermedio 2. El producto intermedio 28 racémico se formó como un producto secundario en esta etapa (relación 27:28 = 64:36). Los dos productos intermedios se usaron como una mezcla para la síntesis de los compuestos finales 64 a 70 y 112 a 118, que se separaron mediante cromatografía.

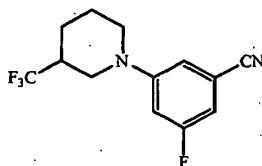
2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluoro-5-[(2R)-2-(trifluorometil)-4-morfolinil]-bencenometanamida (Producto intermedio 29)



(Producto intermedio 29)

5 El Producto intermedio 29 se preparó según los procedimientos usados para el Producto intermedio 27, usando el Producto intermedio 23 en lugar del Producto intermedio 22. El Producto intermedio 28 racémico también se obtuvo como un producto secundario en esta etapa (relación 29:28 = 88:12). Los dos productos intermedios se usaron como una mezcla para la síntesis de los compuestos finales 56 a 59 y 71 a 73 y 112 a 118, que se separaron mediante cromatografía.

3-fluoro-5-[3-(trifluorometil)-1-piperidinil]-benzonitrilo (Producto intermedio 30)

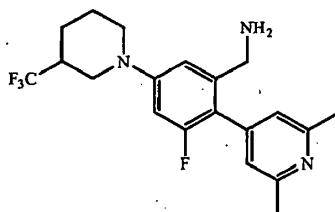


10

(Producto intermedio 30)

15 Una mezcla de 3,5-difluorobenzonitrilo (1,38 g, 9,9 mmol), 3-trifluorometilpiperidina (1,82 g, 11,88 mmol) y diisopropiletamina (2,56, 14,85 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó en un tubo de presión a 150°C durante 72 h. La mezcla de reacción se evaporó, se recogió en agua/DCM y se basificó con K₂CO₃. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo una vez más con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: gradiente heptano/DCM 30/70 a 70/30) como eluyente. Las fracciones deseadas se evaporaron, dando 2,5 g del Producto intermedio 30 (93%) después del secado en un horno de vacío a 50°C durante la noche.

2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-3-fluoro-5-[3-(trifluorometil)-1-piperidinil]-bencenometanamida (Producto intermedio 31)

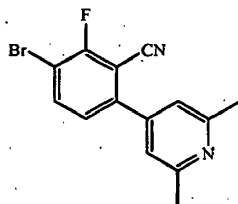


20

(Producto intermedio 31)

El Producto intermedio 31 se preparó según los procedimientos usados para el Producto intermedio 27, partiendo del Producto intermedio 30 en lugar del Producto intermedio 24.

3-bromo-6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluoro-benzonitrilo (Producto intermedio 32)



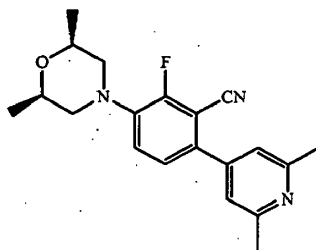
25

(Producto intermedio 32)

Se cargaron 3-bromo-2-fluoro-6-yodobenzonitrilo (10 g, 30,68 mmol), éster pinacolínico de ácido 2,6-dimetilpiridin-4-borónico ([325142-95-8], 7,51 g, 32,22 mmol) y dimetoxietano (400 ml) a un tubo de presión y la mezcla se

desgasificó con nitrógeno. Se añadieron carbonato potásico 2 M (46 ml, 92,05 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (1,77 g, 1,53 mmol) mientras se desgasificó con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó y se calentó bajo atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 17 h. El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con DCM y agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica combinada se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron, dando 5,96 g (63%) del Producto intermedio 32 como un sólido blancuzco después de secar durante la noche bajo vacío a 50°C.

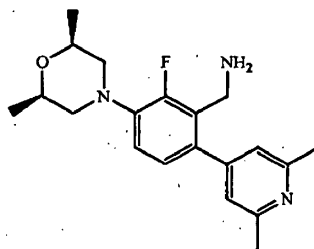
3-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluoro-benzonitrilo (Producto intermedio 33)



(Producto intermedio 33)

Una mezcla de Xantphos [161265-03-8] (265 mg, 0,46 mmol) y Pd₂(dba)₃ (191 mg, 0,21 mmol) en 1,4-dioxano (45 ml) se desgasificó durante 5 min. Se añadieron el Producto intermedio 110 (2,54 g, 8,33 mmol), cis-2,6-dimetilmorfolona (1,24 ml), 9,99 mmol) y carbonato de cesio (5,43 g, 16,66 mmol) y la mezcla se desgasificó adicionalmente con nitrógeno durante 5 min. El tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 1,5 h en un horno de microondas. La mezcla de reacción se vertió en agua. El precipitado se filtró, se enjuagó con agua y se secó bajo vacío. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de eluyente desde DCM al 100% hasta DCM/MeOH 98/2). Las fracciones deseadas se evaporaron, dando 2,4 g del Producto intermedio 33 (85%) como un sólido amarillo después del secado en un horno de vacío a 50°C durante la noche.

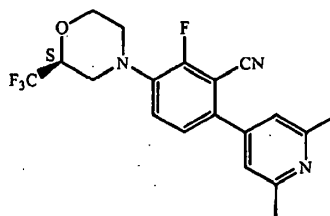
3-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluoro-bencenometanamida (Producto intermedio 34)



(Producto intermedio 34)

El Producto intermedio 34 se preparó según el procedimiento usado para el Producto intermedio 3, partiendo del Producto intermedio 33 en lugar del Producto intermedio 2.

6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluoro-3-[(2S)-2-(trifluorometil)-4-morfolinil]-benzonitrilo (Producto intermedio 35)

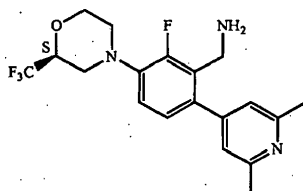


(Producto intermedio 35)

Una mezcla de Xantphos [161265-03-8] (171 mg, 0,29 mmol) y Pd₂(dba)₃ (135 mg, 0,15 mmol) en tolueno seco (30 ml) se desgasificó durante 5 min. Se añadieron el Producto intermedio 22 (1,13 g, 5,90 mmol), el Producto intermedio 32 (1,5 g, 4,91 mmol) y terc-butóxido sódico (1,42 g, 14,75 mmol) y la mezcla se desgasificó adicionalmente con nitrógeno durante 5 min. El tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 1 h. El disolvente se evaporó y el residuo se recogió en DCM y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con

MgSO₄ se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de eluyente desde DCM al 100% hasta DCM/MeOH 97/3). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron, dando 1,2 g (64%) del Producto intermedio 35 como un sólido naranja después de secar durante la noche bajo vacío a 50°C.

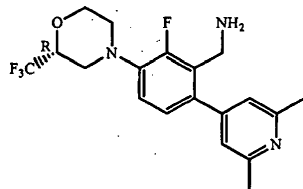
- 5 6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluoro-3-[(2S)-2-(trifluorometil)-4-morfolinil]-bencenometanamida (Producto intermedio 36)



(Producto intermedio 36)

El Producto intermedio 36 se preparó según el procedimiento usado para el Producto intermedio 3, partiendo del Producto intermedio 35 en lugar del Producto intermedio 2.

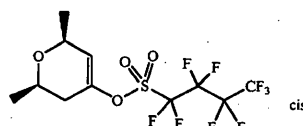
- 10 6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluoro-3-[(2R)-2-(trifluorometil)-4-morfolinil]-bencenometanamida (Producto intermedio 37)



(Producto intermedio 37)

El Producto intermedio 37 se preparó según el procedimiento usado para el Producto intermedio 36, partiendo del Producto intermedio 23 en lugar del Producto intermedio 22.

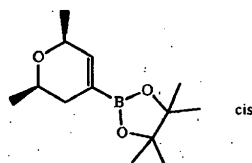
- 15 éster (2R,6S)-2,6-dimetil-3,6-dihidro-2H-pirano-4-ílico de ácido nonafluorobutano-1-sulfónico (Producto intermedio 38)



(Producto intermedio 38)

- 20 Se enfrió LDA (2 M en THF/heptano/etilbenceno, 93,62 ml, 187,25 mmol) hasta -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Una solución de (2R,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-4-pirano ([14505-80-7], 20 g, 156,04 mmol) en THF (400 ml) se añadió gota a gota mientras se agitaba a -78°C. Después de la adición, se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta 0°C y se agitó durante 1 h. La solución se enfrió hasta -78°C de nuevo y a continuación se añadió gota a gota fluoruro de nonafluoro-1-butanosulfonilo ([375-72-4], 36,43 ml, 202,85 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 12 h. La mezcla de reacción se desactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (300 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc (2 x 300 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: gradiente EtOAc/heptano 0/100 a 5/95). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron, dando 48,5 g (76%) del Producto intermedio 38 como un aceite transparente.

- 3,6-dihidro-(2R,6S)-2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-pirano (Producto intermedio 39)



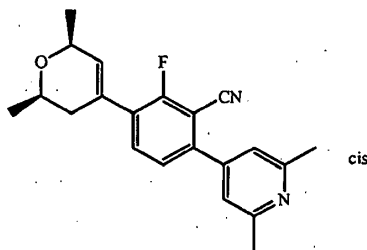
30

(Producto intermedio 39)

Un tubo de presión se cargó con el Producto intermedio 38 (48,5 g, 118,22 mmol), bis(pinacolato)diboro ([73183-34-

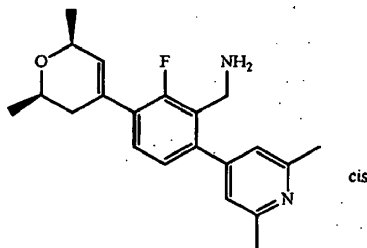
- 3], 36,02 g, 141,86 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno ([12150-46-8], 1,96 g, 3,55 mmol), acetato potásico (11,60 g, 118,22 mmol) y dimetoxietano (944 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno antes de la adición de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio(II) ([72287-26-4], 1,90 g, 2,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró sobre tierra diatomácea y el filtrado se evaporó.
- 5 El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: gradiente EtOAc/heptano 0/100 a 5/95). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron, dando 22,2 g (79%) del Producto intermedio 39 como un aceite ligeramente amarillo.

3-(3,6-dihidro-(2R,6S)-2,6-dimetil-2H-piran-4-il)-6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluoro-benzonitrilo (Producto intermedio 40)



- 10 El Producto intermedio 32 (1,70 g, 5,58 mmol), el Producto intermedio 39 (1,46 g, 6,14 mmol), carbonato potásico 2 M (5,59 ml, 11,17 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (323 mg, 0,28 mmol) y dimetoxietano (117 ml) se cargaron en un tubo de presión y la mezcla se desgasificó con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó y se calentó bajo atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 17 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción hasta la precipitación del producto. El sólido se recristalizó en esta mezcla al añadir una pequeña cantidad de acetonitrilo para disolver el producto en la mezcla caliente. El sólido cristalizado se filtró, dando
- 15 1,53 g (81%) del Producto intermedio 40 como un sólido blancuzco después de secar durante la noche bajo vacío a 50°C.

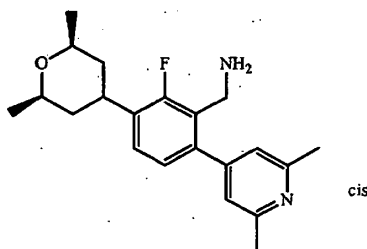
20 3-(3,6-dihidro-(2R,6S)-2,6-dimetil-2H-piran-4-il)-6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluoro-bencenometanamida (Producto intermedio 41)



(Producto intermedio 41)

El Producto intermedio 41 se preparó según el procedimiento usado para el Producto intermedio 3, partiendo del Producto intermedio 40 en lugar del Producto intermedio 2.

25 6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluoro-3-(tetrahydro-(2R,6S)-2,6-dimetil-2H-piran-4-il)-bencenometanamida (Producto intermedio 42)

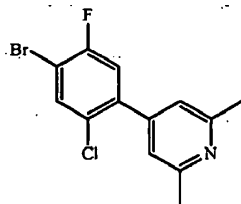


(Producto intermedio 42)

- 30 El Producto intermedio 41 (200 mg, 0,58 mmol) se añadió a una suspensión de Pt en carbón vegetal al 5% (50 mg) en THF (40 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 50°C bajo una atmósfera de hidrógeno hasta que se absorbió 1 equivalente de hidrógeno. El catalizador se retiró mediante filtración sobre tierra diatomácea. El disolvente se evaporó, dando el Producto intermedio 42 cuantitativamente como un aceite

transparente, que se usó sin purificación adicional.

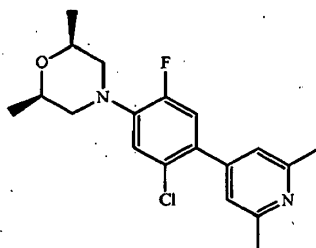
4-(4-bromo-2-cloro-5-fluorofenil)-2,6-dimetil-piridina (Producto intermedio 43)



(Producto intermedio 43)

- 5 Se cargaron 1-bromo-5-cloro-2-fluoro-4-yodo-benceno ([1000572-73-5], 9,7 g, 28,93 mmol), éster pinacólico de ácido 2,6-dimetilpiridin-4-borónico ([325142-95-8], 8,09 g, 34,71 mmol), carbonato potásico 2 M (28,93 ml, 57,85 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (2 g, 1,74 mmol) y dimetoxietano (150 ml) a un tubo de presión y la mezcla se desgasificó con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó y se calentó bajo atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 18 h. El disolvente se evaporó. El residuo se recogió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: gradiente DCM/MeOH 100/0 a 97/3). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron, dando 5,8 g (64%) del Producto intermedio 43.

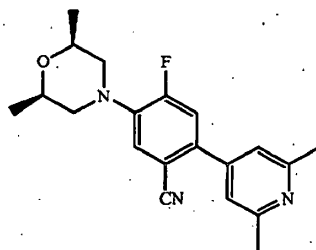
4-[5-cloro-4-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-fluorofenil]-2,6-dimetil-, (2R,6S)-morfolina (Producto intermedio 44)



(Producto intermedio 44)

- 15 Un tubo de presión se cargó con una mezcla del Producto intermedio 43 (5,6 g, 17,8 mmol), cis-2,6-dimetilmorfolona (2,05 g, 17,8 mmol) y terc-butóxido sódico (2,56 g, 26,7 mmol) en tolueno (150 ml). La mezcla se desgasificó durante 5 min. antes de que se añadieran Xantphos [161265-03-8] (618 mg, 1,07 mmol) y Pd₂(dba)₃ (326 mg, 0,35 mmol). La mezcla se desgasificó adicionalmente durante 15 min. El tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 1 h. El disolvente se evaporó. Se añadió agua al residuo y se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de eluyente desde DCM al 100% hasta DCM/MeOH 98/2). Las fracciones deseadas se evaporaron, dando 2,4 g del Producto intermedio 44 (37%) después del secado en un horno de vacío a 50°C durante la noche.

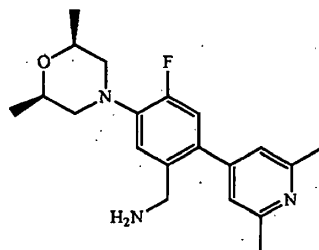
25 5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-fluorobenzonitrilo (Producto intermedio 45)



(Producto intermedio 45)

- 30 Un tubo de presión se cargó con una mezcla del Producto intermedio 44 (1 g, 2,86 mmol), cianuro de cinc (202 mg, 1,72 mmol), trifenilfosfina (75 mg, 0,28 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (165 mg, 0,14 mmol) en acetonitrilo (2 ml). La mezcla se agitó a 170°C en un horno de microondas durante 18 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en RP Vydac® Denali® C18 – 10 μm, 250 g, 5 cm, fase móvil (solución de NH₄Ac al 0,5% en agua + CH₃CN al 10%, CH₃CN). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron. El precipitado se separó por filtración y se lavó con agua, dando 850 mg del Producto intermedio 45 (87%).

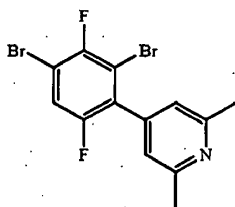
5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-fluoro-bencenometanamida (Producto intermedio 46)



(Producto intermedio 46)

5 El Producto intermedio 46 se preparó según el procedimiento usado para el Producto intermedio 3, partiendo del Producto intermedio 45 en lugar del Producto intermedio 2.

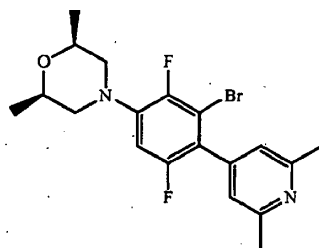
4-(2,4-dibromo-3,6-difluorofenil)-2,6-dimetil-piridina (Producto intermedio 47)



(Producto intermedio 47)

10 Se cargaron a un tubo de presión 1,3-dibromo-2,5-difluoro-4-yodo-benceno ([1000577-89-8], 3,6 g, 9,05 mmol), éster pinacólico de ácido 2,6-dimetilpiridin-4-borónico ([325142-95-8], 2,11 g, 9,05 mmol), carbonato potásico 2 M (9,05 ml, 18,1 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (627 mg, 0,54 mmol) y dimetoxietano (57 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó y se calentó bajo atmósfera de nitrógeno a 130°C durante 18 h. El disolvente se evaporó. El residuo se recogió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron, dando 1,6 g (47%) del Producto intermedio 47.

15 4-[3-bromo-4-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2,5-difluorofenil]-2,6-dimetil-(2R,6S)-morfolina (Producto intermedio 48)

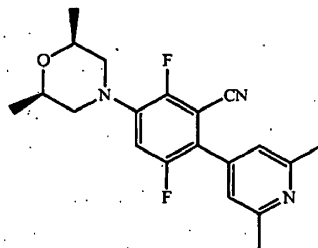


(Producto intermedio 48)

20 Un tubo de presión se cargó con una mezcla del Producto intermedio 47 (800 mg, 2,12 mmol), cis-2,6-dimetilmorfolona (203 mg, 1,77 mmol) y terc-butóxido sódico (255 mg, 2,65 mmol) en tolueno (150 ml). La mezcla se desgasificó durante 5 min. antes de que se añadieran Xantphos [161265-03-8] (61 mg, 0,10 mmol) y Pd₂(dba)₃ (32 mg, 0,03 mmol). La mezcla se desgasificó adicionalmente durante 15 min. El tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 16 h. El disolvente se evaporó. Se añadió agua al residuo y se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM). Las fracciones deseadas se evaporaron. El sólido se recristalizó en heptano, dando 229 mg del Producto intermedio 48 (31%) después del secado en un horno de vacío a 50°C durante la noche.

25

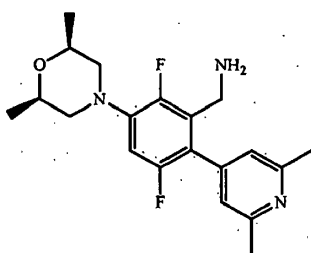
3-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2,5-difluoro-benzonitrilo (Producto intermedio 49)



(Producto intermedio 49)

5 Un tubo de presión se cargó con una mezcla del Producto intermedio 48 (280 mg, 0,68 mmol), cianuro de cinc (48 mg, 0,41 mmol), trifenilfosfina (18 mg, 0,07 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (79 mg, 0,07 mmol) en acetonitrilo (15 ml). La mezcla se agitó a 150°C en un horno de microondas durante 18 h. El disolvente se evaporó y el residuo se recogió en agua y DCM. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron, dando el Producto intermedio 49 cuantitativamente.

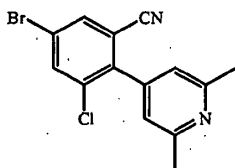
10 3-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-6-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2,5-difluoro-bencenometanamida (Producto intermedio 50)



(Producto intermedio 50)

15 El Producto intermedio 50 se preparó según el procedimiento usado para el Producto intermedio 3, partiendo del Producto intermedio 49 en lugar del Producto intermedio 2.

5-bromo-3-cloro-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-benzonitrilo (Producto intermedio 51)

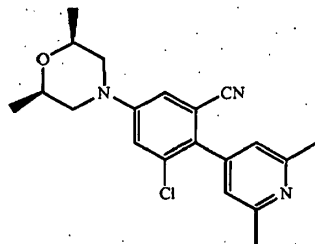


(Producto intermedio 51)

20 Se cargaron a un tubo de presión 5-bromo-3-cloro-2-yodobenzonitrilo ([1000577-40-1], 6,9 g, 20,15 mmol), éster pinacólico de ácido 2,6-dimetilpiridin-4-borónico ([325142-95-8], 5,64 g, 24,18 mmol), carbonato potásico 2 M (20,15 ml, 40,31 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (1,40 g, 1,21 mmol) y dimetoxietano (150 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó y se calentó bajo atmósfera de nitrógeno a 120°C durante 18 h. El disolvente se evaporó. El residuo se recogió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron, dando 2,3 g (35%) del Producto intermedio 51.

25

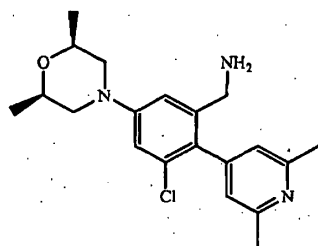
3-cloro-5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-benzonitrilo (Producto intermedio 52)



(Producto intermedio 52)

- 5 Un tubo de presión se cargó con una mezcla del Producto intermedio 51 (2,2 g, 6,84 mmol), cis-2,6-dimetilmorfonila (656 mg, 5,70 mmol) y terc-butóxido sódico (822 mg, 8,55 mmol) en tolueno (100 ml). La mezcla se desgasificó durante 5 min. antes de que se añadieran Xantphos [161265-03-8] (198 mg, 0,34 mmol) y Pd₂(dba)₃ (104 mg, 0,11 mmol). La mezcla se desgasificó adicionalmente durante 15 min. El tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 5 h. El disolvente se evaporó. Se añadió agua al residuo y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM). Las fracciones deseadas se evaporaron, dando 600 mg del Producto intermedio 52 (29%) después del secado en un horno de vacío a 50°C durante la noche.

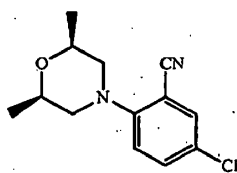
3-cloro-5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)-bencenometanamida (Producto intermedio 53)



(Producto intermedio 53)

- 15 El Producto intermedio 53 se preparó según el procedimiento usado para el Producto intermedio 3, partiendo del Producto intermedio 52 en lugar del Producto intermedio 2.

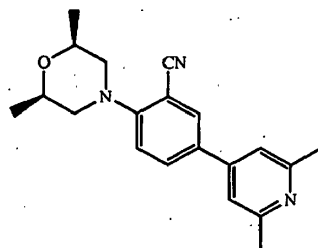
5-cloro-2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-benzonitrilo (Producto intermedio 54)



(Producto intermedio 54)

- 20 Una mezcla de Xantphos [161265-03-8] (294 mg, 0,51 mmol) y Pd₂(dba)₃ (211 mg, 0,23 mmol) en 1,4-dioxano seco (75 ml) se desgasificó durante 5 min. Se añadieron cis-2,6-dimetilmorfonila (1,5 ml, 12,13 mmol), 2-bromo-5-clorobenzonitrilo (2,5 g, 11,55 mmol) y carbonato de cesio (7,52 g, 23,10 mmol) y la mezcla se desgasificó adicionalmente con nitrógeno durante 5 min. El tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a 145°C durante 5 h. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de eluyente DCM/heptanos de 0/100 a 100/0). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron, dando 1,39 g (39%) del Producto intermedio 54 como un aceite amarillo.

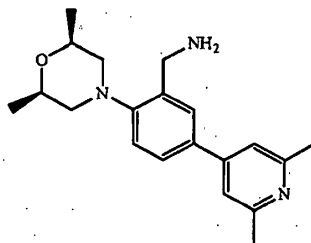
2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-benzonitrilo (Producto intermedio 55)



(Producto intermedio 55)

5 Se cargaron a un tubo de presión el Producto intermedio 54 (550 mg, 2,19 mmol), éster pinacólico de ácido 2,6-dimetilpiridin-4-borónico ([325142-95-8], 767 mg, 3,29 mmol), carbonato sódico (697 mg, 6,58 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (152 mg, 0,13 mmol), agua (5 ml), EtOH (5 ml) y 1,4-dioxano (5 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó y se calentó bajo atmósfera de nitrógeno a 130°C durante 4 h. El disolvente se evaporó. El residuo se recogió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: gradiente DCM/MeOH 100/0 a 99/1). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron. El sólido se recristalizó en EtOAc, dando 485 mg (70%) del Producto intermedio 55, después del secado en un horno de vacío a 50°C durante la noche.

2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-bencenometanamida (Producto intermedio 56)



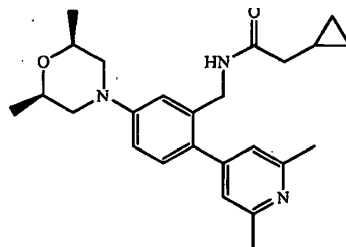
(Producto intermedio 56)

15 El Producto intermedio 56 se preparó según el procedimiento usado para el Producto intermedio 3, partiendo del Producto intermedio 55 en lugar del Producto intermedio 2.

B. Preparación de los Compuestos finales

B1) Ejemplo 1

20 N-[[5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]metil]-ciclopropanoacetamida (Compuesto 1)



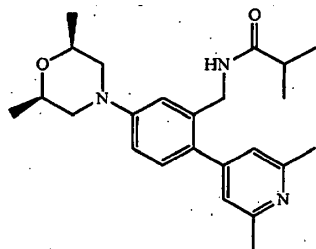
(Compuesto 1)

25 Se añadió HBTU (1,00 g, 2,64 mmol) a temperatura ambiente a una mezcla del Producto intermedio 3 (851 mg, 2,40 mmol), ácido ciclopropilacético (265 mg, 2,64 mmol) y DIPEA (0,91 ml, 5,29 mmol) en 20 ml de diclorometano. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con agua y la capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó sobre una columna de sílice con un gradiente de eluyente desde DCM al 100% hasta DCM/MeOH 98/2. Las fracciones puras deseadas se recogieron y se evaporaron. El producto se trituró en iPr₂O/MeOH (70/30) calientes, se enfrió, se filtró y se secó a vacío a 50°C, dando 485 mg (49%) del Compuesto 1 como un sólido amarillo.

30

B2) Ejemplo 2

N-[[5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]metil]-2-metil-propanamida (Compuesto 2)

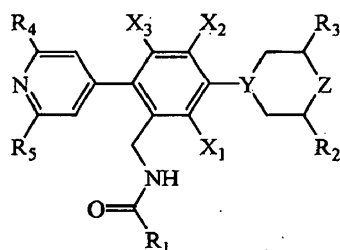


(Compuesto 2)

- 5 Se añadió cloruro de isobutirilo (1,09 g, 10,26 mmol) a una solución del Producto intermedio 3 (3,3 g, 9,33 mmol) y trietilamina (2,58 ml, 18,66 mmol) en DCM (200 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se lavó con agua y carbonato sódico acuoso. La capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de eluyente desde DCM al 100% hasta DCM/MeOH 95/5. Las fracciones puras deseadas se recogieron y se evaporaron. El sólido resultante se recrystalizó en acetonitrilo, dando 3,4 g (92%) del Compuesto 2 como un polvo blanco.

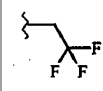
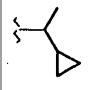
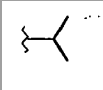
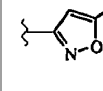
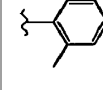
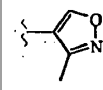

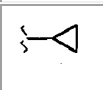
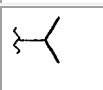

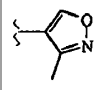
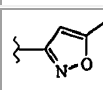
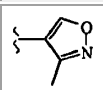
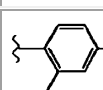
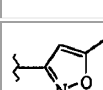
Los compuestos de las Tablas 3 a 5 se prepararon según el Ejemplo 1 o 2.

Tabla 3



Comp. N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	X ₁	X ₂	X ₃	Y	Z	Estereoquímica
1		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	N	O	cis
2		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	N	O	cis
3		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	N	O	cis
4		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	N	O	cis
5		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	N	O	cis
6		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	N	O	cis


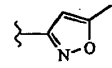
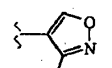
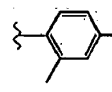
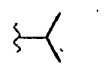
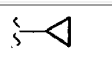
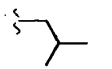
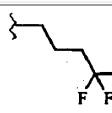

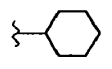
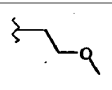
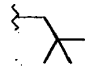
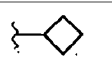
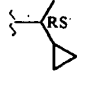
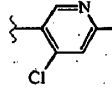
ES 2 563 113 T3

Comp. N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	X ₁	X ₂	X ₃	Y	Z	Estereoquímica
7		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	N	O	cis
8		CH ₃	CH ₃	CH ₃	C	H	H	H	N	O	cis
9		CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	N	O	cis
10		CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	N	O	cis
11		CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	N	O	cis
12		CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	N	O	cis
13		CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	N	O	cis
14		CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	N	O	cis
15		CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	H	N	O	cis
16		CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	H	N	O	cis
17		CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	H	N	O	cis
18		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	N	CH ₂	cis
19		CF ₃	CF ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	N	CH ₂	cis
20		CF ₃	CF ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	N	CH ₂	cis
21		CF ₃	CF ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	N	CH ₂	cis

ES 2 563 113 T3

Comp. N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	X ₁	X ₂	X ₃	Y	Z	Estereoquímica
22		CF ₃	CF ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	N	CH ₂	cis
23		CF ₃	CF ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	N	CH ₂	cis
24		H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	N	O	
25		H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	N	O	
26		H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	N	O	
27		H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	N	O	
28		H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	N	O	
29		H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	N	O	
30		H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	N	O	
31		H	H	CH ₃	H	H	H	H	N	O	
32		CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	N	CH ₂	
33		CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	N	CH ₂	
34		CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	N	CH ₂	
35		CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	N	CH ₂	
36		CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	N	CH ₂	

ES 2 563 113 T3

Comp. N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	X ₁	X ₂	X ₃	Y	Z	Estereoquímica
37		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	F	H	H	N	O	cis
38		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	F	H	H	N	O	cis
39		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	F	H	H	N	O	cis
40		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	F	H	H	N	O	cis
41		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	F	H	H	N	O	cis
42		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	F	H	H	N	O	cis
43		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	F	H	H	N	O	cis
44		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	F	H	H	N	O	cis
45		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	F	H	H	N	O	cis
46		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	F	H	H	N	O	cis
47		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	F	H	H	N	O	cis
48		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	F	H	H	N	O	cis
49		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	F	H	H	N	O	cis
50		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	F	H	H	N	O	cis
51		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	F	H	H	N	O	cis

ES 2 563 113 T3

Comp. N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	X ₁	X ₂	X ₃	Y	Z	Estereoquímica
52		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	F	H	H	N	O	cis
53		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	F	H	H	CH	O	cis
54		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	F	H	H	CH	O	cis
55		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	F	H	H	CH	O	cis
56		CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	F	H	H	N	O	enantiómero R
57		CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	F	H	H	N	O	enantiómero R
58		CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	F	H	H	N	O	enantiómero R
59		CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	F	H	H	N	O	enantiómero R
60		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	F	H	H	CH	O	cis
61		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	F	H	H	CH	O	cis
62		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	F	H	H	CH	O	cis
63		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	F	H	H	CH	O	cis
64		CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	F	H	H	N	O	enantiómero S
65		CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	F	H	H	N	O	enantiómero S
66		CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	F	H	H	N	O	enantiómero S
67		CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	F	H	H	N	O	enantiómero S

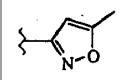


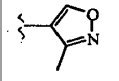


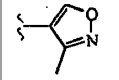




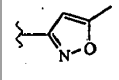
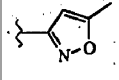



ES 2 563 113 T3

Comp. N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	X ₁	X ₂	X ₃	Y	Z	Estereoquímica
68		CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	F	H	H	N	O	enantiómero S
69		CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	F	H	H	N	O	enantiómero S
70		CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	F	H	H	N	O	enantiómero S
71		CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	F	H	H	N	O	enantiómero R
72		CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	F	H	H	N	O	enantiómero R
73		CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	F	H	H	N	O	enantiómero R
74		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	F	N	O	cis
75		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	F	N	O	cis
76		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	F	N	O	cis
77		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	F	N	O	cis
78		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	F	N	O	cis
79		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	F	N	O	cis
80		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	F	N	O	cis
81		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	F	N	O	cis
82		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	F	N	O	cis
83		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	F	N	O	cis

















ES 2 563 113 T3

Comp. N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	X ₁	X ₂	X ₃	Y	Z	Estereoquímica
84		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	F	N	O	cis
85		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	F	N	O	cis
86		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	F	N	O	cis
87		CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	H	F	N	O	cis
88		CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	H	F	N	O	cis
89		CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	H	F	N	O	cis
90		CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	H	F	N	O	cis
91		CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	H	F	N	O	cis
92		CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	H	F	N	O	cis
93		CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	F	N	CH ₂	
94		CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	F	N	CH ₂	
95		CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	F	N	CH ₂	
96		CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	F	N	CH ₂	
97		CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	F	N	CH ₂	
98		CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	F	N	CH ₂	
99		CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	F	N	O	enantiómero R

ES 2 563 113 T3

Comp. N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	X ₁	X ₂	X ₃	Y	Z	Estereoquímica
100		CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	F	N	O	enantiómero R
101		CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	F	N	O	enantiómero R
102		CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	F	N	O	enantiómero R
103		CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	F	N	O	enantiómero R
104		CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	F	N	O	enantiómero R
105		CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	F	N	O	enantiómero S
106		CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	F	N	O	enantiómero S
107		CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	F	N	O	enantiómero S
108		CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	F	N	O	enantiómero S
109		CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	F	N	O	enantiómero S
110		CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	F	N	O	enantiómero S
111		CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	F	N	O	enantiómero S
112		CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	F	N	O	
113		CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	F	N	O	
114		CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	F	N	O	
115		CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	F	N	O	

ES 2 563 113 T3

Comp. N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	X ₁	X ₂	X ₃	Y	Z	Estereoquímica
116		CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	F	N	O	
117		CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	F	N	O	
118		CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	F	N	O	
119		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	Cl	N	O	cis
120		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	Cl	N	O	cis
121		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	Cl	N	O	cis
122		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	F	H	F	N	O	cis
123		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	F	H	F	N	O	cis
124		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	F	H	F	N	O	cis
125		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	F	H	N	O	cis
126		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	F	H	N	O	cis
127		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	F	H	N	O	cis
128		CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	F	H	N	O	cis
137		H	H	H	H	H	H	H	N	O	
138		H	H	H	H	H	H	H	N	O	
139		H	H	H	H	H	H	H	N	O	

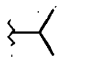
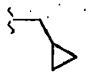
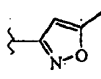
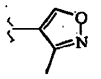
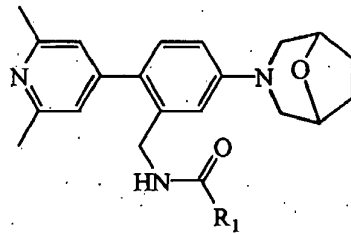
Comp. N°	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	X ₁	X ₂	X ₃	Y	Z	Estereoquímica
140		H	H	CH ₃	H	H	H	H	N	O	
141		H	H	CH ₃	H	H	H	H	N	O	
142		H	H	CH ₃	H	H	H	H	N	O	
143		H	H	CH ₃	H	H	H	H	N	O	

Tabla 4



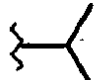

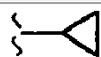
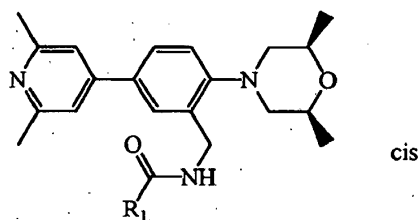
Comp. N°	R ₁
129	
130	
131	

Tabla 5



Comp. N°	R ₁
132	
133	
134	
135	
136	

Parte analítica

- 5 LCMS (Cromatografía de líquidos/Espectrometría de masas, por sus siglas en inglés)

Procedimiento general de LCMS A

La medida de LC se realizó usando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprende una bomba binaria, un organizador de muestras, un calentador de columna (graduado a 55°C), un detector de serie de diodos (DAD) y una columna como la especificada en los respectivos métodos posteriores. El flujo procedente de la columna se derivó a un espectrómetro de MS. El detector del MS se configuró con una fuente de ionización por electropulverización. Los espectros de masas se adquirieron barriendo desde 100 hasta 1.000 en 0,18 segundos usando un tiempo de permanencia de 0,02 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 3,5 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 140°C. Se usó nitrógeno como el gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos MassLynx-Openlynx de Waters-Micromass.

- 15 Procedimiento general de LCMS B

La medida de HPLC se realizó usando un sistema Alliance HT 2790 (Waters) que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un automuestreador, un horno de columna (graduado a 40°C, a menos que se indique otra cosa), un detector de serie de diodos (DAD) y una columna como la especificada en los respectivos métodos posteriores. El flujo procedente de la columna se derivó a un espectrómetro de MS. El detector del MS se configuró con una fuente de ionización por electropulverización. Los espectros de masas se adquirieron barriendo desde 100 hasta 1.000 en 1 segundo usando un tiempo de permanencia de 0,1 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 140°C. Se usó nitrógeno como el gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos MassLynx-Openlynx de Waters-Micromass.

Método de LCMS 1

- 25 Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo UPLC (cromatografía de líquidos de resolución ultraalta, por

5 sus siglas en inglés) en fase inversa en una columna C18 de híbrido de etilsiloxano/sílice unidos por puente (BEH, por sus siglas en inglés) (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: ácido fórmico al 0,1% en H₂O/metanol 95/5; fase móvil B: metanol) para poner en marcha una condición de gradiente de 95% de A y 5% de B a 5% de A y 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 del cono fue 10 V para el modo de ionización positiva y 20 V para el modo de ionización negativa.

Método de LCMS 2

10 Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo UPLC (cromatografía de líquidos de resolución ultraalta) en fase inversa en una columna C18 de híbrido de etilsiloxano/sílice unidos por puente (BEH) (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: acetato amónico 25 mM en H₂O/acetonitrilo 95/5; fase móvil B: acetonitrilo) para poner en marcha una condición de gradiente de 95% de A y 5% de B a 5% de A y 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 del cono fue 30 V para el modo de ionización positiva y 30 V para el modo de ionización negativa.

15 Método de LCMS 3

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

Método de LCMS 4

25 Además del procedimiento general B: Se llevó a cabo HPLC en fase inversa en una columna C18 de MS Xterra (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato amónico 25 mM + 5% de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para poner en marcha una condición de gradiente de 100% de A a 1% de A, 49% de B y 50% de C en 6,5 minutos, a 1% de A, 99% de B en 0,5 minutos y se mantuvieron estas condiciones durante 1 minuto. Se usó un volumen de inyección de 10 µl.

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

30 Puntos de fusión

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

Los resultados de las medidas analíticas se muestran en la tabla 6.

ES 2 563 113 T3

Tabla 6: Datos analíticos – Tiempo de retención (T_R en minutos), pico de (MH)⁺, método de LCMS y puntos de fusión (“p. f.” se define como punto de fusión, “-“ significa sin valor).

Comp. N°	T_R	(MH) ⁺	Método de LCMS	p. f. (°C)	Comp. N°	T_R	(MH) ⁺	Método de LCMS	p. f. (°C)
1	0,93	408	1	-	33	1,22	500	2	163,71
2	0,93	396	2	196,03	34	1,17	473	2	132,42
3	1,02	435	2	-	35	1,13	446	2	142,23
4	0,96	435	2	-	36	1,12	434	2	-
5	1,09	462	2	-	37	1,01	426	2	224,74
6	0,80	394	1	-	38	1,06	453	2	173,13
7	0,84	436	1	-	39	1,00	453	2	159,38
8	1,05	440	2	208,94	40	1,12	480	2	224,92
9	5,13	382	4	159,61	41	1,00	414	2	247,07
10	5,42	421	3	174,99	42	5,34	412	3	280,34
11	5,68	448	3	169,70	43	5,66	428	3	206,87
12	5,16	421	3	-	44	1,07	482	2	199,64
13	5,24	394	3	172,14	45	1,07	440	2	192,86
14	5,01	380	3	166,21	46	1,12	454	2	231,72
15	0,87	368	2	189,97	47	0,91	430	2	195,20
16	0,88	380	2	222,44	48	1,10	442	2	214,09
17	0,87	407	2	-	49	1,01	426	2	259,39
18	1,30	433	2	171,14	50	1,05	440	2	211,48
19	1,18	541	2	-	51	1,08	517	2	233,47
20	1,28	568	2	-	52	1,17	500	2	-
21	1,23	541	2	218,48	53	1,06	425	2	156,74
22	1,19	514	2	162,13	54	1,02	411	2	225,57
23	1,20	502	2	170,61	55	1,10	427	2	185,08
24	0,81	380	2	-	56	1,05	454	2	217,88
25	0,86	407	2	-	57	1,09	493	2	172,11
26	0,80	407	2	-	58	1,05	493	2	232,66
27	0,94	434	2	-	59	1,05	466	2	-
28	0,83	408	2	-	60	1,11	439	2	167,75
29	0,80	368	2	-	61	1,05	413	2	209,37
30	0,77	366	2	-	62	1,12	452	2	165,24
31	5,11	420	3	157,07	63	1,05	452	2	-
32	1,12	473	2	-	64	1,05	466	2	191,66

ES 2 563 113 T3

Comp. N°	T _R	(MH) ⁺	Método de LCMS	p. f. (°C)	Comp. N°	T _R	(MH) ⁺	Método de LCMS	p. f. (°C)
65	1,05	454	2	215,85	98	1,12	491	2	-
66	1,06	493	2	231,51	99	1,04	454	2	200,74
67	1,09	493	2	170,67	100	1,08	493	2	183,50
68	1,08	468	2	222,95	101	1,08	468	2	185,20
69	1,02	452	2	256,62	102	1,01	452	2	221,01
70	1,10	480	2	220,86	103	1,03	493	2	219,09
71	1,11	480	2	223,44	104	1,04	466	2	184,64
72	1,09	468	2	225,23	105	1,10	480	2	-
73	1,03	452	2	253,73	106	1,04	493	2	218,57
74	1,00	426	2	-	107	1,04	454	2	202,05
75	1,05	453	2	-	108	1,05	466	2	187,33
76	0,99	453	2	-	109	1,2	452	2	222,86
77	1,02	454	2	-	110	1,08	468	2	184,77
78	0,98	414	2	233,87	111	1,08	493	2	180,90
79	0,96	421	2	221,05	112	0,98	439	2	-
80	0,96	440	1	-	113	0,93	400	2	160,79
81	0,94	468	1	-	114	0,94	412	2	165,89
82	0,95	484	1	-	115	0,90	398	2	231,96
83	0,94	428	1	-	116	0,98	414	2	-
84	1,00	442	1	-	117	-	-	-	-
85	0,88	426	1	-	118	1,00	426	2	182,04
86	0,89	456	2	-	119	0,97	443	1	-
87	0,94	412	2	-	120	1,02	469	1	-
88	0,91	398	2	-	121	1,06	430	1	-
89	0,94	400	2	-	122	0,99	430	2	279,07
90	0,99	439	2	-	123	1,07	471	2	167,32
91	0,93	439	2	-	124	1,03	444	2	238,09
92	0,99	414	2	-	125	1,04	426	2	175,07
93	1,19	478	2	161,17	126	1,00	412	2	204,99
94	1,19	491	2	196,08	127	1,09	453	2	188,59
95	1,15	464	2	-	128	1,03	414	2	204,22
96	1,13	452	2	-	129	5,14	394	3	184,88
97	1,10	450	2	-	130	5,22	406	3	200,96

Comp. N°	T _R	(MH) ⁺	Método de LCMS	p. f. (°C)	Comp. N°	T _R	(MH) ⁺	Método de LCMS	p. f. (°C)
131	5,06	392	3	191,40	138	0,73	379	2	146,24
132	-	-	-	-	139	0,74	352	2	-
133	1,07	435	2	-	140	4,49	354	3	145,98
134	0,98	396	2	167,18	142	4,62	366	3	186,15
135	1,11	462	2	-	142	4,78	393	3	183,63
136	0,99	435	2	178,84	143	4,55	393	3	107,39
137	0,72	340	2	139,76					

Rotación óptica (OR, por sus siglas en inglés)

5 La rotación óptica se midió usando un polarímetro Perkin Elmer 341. $[\alpha]_D^{20}$ indica la rotación óptica medida con luz a la longitud de onda (λ) de 589 nm, a una temperatura de 20°C, en MeOH. La trayectoria de la celda es 1 dm. Después del valor real, se menciona la concentración que se usó para medir la rotación óptica.

NMR (resonancia magnética nuclear, por sus siglas en inglés)

10 Para un número de compuestos, los espectros de ¹H NMR se registraron en un espectrómetro Bruker DPX-360, en uno Bruker DPX-400 o en uno Bruker Avance 600 con secuencias pulsátiles estándar, que funcionaban a 360 MHz, 400 MHz y 600 MHz, respectivamente, usando cloroformo-*d* (cloroformo deuterado, CDCl₃) o DMSO-*d*₆ (DMSO, dimetil-*d*₆-sulfóxido deuterado) como disolventes. Los desplazamientos químicos (δ) se presentan en partes por millón (ppm) con relación al tetrametilsilano (TMS), que se usó como patrón interno.

15 Compuesto 1: ¹H NMR (360 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 0,12 (m, J=4,8, 4,8, 4,8 Hz, 2 H) 0,48 - 0,58 (m, 2 H) 0,73 - 0,90 (m, 1 H) 1,28 (d, J=6,6 Hz, 6 H) 2,11 (d, J=7,3 Hz, 2 H) 2,41 - 2,51 (m, 2 H) 2,56 (s, 6 H) 3,51 (m, J=12,4 Hz, 2 H) 3,74 - 3,87 (m, 2 H) 4,46 (d, J=5,5 Hz, 2 H) 5,93 (t, J=5,3 Hz, 1 H) 6,88 (dd, J=8,4, 2,6 Hz, 1 H) 6,92 (s, 2 H) 6,95 (d, J=2,2 Hz, 1 H) 7,14 (d, J=8,8 Hz, 1 H)

Compuesto 2 : ¹H NMR (360 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,10 (d, J=7,0 Hz, 6 H) 1,28 (d, J=6,6 Hz, 6 H) 2,29 (spt, J=6,9 Hz, 1 H) 2,45 (dd, J=11,9, 10,8 Hz, 2 H) 2:55 (s, 6 H) 3,50 (dd, J=12,6, 2,0 Hz, 2 H) 3,71 - 3,89 (m, 2 H) 4,41 (d, J=5,5 Hz, 2 H) 5,45 (t, J=4,9 Hz, 1 H) 6,81 - 6,94 (m, 4 H) 7,14 (d, J=8,4 Hz, 1 H)

20 Compuesto 9 : ¹H NMR (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,98 (d, J=6,6 Hz, 6 H) 1,16 (d, J=6,2 Hz, 6 H) 2,22 - 2,33 (m, 2 H) 2,39 (spt, J=7,0 Hz, 1 H) 2,48 (s, 3 H) 3,56 - 3,64 (m, 2 H) 3,64 - 3,76 (m, 2 H) 4,18 (d, J=5,5 Hz, 2 H) 6,87 - 6,99 (m, 2 H) 7,09 - 7,17 (m, 2 H) 7,20 (s, 1 H) 8,16 (t, J=5,5 Hz, 1 H) 8,42 (d, J=5,1 Hz, 1 H)

Compuesto 37 : ¹H NMR (360 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 0,13 (m, J=4,9, 4,9, 4,9 Hz, 2 H) 0,50 - 0,61 (m, 2 H) 0,76 - 0,97 (m, 1 H) 1,25 (d, J=6,2 Hz, 6 H) 2,09 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 2,50 (t, J=11,0 Hz, 2 H) 2,57 (s, 6 H) 3,31 (d, J=11,0 Hz, 2 H) 3,81 - 3,97 (m, 2 H) 4,48 (d, J=4,0 Hz, 2 H) 6,04 (t, J=4,0 Hz, 1 H) 6,88 - 7,03 (m, 4 H)

25 Compuesto 59 : ¹H NMR (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,02 - 0,14 (m, 2 H) 0,33 - 0:47 (m, 2 H) 0,83 - 1,03 (m, 1 H) 1,97 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 2,44 (s, 6 H) 2,82 - 3,02 (m, 2 H) 3,29 (d, J=12,1 Hz, 1 H) 3,47 (d, J=11,3 Hz, 1 H) 3,84 (td, J=11,1, 2,0 Hz, 1 H) 4,02 - 4,20 (m, 3 H) 4,33 - 4:50 (m, 1 H) 7,01 (s, 2 H) 7,09 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,17 (t, J=8,6 Hz, 1 H) 8,01 (t, J=4,4 Hz, 1 H)

30 Compuesto 74 : ¹H NMR (360 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 0,08 - 0,18 (m, 2 H) 0,47 - 0,61 (m, 2 H) 0,72 - 0,91 (m, 1 H) 1,28 (d, J=6,2 Hz, 6 H) 2,10 (d, J=7,3 Hz, 2 H) 2,47 (t, J=11,2 Hz, 2 H) 2,56 (s, 6 H) 3,41 - 3,54 (m, 2 H) 3,67 - 3,87 (m, 2 H) 4,32 (d, J=5,9 Hz, 2 H) 5,90 (t, J=5,7 Hz, 1 H) 6,58 (dd, J=12,8, 2,2 Hz, 1 H) 6,75 (d, J=2,6 Hz, 1 H) 6,90 (s, 2 H)

35 Compuesto 75 : ¹H NMR (360 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,27 (d, J=6,2 Hz, 6 H) 2,46 (m, J=11,3, 11,3 Hz, 5 H) 2,54 (s, 6 H) 3,47 (dd, J=12,1, 1,8 Hz, 2 H) 3,70 - 3,85 (m, 2 H) 4,40 (d, J=5,9 Hz, 2 H) 6,36 - 6,43 (m, 1 H) 6,59 (dd, J=12,6, 2,4 Hz, 1 H) 6,72 - 6,83 (m, 2 H) 6,89 (s, 2 H)

Compuesto 78 : ¹H NMR (360 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,10 (d, J=7,0 Hz, 6 H) 1,27 (d, J=6,2 Hz, 6 H) 2,28 (spt, J=7,1 Hz, 1 H) 2,39 - 2,51 (m, 2 H) 2,56 (s, 6 H) 3,47 (dd, J=12,1, 1,8 Hz, 2 H) 3,69 - 3,86 (m, 2 H) 4,27 (d, J=5,9 Hz, 2 H) 5,43 (t, J=4,6 Hz, 1 H) 6,57 (dd, J=12,6, 2,4 Hz, 1 H) 6,70 (d, J=2,2 Hz, 1 H) 6,88 (s, 2 H)

Compuesto 104 : ¹H NMR (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,08 - 0,16 (m, 2 H) 0,35 - 0,47 (m, 2 H) 0,86 - 1,00 (m, 1 H)

1,98 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 2,45 (s, 6 H) 2,73 - 2,91 (m, 2 H) 3,65 (d, J=12,4 Hz, 1 H) 3,71 - 3,85 (m, 2 H) 4,04 (d, J=5,9 Hz, 2 H) 4,07 - 4,15 (m, 1 H) 4,29 - 4,45 (m, 1 H) 6,84 (d, J=1,8 Hz, 1 H) 6,93 (dd, J=13,2, 2,2 Hz, 1 H) 6,97 (s, 2 H) 8,13 (t, J=5,7 Hz, 1 H)

D. Ejemplos farmacológicos

5 Ejemplo D.1 : Captación de imágenes de flujo de Ca^{2+} (FDSS) (protocolo B)

Materiales

a) Tampón de ensayo

10 Solución salina tamponada de Hanks (HBSS, por sus siglas en inglés, Invitrogen, Bélgica), complementada con HEPES 10 mM (Invitrogen, Bélgica), CaCl_2 hasta una concentración final de 5 mM, albúmina de suero bovino al 0,1% (Sigma-Aldrich NV, Bélgica).

b) Colorante sensible al calcio - Fluo-4AM

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

15 c) Placas de 384 pocillos

Placas de 384 pocillos de fondo transparente de paredes negras revestidas con poli-D-lisina, revestidas previamente con PDL (Coming, Incorporated, EE. UU. de A.)

d) Medida del flujo de calcio

20 Se usó un sistema de cribado de fármacos funcional (FDSS, por sus siglas en inglés, Hamamatsu) para medir señales intracelulares de flujo de calcio libre.

Método

Se hicieron crecer monocapas de células que expresan α 7-wt nAChR humano en placas de 384 pocillos de fondo transparente de paredes negras revestidas con PDL durante 24 horas antes de cargar con indicador de calcio fluorescente, fluo-4AM, durante hasta 120 minutos.

25 La actividad del PAM se detectó en tiempo real al aplicar los compuestos que se van a probar a las células cargadas junto con un agonista del receptor nicotínico α 7 durante una verificación constante de la fluorescencia celular en un FDSS. Se consideró que los compuestos que daban respuestas fluorescentes máximas mayores que la respuesta debida al agonista solo eran PAM de nAChR α 7. El agonista del receptor nicotínico α 7 era colina, aplicada a una concentración submáxima de 100 μM . En un entorno adicional de la presente invención, los compuestos se aplicaron antes que el agonista del receptor nicotínico α 7, en particular 10 minutos antes que el agonista.

30 Se calculó una respuesta de control a colina en cada placa a partir de la diferencia en el pico de fluorescencia en pocillos que recibían bien colina o bien tampón de ensayo solo. Los compuestos de la presente invención se probaron en un intervalo de concentración de 0,01 μM a 30 μM . Se consideró que los compuestos tenían una actividad interesante cuando potenciaban la señal de colina al menos con 200% cuando se probaron a una concentración de 30 μM (la eficacia de colina 100 μM se definió como 100% en ausencia de un PAM). Se determinó una EC_{50} (o pEC_{50}) como una concentración que se relacionaba con la mitad del efecto máximo, cuando se obtenía una curva sigmoidea clara con meseta superior. La EC_{50} (o pEC_{50}) se definió como inferior a la concentración máxima en el caso de que la actividad del compuesto no alcanzara una meseta superior a la concentración máxima (indicado en la tabla 7 como "< 5")

40 Los compuestos también tienen un efecto potenciador sobre la respuesta a colina cuando se miden mediante electrofisiología de pinzamiento zonal ("patch clamp") de células enteras en células GH4C1 que sobreexpresan establemente el receptor α 7 natural humano.

Ejemplo D.2: Registro de la corriente por pinzamiento zonal

45 El registro por pinzamiento zonal de células de mamífero ha proporcionado un medio potente para evaluar la función de proteínas unidas a la membrana que se piensa que son subunidades de canales iónicos regulados por ligando. La activación de tales proteínas por ligandos endógenos o exógenos provoca la apertura de un poro asociado con el receptor a través del cual los iones fluyen descendentemente por su gradiente electroquímico. En el caso de la línea celular recombinante GH4C1 que expresa α 7-wt nAChR humano, la permeabilidad preferente al calcio de este receptor significa que el calcio fluye hacia la célula con la activación por ACh, colina y otros ligandos nicotínicos dando lugar a una corriente de calcio. Puesto que este receptor se desensibiliza rápidamente en presencia de

50 agonista, es importante que se use un sistema de aplicación que sea capaz de un cambio muy rápido de soluciones

(< 100 ms) para evitar la desensibilización parcial o total de respuestas del receptor coincidentes con el momento de la aplicación del agonista. Por consiguiente, una segunda técnica conveniente para evaluar el aumento de la eficacia nicotínica es un registro de pinzamiento zonal procedente de células GH4C1 que expresan α 7-wt nAChR humano acoplado con un sistema de aplicación rápida.

5 Materiales

a) Tampones de ensayo

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

10 b) El registro por pinzamiento zonal se llevó a cabo usando un amplificador de pinzamiento zonal (Multiclamp 700A, Axon Instruments, CA, EE. UU. de A.). Células GH4C1 que expresan α 7-wt nAChR humano se sometieron a pinzamiento zonal en la configuración de células enteras (Hamill et al, 1981) con un electrodo de vidrio de borosilicato de una resistencia en la punta de 1,5-3 M Ω cuando se llenaba con la solución de registro interna. Los registros se realizaron sobre células con una resistencia de la membrana >500 M Ω y más preferiblemente 1G Ω y una resistencia en serie <15 M Ω con al menos 60% de compensación de la resistencia en serie. El potencial de membrana se fijó a -70 mV.

c) Agonistas

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

d) Aplicación de los compuestos

20 Se usó un sistema microhidráulico Dynflow DF-16 de 16 canales (Celletricon, Suecia) para el cambio rápido de soluciones (tiempo de resolución del cambio <100 ms) para aplicar compuestos de control, agonistas y PAM compuestos a células GH4C1 que expresan α 7-wt nAChR humano.

Método

25 Células GH4C1 que expresan α 7-wt nAChR humano se prepararon en solución de registro externa en la cámara de perfusión Dynaflo y se dejó que sedimentaran durante hasta 20 minutos. Células individuales se sometieron a pinzamiento zonal y se elevaron suavemente del fondo de la cámara con la pipeta de pinzamiento zonal hacia una corriente de perfusión que fluye continuamente (12 μ l/min) de solución de registro externa. La actividad del PAM se detectó en tiempo real al preaplicar los compuestos a las células cargadas seguido por un agonista del receptor nicotínico α 7 durante la verificación constante de la corriente de la membrana celular. Se consideró que los compuestos que dan respuestas de corriente mayores que la respuesta debida al agonista solo eran PAM de nAChR α 7. El receptor nicotínico α 7 se activó mediante un agonista nicotínico no selectivo, colina aplicada a una concentración submáxima de 1 mM. En un entorno adicional de la presente invención, los compuestos se aplicaron antes que el agonista del receptor nicotínico α 7, 30 segundos antes que el agonista o 5 segundos antes que el agonista. Una respuesta de control se calculó a partir del área bajo la curva de la corriente provocada en cada célula a la aplicación de colina submáxima 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. Los incrementos en la eficacia del agonista provocados por un modulador alostérico positivo se calcularon como porcentaje de potenciación del "área bajo la curva" (AUC, por sus siglas en inglés) de la respuesta del agonista. Una potenciación mayor que la AUC de control provocada por los compuestos de la invención indica que se espera que tengan una actividad terapéutica útil. Los valores de EC₅₀ (potencia), efecto máximo (% de eficacia) y las pendientes de Hill se estimaron al ajustar los datos a la ecuación logística usando GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA).

Tabla 7: Potencia (pEC₅₀) y % de eficacia para un número de compuestos.

45 Los valores de pEC₅₀ y % de eficacia son los del ensayo de Ca²⁺ que se describe en D.1. El tipo de PAM se obtiene a partir del registro de corriente de pinzamiento zonal que se describe anteriormente en la presente ("-" significa sin valor)

Comp. N°	pEC50	% Eficacia	Tipo de PAM	Comp. N°	pEC50	% Eficacia	Tipo de PAM
1	7,39	1.421	3	5	8,03	1.038	-
2	7,43	816,7	2	6	6,92	1.133	2
3	6,34	2.269	1	7	-	287,4	-
4	7,34	1.094	2	8	7,62	353	2

ES 2 563 113 T3

Comp. N°	pEC50	% Eficacia	Tipo de PAM	Comp. N°	pEC50	% Eficacia	Tipo de PAM
9	6,62	1.016	2	43	6,92	1482	-
10	5,91	1.842	-	44	6,5	1.947	3
11	8,03	912	-	45	6,86	1.989	3
12	6,78	562,5	2	46	7,04	2.144	3
13	6,55	915	2	47	-	1.246	-
14	6,23	1.970	2	48	7,62	1.408	3
15	5,96	1.006	1	50	6,32	1.683	3
16	-	2.272	-	51	6,83	1.161	3
17	5,78	681	-	52	6,32	1.133	0
18	6,54	135,5	0	53	6,34	1.607	1
19	7,3	266	-	54	5,8	1.254	-
20	7,96	465,5	-	55	6,64	890	-
21	6,9	541	0	56	6,81	2.312	2
22	7,79	457,5	2	57	6,63	2.008	0
23	7,8	321,5	2	58	6,57	1.898	2
24	5,75	465,5	2	59	7,08	2.197	2
25	5,21	654	-	60	6,75	1.959	1
26	6,34	202,3	-	61	6,06	1.346	1
27	7,24	419	3	62	6,15	1.372	0
28	-	111,3	-	63	5,97	1.542	-
29	6,09	256	2	64	6,51	1.436	2
30		260,5	-	65	6,24	1.100	2
31	6,32	576,5	-	66	6,4	649	2
32	-	72,41	-	67	6,46	1.259	0
33	6,61	278,3	-	68	6,88	1.597	2
34	6,27	405	-	69	6,11	1.094	2
35	7,58	389,4	-	70	6,94	1.696	2
36	-	131,4	-	71	7,49	2.033	-
37	6,53	1.656	2	72	7,83	1.719	-
38	6,01	1.423	2	73	6,13	877,5	2
39	6,08	1.085	4	74	7,95	508	2
40	7,38	1.581	-	75	6,68	1.677	2
41	6,24	1.785	2	76	~7,42	571,5	3
42	5,93	1.230	2	77	-	136,5	-

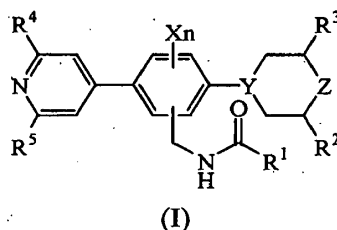
ES 2 563 113 T3

Comp. N°	pEC50	% Eficacia	Tipo de PAM
78	7,66	707	2
79	7,76	380,7	2
80	8,21	1.396	3
81	8,27	1.363	3
82	7	1.645	2
83	8,15	906	3
84	8,03	685,7	3
85	8,21	953,5	3
86	6,83	2.406	3
87	7,1	1.079	-
88	6,68	867,5	2
89	7,14	1.839	2
90	6,28	2.745	-
91	7,21	1.2437	2
92	7,9	1.121	-
93	7,44	736,3	-
94	6,71	427,5	-
95	7,56	427	-
96	-	147,9	-
97	7,71	330	-
98	-	118,8	-
99	8,01	292	3
100	6,81	1.127	2
101	>8	1.140	-
102	7,48	962	3
103	7,78	796	3
104	8,04	1.124	3
105	7,77	559	3
105	7,44	159	2
107	7,51	265,5	2
108	7,73	431,5	2
109	7,09	258	3
110	8,3	384	3

Comp. N°	pEC50	% Eficacia	Tipo de PAM
111	6,48	550	1
112	5,97	443	2
113	7,05	284	2
114	6,8	415	3
115	6,28	3231,5	2
116	7,68	374,5	3
118	7,63	485	3
119	7,54	623,7	2
120	6,18	1.537	1
121	7,42	435	2
122	6,23	1.084	-
123	6,2	1.701	0
124	6,46	1.724	2
125	6,58	451	2
126	6,24	351,5	2
127	6,26	554,5	1
128	6,53	329	2
129	6,14	296	-
130	-	95,51	-
131	6,2	269	2
132	7,22	1.574	4
133	7,3	1.800	0
134	7,04	1.699	3
135	7,85	1.649	-
136	6,89	1.600	3
137	-	527,8	0
138	-	385,6	-
139	5,5	367	-
140	-	495,5	-
141	-	591,6	-
142	-	545	-
143	5,06	130	-

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (I)



o un estereoisómero del mismo, en donde

5 n es 0, 1 o 2;

X es fluoro o cloro;

Y es N o CH;

Z es O o CH₂;

10 R¹ es alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes halógeno; cicloalquilo C₃₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo(C₁₋₆); (alquilo(C₁₋₆))-alquilo(C₁₋₆); (trihalo-alquilo(C₁₋₄))-alquilo(C₁₋₆); tetrahydrofurilo; tetrahidropiraniilo; fenilo; o fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, alquilo C₁₋₆ y alquilo(C₁₋₄); o un radical heterocíclico aromático monocíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, opcionalmente sustituido con 1, 2 o cuando sea posible con 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo C₃₋₆ y trifluorometilo;

15 R² y R³ son independientemente H, alquilo C₁₋₄ o trifluorometilo;

o R² y R³ se toman juntos para formar 1,2-etanodiilo o 1,3-propanodiilo;

R⁴ y R⁵ son independientemente H, alquilo C₁₋₄, trifluorometilo, cicloalquilo C₃₋₆ o alquilo(C₁₋₄);

o una sal por adición de ácido del mismo, o un solvato del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que

20 R¹ es alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₄ sustituido con 3 sustituyentes fluoro; cicloalquilo C₃₋₆; (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo(C₁₋₂); metoximetilo; metoxietilo; tetrahidropiraniilo; fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, metilo y metoxi;

25 o furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piracinilo, piridacinilo, tienilo, 1,2,3-tiadiazolilo, tiazolilo o bencisoxazolilo, cada uno no sustituido o sustituido con 1, 2 o cuando sea posible 3 sustituyentes seleccionados de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo, metoxi o trifluorometilo.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R² es hidrógeno, metilo o trifluorometilo.

4. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R³ es hidrógeno, metilo o trifluorometilo.

5. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁴ es hidrógeno o metilo.

30 6. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁵ es hidrógeno o metilo.

7. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, 2,2,2-trifluoretilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-metoxietilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-(ciclopropil)etilo, (ciclopropil)metilo, (ciclobutil)metilo, 4-fluoro-2-metilfenilo, 3-metil-isoxazol-5-ilo, 3-metil-isoxazol-4-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 2-metil-5-trifluorometil-oxazol-4-ilo o 2-metil-oxazol-4-ilo.

35 8. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R² y R³ son metilo o trifluorometilo y tienen la configuración *cis*.

9. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁴ y R⁵ son metilo.

10. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es N-[[5-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-2-(2,6-dimetil-4-piridinil)fenil]metil]-2-metil-propanamida.

11. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto según una cualquiera de

las reivindicaciones 1 a 10.

12. Un producto que comprende

- (a) un compuesto de Fórmula (I) según la reivindicación 1 y
- (b) un agonista del receptor nicotínico $\alpha 7$ seleccionado de

5 monohidrocloruro de éster 4-bromofenílico de ácido 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxílico (SSR180711A); (-)-espiro[-1-azabicyclo[2.2.2]octano-3,5'-oxazolidin]-2'-ona; (+)-N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzo[b]furan-2-carboxamida; dihidrocloruro de 3-[(2,4-dimetoxi)benziliden]-anabaseína (GTS-21);
 10 [hidrocloruro de N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-clorobenzamida] PNU-282987; nicotina; vareniclina; A-582941; AR-R17779; TC-1698; PHA-709829; tropisetron; WAY-317538; MEM3454; EVP-6124; TC-5619; MEM-63908; y AZD-0328, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en la prevención o el tratamiento de trastornos psicóticos, trastornos de deterioro intelectual o enfermedades inflamatorias.

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para el uso como un medicamento.

15 14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para el uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, la demencia por cuerpos de Lewy, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, la ansiedad, la esquizofrenia, la manía, la depresión maníaca, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, el síndrome de Tourette, el traumatismo cerebral, el desfase horario, la adicción a nicotina, el dolor; la endotoxemia, el choque endotóxico, la septicemia, la artritis reumatoide, el asma, la esclerosis múltiple, la psoriasis, la urticaria, la enteropatía inflamatoria, la biliopatía inflamatoria, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerativa, el íleo
 20 posoperatorio, la pancreatitis, la insuficiencia cardíaca, la lesión pulmonar aguda o el rechazo de aloinjertos; el conocimiento en la esquizofrenia, el conocimiento en la enfermedad de Alzheimer, el deterioro cognitivo leve o la artritis.

25 15. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica según la reivindicación 11, que comprende la etapa de mezclar íntimamente un excipiente farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.