

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 338**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61P 25/34 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.06.2012 PCT/US2012/043880**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2012 WO12178112**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2012 E 12802484 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017 EP 2723173**

54 Título: **Derivados de triazol útiles como antagonistas de receptores nicotínicos**

30 Prioridad:

24.06.2011 WO PCT/US2011/041866
25.06.2011 US 201161501207 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.07.2017

73 Titular/es:

INTRA-CELLULAR THERAPIES, INC. (100.0%)
3960 Broadway
New York, NY 10032, US

72 Inventor/es:

LI, PENG;
PENG, YOUYI;
TOMESCH, JOHN;
WENNOGLE, LAWRENCE P. y
ZHANG, QIANG

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 627 338 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

Derivados de triazol útiles como antagonistas de receptores nicotínicos

Campo de la invención

5 El campo se refiere en general a compuestos orgánicos que actúan como antagonistas de receptores nicotínicos. El campo se refiere además a antagonistas de receptores nicotínicos para usar como una profilaxis y/o tratamiento para el cáncer de pulmón tanto microcítico como no microcítico, VIH, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, dejar de fumar, esquizofrenia y exposición de mamíferos a diferentes toxinas neurológicas.

Antecedentes de la invención

10 Los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) pertenecen a la subfamilia de Cys-loop de canales iónicos regulados por ligando pentamérico y se pueden clasificar en subtipos de tipo muscular y neuronal. Los nAChR neuronales comprenden doce subunidades ($\alpha 2$ - $\alpha 10$ y $\beta 2$ - $\beta 4$) con diferentes disposiciones, mientras que el de tipo muscular consiste en cuatro subunidades en una sola disposición de $\alpha 1\alpha 1\beta 1\delta$ (c se sustituye por e en el adulto). (Lukas, R. J. et al, *Pharmacol. Rev.* 1999, 51, 397) Se han identificado dos receptores neuronales mayoritarios $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 7$ en el sistema nervioso central. (Flores, C. et al., *Mol. Pharmacol.* 1992, 41, 31; Lindstrom J. et al, *Prog. Brain Res.* 1996, 109, 125) El nAChR $\alpha 7$ neuronal se ha propuesto como un potencial objetivo terapéutico para una amplia variedad de enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas, que incluyen la enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, ansiedad y epilepsia. Se han desarrollado una variedad de agonistas parciales y totales selectivos para el nAChR $\alpha 7$ neuronal como potenciales productos terapéuticos. (Jensen A. et al., *Prog., Brain Res.* 1996) Varios agonistas selectivos de nAChR $\alpha 7$ (p. ej., TC-5619 y MEM-3454) han avanzado hasta los ensayos clínicos para la enfermedad de Alzheimer y la esquizofrenia. (Arneric, S.P. et al, *Biochem. Pharmacol.* 2007, 74, 1092; Mazurov A. et al, *Curr. Med. Chem.* 2006, 13, 1567; Olincy A., *Arch. Gen. Psychiatry* 2006, 63, 630) Aunque se han hecho muchos esfuerzos para identificar los agonistas selectivos de nAChR $\alpha 7$, el desarrollo de agonistas selectivos de $\alpha 1$ está relativamente limitado. Algunos estudios han descrito que algunos compuestos de tipo natural, se pueden incorporar como antagonistas selectivos de $\alpha 7$. Por ejemplo, la toxina peptídica derivada del krait Bungarus multicinctus α -bungarotoxina (α -BTX) y la toxina no peptídica aislada de semillas de Delphinium metil-licaconitina (MLA) son dos antagonistas selectivos de $\alpha 7$ usados con frecuencia. (Chang, C. C., et al. *J. Biomed. Sci.* 1999, 6, 368; Davies, A. R., et al. *Neuropharmacology* 1999, 38, 679).

30 Desgraciadamente, la α -BTX es un potente antagonista para los nAChR de tipo muscular también, y ambos compuestos inhiben también los subtipos de nAChR $\alpha 9$ y $\alpha 9\alpha 10$ (Jensen, A. A., et. al. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 4705) No obstante, los antagonistas de subtipo selectivo pueden tener valor intrínseco como herramientas para definir las funciones que tienen los nAChR $\alpha 7$ en los procesos fisiológicos y fisiopatológicos.

Realmente, y siguiendo los mismos criterios, los receptores nicotínicos de acetilcolina se han implicado como posibles dianas para fármacos en un gran número de diferentes enfermedades, y para usar como una posible medida para fines de contraterrorismo.

35 Por ejemplo, en relación con diferentes enfermedades, desde hace algún tiempo se han estudiado los nAChR en un intento de encontrar un posible nexo entre el direccionamiento al receptor y el tratamiento del carcinoma de pulmón microcítico (SCLC). (Sciamanna, *J. Neurochem.* 69, 2302-2311, 1997). Aunque el SCLC es una neoplasia neuroendocrina que da cuenta de una minoría de los nuevos cánceres de pulmón diagnosticados, apenas la cuarta parte, es bastante mortal y los pacientes en general mueren en el espacio de un solo año desde el diagnóstico. Por lo tanto, hay una necesidad importante de desarrollar tratamientos, o medios de profilaxis, que se puedan administrar a un paciente con el fin de mitigar, o lograr la supresión completa de la enfermedad de SCLC.

45 A pesar de la necesidad presente, están disponibles pocos, si los hay, tratamientos específicos para el SCLC. Sin embargo, los datos más actuales disponibles en el campo indican que dos tipos de nAChR pueden regular la entrada de flujo de Na y Ca. Dicha regulación de la entrada de flujo de calcio y sodio tiene ramificaciones biológicas y terapéuticas en el tratamiento de neoplasias neuroendocrinas. Por lo tanto, a la luz de la escasez de compuestos disponibles que se puedan dirigir eficaz y específicamente a dichos canales, todavía existe una evidente necesidad de compuestos racionales que tengan la capacidad de dirigirse a dichos receptores.

50 Además de desarrollar un medio más eficaz para dirigirse el SCLC, también hay una necesidad pendiente de compuestos que se puedan usar para tratar la situación problemática más extendida del cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC). En relación con esto, se ha observado que el mesotelioma y el cáncer de pulmón no microcítico expresan nAChR funcionales (Palaeri, et al. *Int. J. Cancer.* 125, 199-211, 2009) Por lo tanto, se ha especulado que la nicotina puede tener una función hasta ahora desconocida en la contribución a la patogénesis del cáncer de pulmón, por activación de dichas rutas de proliferación celular como la señalización de Akt o por inhibición de otra maquinaria apoptótica celular natural. (Ídem) Sin embargo, algunos estudios han indicado que la nicotina actúa en los nAChR, expresados en las células tumorales de NSCLC, activando una respuesta proliferativa en dichas células. (Ídem)

Posteriormente, a pesar de su distinta patología de la enfermedad, se ha descubierto que algunas enfermedades

como el cáncer y el SIDA tiene un vínculo común por los nAChR. Además de la necesidad de desarrollar tratamientos para el cáncer de pulmón tanto microcítico como no microcítico, no obstante también se necesitan compuestos o mecanismos de tratamiento que tengan la capacidad de combatir eficazmente el VIH y el SIDA, enfermedades que también plantean una amenaza muy importante para la salud pública de todo el mundo. De hecho más de 40 millones de personas están infectadas por el VIH-1 en todo el mundo y se calcula que aparecen 14.000 nuevas infecciones cada día. Desde los primeros casos de SIDA que se identificaron en 1981, se ha atribuido al VIH/SIDA la muerte de más de 25 millones de personas.

Como se han mencionado, se han encontrado nAChR alfa-7 en células de cáncer de pulmón donde se ha mostrado que la activación por moléculas o compuestos naturales del humo del tabaco promueve el crecimiento del cáncer. Se ha encontrado que estos mismos nAChR alfa-7 son regulados por aumento en células inmunitarias en el SIDA. Esto sugiere que la sobreactivación de los receptores alfa-7 en macrófagos por la proteína del virus del SIDA, puede causar la muerte celular prematura. Por lo tanto, y al menos, son necesarios antagonistas para los nAChR para continuar explotando la relación entre el cáncer, SIDA y la actividad de nAChR, y proporcionar así tratamientos para estas enfermedades.

Además, los receptores nicotínicos de acetilcolina se han implicado también en una función en enfermedades neurodegenerativas y enfermedades o trastornos cognitivos. Por ejemplo, los receptores nicotínicos de acetilcolina se han implicado en enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer. Buckingham et al, *Pharmacological Reviews* marzo de 2009 vol. 61 no, 1 39-61. Además, se ha identificado que específicamente el nAChR $\alpha 7$ tiene algún tipo de función en la etiología y/o patología de la enfermedad de Alzheimer. Jones IW, et al, *J Mol Neurosci*. 2006; 30 (1-2):83-4.

También se ha sugerido que los receptores nicotínicos de acetilcolina tienen una función en determinados trastornos neurodegenerativos y cognitivos. Se ha pensado en el receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) alfa7 como un objetivo para el tratamiento de la disfunción cognitiva asociada con la enfermedad de Alzheimer y la esquizofrenia. *J Pharmacol Exp Ther.* mayo 2009;329(2):459-68. Epub 17 de febrero de 2009.

Se describen dos familias distintas de moléculas pequeñas antagonistas de nAChR $\alpha 7$ basadas en compuestos de diazol y 1,2,3-triazol con sustitución en la posición 1, en Peng et al, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 20 (2010) 4825-4830, con potencial uso como antídoto para la intoxicación por agentes nerviosos organofosforados. Los moduladores de los receptores nicotínicos de acetilcolina en forma de derivados de 1,2,3-triazol también se describen en el documento WO 2009/112459 A1, que describe que dichos compuestos pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con receptores colinérgicos.

Sin embargo, a pesar de estas conexiones sugeridas con una serie de enfermedades y trastornos dispares, hay problemas pendientes con los receptores nicotínicos de acetilcolina. Por ejemplo, los receptores nicotínicos de acetilcolina representan un conjunto complejo y diverso de subtipos de receptores. Además, el uso prolongado puede conducir a la desensibilización del receptor. Papke, et al., *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Mayo de 2009 vol. 329 no. 2 791-807.

Estos últimos factores han hecho difícil trabajar con los receptores nicotínicos de acetilcolina y desarrollar compuestos que sean eficaces tanto a corto como a largo plazo.

Compendio de la invención

Un aspecto de la presente invención es que los nuevos antagonistas de receptores nicotínicos de acetilcolina descritos en la presente memoria, se pueden usar en un amplio conjunto de facetas clínicas, médicas o farmacéuticas.

La presente invención contempla que los compuestos y fórmulas descritos en la presente memoria, podrían actuar como nuevos antagonistas del receptor nicotínico de acetilcolina alfa 7 ($\alpha 7$).

Un objeto de la presente invención es que los antagonistas de receptores nicotínicos descritos en la presente memoria, se cree que tienen propiedades de unión reversible. Además, los compuestos de la presente invención son selectivos para el nAChR $\alpha 7$. Por ejemplo, se cree que los compuestos de la presente invención se unen a receptores neuromusculares nAChR $\alpha 4\beta 2$.

En un aspecto de la presente invención, los nuevos receptores nicotínicos descritos en la presente memoria son menos lipófilos y más polares que los antagonistas de receptores nicotínicos de acetilcolina que se han descrito previamente o conocidos en el estado de la técnica. Comparados con otros antagonistas de receptores nicotínicos de acetilcolina conocidos en la materia, y sin querer estar limitados por ninguna teoría, las sustituciones polares de los antagonistas de receptores nicotínicos de acetilcolina descritos en la presente memoria hace que sea menos probable que los compuestos crucen la barrera hematoencefálica, y por lo tanto, es menos probable que tengan efectos secundarios adversos en el sistema nervioso central.

Está contemplado además que los nuevos antagonistas de receptores nicotínicos de la presente invención serán activados en el sistema nervioso periférico como potentes antagonistas de receptores nicotínicos. Un beneficio, de

muchos, de los nuevos antagonistas de receptores nicotínicos descritos en la presente memoria, es que dichos antagonistas retienen su potente actividad en el sistema nervioso periférico mientras que simultáneamente carecen de toxicidad en el sistema nervioso central.

5 Por ejemplo, está contemplado que los antagonistas de receptores nicotínicos de la presente invención se pueden usar para inhibir el ciclo de crecimiento de las células de cáncer de pulmón no microcítico.

También está contemplado que los antagonistas de receptores nicotínicos de la presente invención se usarán como contramedida para tratar la exposición, o potencial exposición, a un amplio conjunto de potenciales neurotoxinas. Los AChR son activados por la acetilcolina (ACh), que es hidrolizada a colina por la acetilcolinesterasa (AChE). Cuando la AChE es inhibida de forma irreversible por agentes nerviosos organofosforados como DFP y sarín, la acumulación no controlada de ACh en los AChR muscarínicos periféricos y centrales (mAChR) y nAChR causa el síndrome colinérgico. El síndrome se caracteriza por sudor, constricción pupilar, convulsiones, taquicardia y finalmente la muerte.

15 El tratamiento actualmente aceptado para intoxicaciones con agentes nerviosos es el antagonista de mAChR atropina usada en conjunto con un reactivador de oxima de la AChE (p. ej., pralidoxima). Sin embargo, aunque este régimen de tratamiento no se dirige directamente a los receptores nicotínicos, están implicados tanto los mAChR como los nAChR en la toxicidad por agentes nerviosos.

20 Está contemplado que los nuevos antagonistas de receptores nicotínicos de la presente invención, podrían proporcionar neuroprotección frente a comportamientos de tipo convulsiones inducidos por DFP, y por lo tanto, podrían ser útiles para el tratamiento de la intoxicación por agentes nerviosos organofosforados. Además, también está contemplado que los nuevos antagonistas de receptores nicotínicos descritos en la presente memoria proporcionan un medio para discernir entre las funciones fisiológicas de nAChR $\alpha 7$ neuronal en estados normales y de enfermedad, y se pueden usar como herramientas de diagnóstico para descubrir potenciales terapias para la intoxicación por agentes nerviosos organofosforados.

25 Sin embargo, sin querer estar limitados por ninguna teoría, se cree también que aunque los compuestos de la presente invención son antagonistas selectivos de nAChR $\alpha 7$, esto no significa también que la actividad de los compuestos sea sobretodo anticolinérgica. Realmente, y de nuevo sin querer estar limitados por ninguna teoría, se piensa que estos antagonistas selectivos posiblemente potencian la cognición, en particular con dosis más bajas. Sin querer estar limitados por la teoría, se plantea la hipótesis de que con dosis menores o periodos más prolongados, los compuestos descritos en la presente memoria pueden reducir la desensibilización en respuesta a la acetilcolina, lo cual posiblemente potencia los efectos de la acetilcolina endógena.

35 En otro aspecto más de la presente invención, los nuevos antagonistas de receptores nicotínicos descritos en la presente memoria se podrían usar, sea solos o en combinación con otros productos farmacéuticos, para tratar la enfermedad de Alzheimer. Está contemplado que la presente invención también puede tratar los síntomas de la enfermedad de Alzheimer. En un aspecto está contemplado que la presente invención se puede usar para tratar al menos un síntoma de la enfermedad de Alzheimer.

Está contemplado por la presente invención, que los compuestos descritos en la presente memoria se pueden usar para tratar la enfermedad de Parkinson y/o los síntomas de la enfermedad de Parkinson. Está contemplado que la cognición disminuida o reducida puede ser un síntoma de la enfermedad de Parkinson, o puede ser un síntoma de un medicamento tomado para aliviar los síntomas o tratar la enfermedad de Parkinson.

40 Está contemplado por la presente invención que los antagonistas de receptores nicotínicos descritos en la presente memoria también pueden tratar al menos un síntoma de la enfermedad de Alzheimer en donde este síntoma de la enfermedad de Alzheimer está relacionado con el deterioro cognitivo.

45 En otro aspecto de la presente invención está contemplado que los nuevos antagonistas de receptores nicotínicos descritos en la presente memoria se podrían usar para tratar o prevenir la recaída del uso de opiáceos, cocaína, nicotina y metanfetamina. Por ejemplo, está contemplado que los nuevos antagonistas de receptores nicotínicos descritos en la presente memoria se podrían usar en tratamientos dirigidos a dejar de fumar.

En otro aspecto más, está contemplado que los nuevos antagonistas de receptores nicotínicos descritos en la presente memoria se podrían usar para tratar y/o mejorar la cognición y/o las enfermedades o trastornos relacionados con la cognición.

50 Está contemplado además que los nuevos compuestos de la presente memoria se puedan usar para tratar la demencia. En una realización, los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar la psicosis, p. ej., en la esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico, trastorno delirante, manía o trastorno bipolar.

55 También está contemplado que los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar el deterioro cognitivo, en donde el deterioro cognitivo es un resultado y/o síntoma de psicosis, p. ej., en la esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico, trastorno delirante, manía o trastorno bipolar.

En otro aspecto más de la presente invención, los nuevos antagonistas de receptores nicotínicos descritos en la presente memoria se podrían usar para tener un efecto protector en pacientes, con el fin de prevenir la septicemia.

También está contemplado, que los antagonistas de receptores nicotínicos de la presente invención se podrían usar como medio para la profilaxis o tratamiento del VIH y/o SIDA. En un aspecto preferido, los antagonistas selectivos de nAChR α -7 se administran con una dosis terapéutica eficaz que produce en alguna medida una sintomatología reducida o la supresión total de la enfermedad.

En otro aspecto de la presente invención, está contemplado además que los nuevos antagonistas selectivos de nAChR α -7 se pueden usar como herramientas de investigación o diagnóstico. Está además contemplado que los nuevos antagonistas selectivos de nAChR α -7 se podrían usar como una herramienta de investigación en la elucidación de la transducción de señales en el tejido neuronal. También está contemplado que los nuevos agonistas selectivos de nAChR α -7 se podrían usar como una herramienta de investigación para elucidar la ruta de transducción de señales en tejido no neuronal también.

En otro aspecto de la presente invención, está contemplado que los nuevos antagonistas de receptores nicotínicos descritos en la presente memoria se podrían usar para mejorar la cicatrización de heridas en pacientes. Está contemplado por la presente invención que los nuevos antagonistas de receptores nicotínicos descritos en la presente memoria se podrían usar para mejorar la cicatrización de heridas en diabéticos.

En otro aspecto más de la presente invención, los nuevos antagonistas de receptores nicotínicos descritos en la presente memoria se podrían usar para tener un efecto protector en pacientes con el fin de prevenir la septicemia.

En otro aspecto de la presente invención, está contemplado que los nuevos antagonistas de receptores nicotínicos descritos en la presente memoria se podrían usar para tratar o prevenir la recaída en el uso de opiáceos, cocaína, nicotina y metanfetamina. Por ejemplo, está contemplado que los nuevos antagonistas de receptores nicotínicos descritos en la presente memoria se podrían usar en tratamientos dirigidos a dejar de fumar.

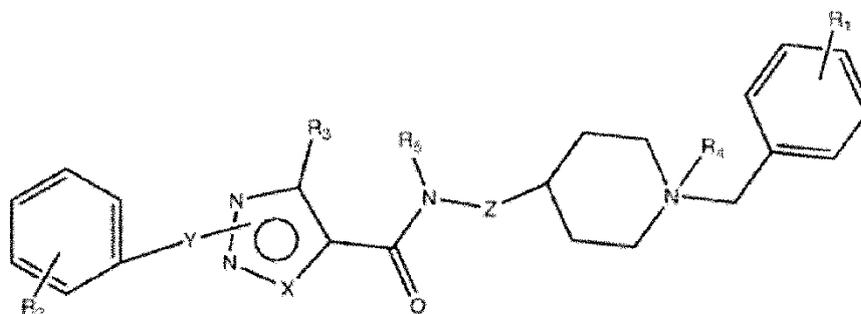
Los compuestos de la invención pueden existir en forma libre o de sal, p. ej., como sales de adición de ácido. En la memoria descriptiva, salvo que se indica otra cosa, los términos como compuestos o fórmulas o compuestos de la invención, debe entenderse que abarcan los compuestos en cualquier forma, por ejemplo la forma libre o de sal de adición de ácido, o cuando los compuestos contienen sustituyentes ácidos, en forma de sal de adición de base. O cuando los compuestos contienen sustituyentes básicos, en la forma de sal de adición de ácido. Los compuestos descritos en la presente memoria están dirigidos al uso como productos farmacéuticos, por lo tanto se prefieren sales farmacéuticamente aceptables. Las sales que no son adecuadas para usos farmacéuticos, pueden ser útiles, por ejemplo, para el aislamiento o purificación de compuestos libres, fórmulas o compuestos de la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables, y por lo tanto también están incluidas.

Está contemplado que los compuestos descritos en la presente memoria se pueden usar para mejorar la cognición en pacientes en donde la cognición reducida o disminuida es el resultado o efecto secundario de un medicamento usado para tratar la enfermedad principal (es decir, medicamentos usados para tratar la esquizofrenia).

35 Descripción detallada de la invención

Los ejemplos proporcionados en la descripción detallada son simplemente ejemplos, que no deben usarse para limitar el alcance de las reivindicaciones en ninguna construcción o interpretación de reivindicación.

Los antagonistas de receptores nicotínicos de acetilcolina pueden tener la fórmula general I:



Fórmula I

en donde R_1 y R_2 son independientemente halógeno (p. ej., Cl), $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ o $-\text{COOH}$, p. ej., en posición para (4-), o H (es decir, fenilo no sustituido);

Y y Z son independientemente un enlace o $-\text{CH}_2-$;

X es N o CR₆;

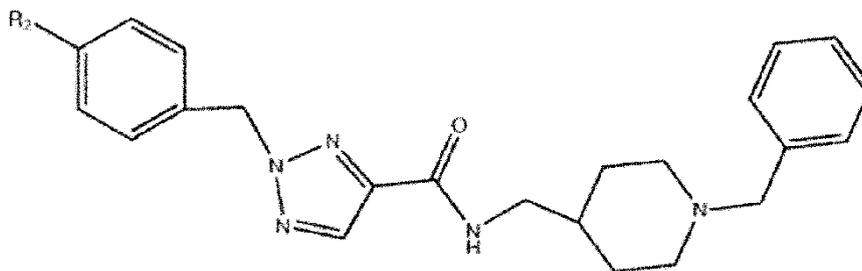
R₃, R₅ y R₆ son independientemente H, arilo o alquilo inferior (p. ej., C₁₋₄), p. ej., metilo, etilo o propilo;

R₄ es alquilo inferior, p. ej., metilo, o R₄ no está presente;

en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable;

- 5 con la condición de que cuando R₄ es alquilo inferior, el compuesto forma una sal de amonio cuaternario y hay un anión farmacéuticamente aceptable asociado presente, p. ej., haluro, por ejemplo, cloruro, bromuro o yoduro.

Los compuestos de fórmula I incluyen compuestos definidos en la presente invención reivindicada, de fórmula II:



Fórmula 2

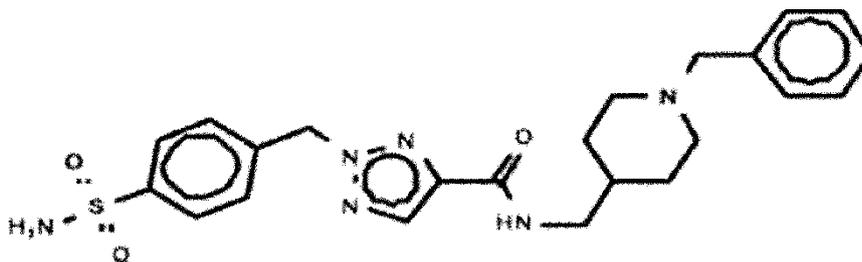
- 10 en donde R₂ es halógeno (p. ej., Cl o F), -SO₂NH₂ o -COOH,

en forma libre o de sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable, incluyendo la forma de sal de amonio cuaternario, p. ej., haluro de metilo.

Por ejemplo, la invención proporciona compuestos de fórmula II como sigue:

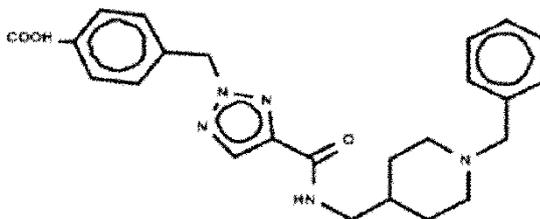
- 1.43 Fórmula II, en donde R₂ es halógeno.
 15 1.44 Fórmula II de 1.34, en donde R₂ es Cl.
 1.45 Fórmula II o 1.34, en donde R₂ es Cl.
 1.46 Fórmula II, en donde R₂ es -SO₂NH₂.
 1.47 Fórmula II, en donde R₂ es -COOH.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula II incluyen los compuestos:



20

Compuesto 17, y



Compuesto 18.

Los compuestos de fórmula II preferiblemente se unen al receptor nicotínico de acetilcolina con una alta afinidad, p. ej., con una afinidad de unión con K_D menor de 10 nM, preferiblemente menor de 1 nM.

Por ejemplo, los compuestos 17 y 18 tienen una afinidad de unión con K_D de 0,7 nM o menos.

5 El término "alquilo" incluye grupos alquilo tanto de cadena lineal como ramificada. Las referencias a grupos alquilo individuales tal como "propilo" son específicas de la versión lineal de la cadena solo y las referencias a grupos alquilo de cadena ramificada individuales tales como "isopropilo" son específicos para la versión ramificada solo. Por ejemplo, "alquilo C_{1-6} " incluye alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-3} , propilo, isopropilo y t-butilo. Se aplica un convenio similar a otros radicales, por ejemplo "fenil-alquilo C_{1-6} " incluye fenil-alquilo C_{1-4} , bencilo, 1-feniletilo y 2-feniletilo. "Alquilo C_0 " se refiere al extremo hidrógeno cuando el alquilo C_0 es terminal y se refiere a un enlace directo cuando el "alquilo C_0 " es puente. El término "alquilo C_0 " por ejemplo, se refiere a añadir "alquilo C_0 " al alcance de la definición de "alquilo C_{1-6} ". Por lo tanto, se entiende que los sustituyentes permitidos para "alquilo C_{1-6} " estarían permitidos en consecuencia para el "alquilo C_{1-6} " dentro del alcance del "alquilo C_{0-6} ".

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

15 Cuando se seleccionan sustituyentes opcionales de, por ejemplo, "1-5 sustituyentes independientes" de una lista de sustituyentes, debe entenderse que esta definición incluye todos los sustituyentes que se eligen de uno de los grupos especificados o los sustituyentes que se eligen de dos o más de los grupos especificados en la lista. Cuando se cita un sustituyente usando el nombre de la molécula (original), se entiende que el sustituyente es el radical o dicha molécula original.

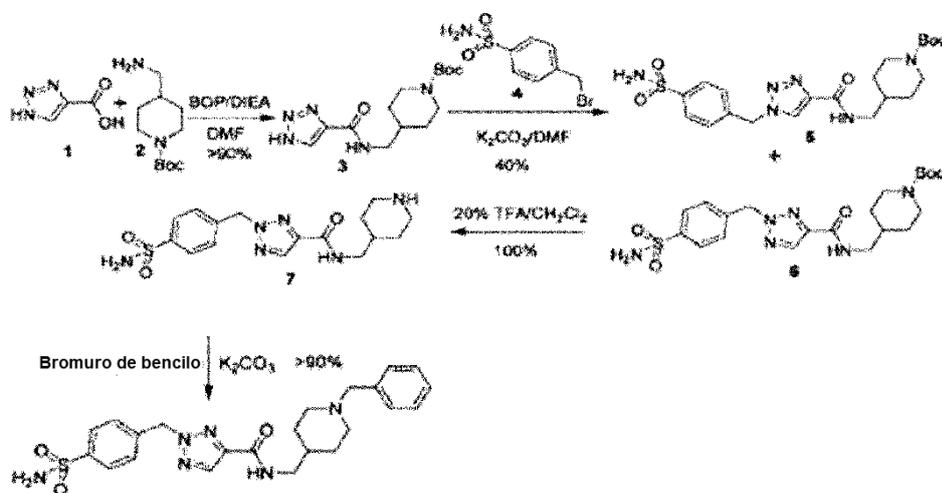
20 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula II en forma libre o de su sal farmacéuticamente aceptable, como se define en lo que antecede, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 La composición puede estar en una forma adecuada para la administración oral, por ejemplo, como un comprimido o cápsula, para inyección parental (que incluye intravenosa, subcutánea, intramuscular o infusión) como una solución, suspensión o emulsión estéril, para administración tópica como una pomada o crema o para administración rectal como un supositorio.

En general, las composiciones anteriores se pueden preparar de una forma convencional usando excipientes convencionales.

30 En otro aspecto de la presente invención, la síntesis general de un compuesto de triazol de fórmula II se representa en el esquema 2. En este ejemplo, el compuesto 1 del esquema 2 se acopla con el compuesto 2 del esquema 2 en presencia de un agente activante BOP para dar el producto 3 del esquema 2, que después es alquilado con el bromuro de bencilo sustituido 4 del esquema 2, para producir el producto 6 del esquema 2 deseado y el subproducto 5 del esquema 2. El compuesto 6 del esquema 2 se purifica por columna en gel de sílice y después se hace reaccionar con TFA para escindir el grupo Boc. El compuesto 7 del esquema 2 se alquila con bromuro de bencilo, y la mezcla de reacción se purifica por HPLC para dar el compuesto de fórmula II producto final, que en el esquema 35 ilustrado es un sólido blanco con una pureza >98%, rendimiento global de aproximadamente 32%.

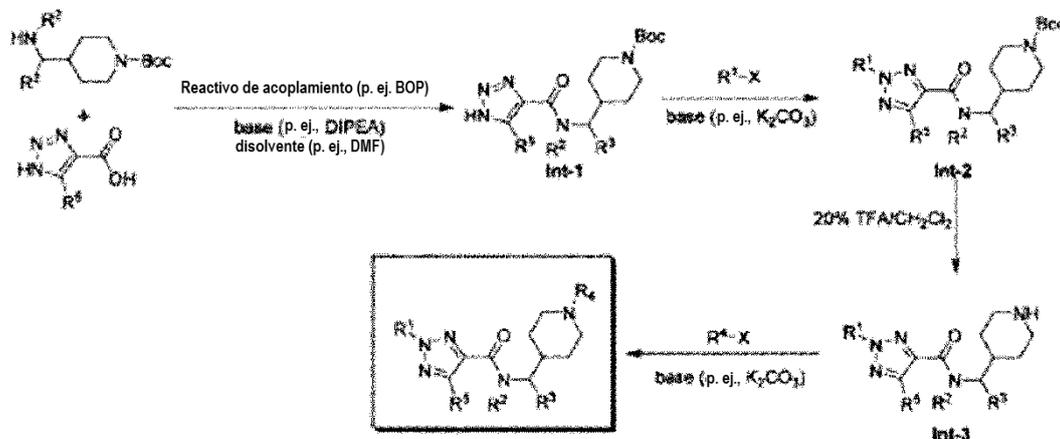
Esquema 2



40 La síntesis general del compuesto de triazol de fórmula I se representa en el esquema 3. En la etapa 1, se puede usar un reactivo de acoplamiento, tal como BOP, PyBOP, HBTU, HBPYU, DCC y EDC. En la etapa 2, el triazol N2-sustituido intermedio se obtiene como el producto mayoritario. El isómero N1-sustituido se puede separar durante la

purificación. Después de la desprotección de Boc con TFA (etapa 3), el compuesto intermedio obtenido se hace reaccionar con R⁴X en condiciones básicas para dar el producto final N2-sustituido. R² también se puede introducir por alquilación de Int2 (R = H) con RX en presencia de una base.

Esquema 3



5

Otros compuestos de fórmula II se hacen de forma análoga.

La presente invención también proporciona (I): antagonistas del receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$ según la fórmula II en una forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para usar en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o trastorno caracterizado por la activación de una ruta de receptores de acetilcolina, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz del antagonistas del receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$, por ejemplo:

10

1.1 (I), en donde dicha enfermedad o trastorno es el cáncer de pulmón microcítico.

1.2 (I), en donde dicha enfermedad o trastorno es el cáncer de pulmón no microcítico.

1.3 (I), en donde dicha enfermedad o trastorno es la intoxicación por agente nervioso organofosforado.

1.4 (I), en donde dicha enfermedad o trastorno es la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

15

1.5 (I), en donde dicha enfermedad o trastorno es el resultado del síndrome de autoinmunodeficiencia (SIDA).

1.6 (I), o cualquiera de 1.1-1.5, en donde el paciente es un ser humano.

1.7 (I), o cualquiera de 1.1-1.6, en donde la enfermedad o trastorno se caracteriza por células cancerosas metastásicas.

1.8 (I), o cualquiera de 1.1-1.7, en donde la enfermedad o trastorno se caracteriza por células cancerosas benignas.

20

1.9 (I), o cualquiera de 1.1-1.8, en donde dicha enfermedad o trastorno caracterizado por la presencia de células cancerosas se puede seleccionar del siguiente grupo de enfermedades o trastornos: carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma de células grandes o mesotelioma pleural.

1.10 (I), o cualquiera de 1.1-1.9, en donde dicha enfermedad o trastorno es un carcinoma de tumor sólido.

1.11 (I), o cualquiera de 1.1-1.10, en donde un paciente padece o está en riesgo de desarrollar cáncer.

25

1.12 (I), o cualquiera de 1.1-1.11, en donde se administra a un paciente una cantidad eficaz de un nuevo antagonista del receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$ de fórmula II en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

1.13 (I), o cualquiera de 1.1-1.12, en donde el nuevo antagonista del receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$ de fórmula II se administra simultáneamente con un segundo tratamiento para el cáncer, seleccionado del grupo que consiste en: capecitabina, trastuzumab, pertuzumab, cisplatino e irinotecán.

30

1.14 (I) o 1.12, en donde la enfermedad o trastorno es un deterioro cognitivo y/o una enfermedad o trastorno relacionado con el deterioro cognitivo.

1.15 (I) o 1.12, 1.14, en donde la enfermedad o trastorno relacionado con la cognición es el deterioro cognitivo leve.

1.16 (I) o 1.12, 1.14-1.15, en donde los antagonistas del receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$ según la fórmula II se usan para tratar al menos uno de los síntomas del deterioro cognitivo, p. ej., procesamiento auditivo y atención

afectados, organización espacial afectada, aprendizaje verbal afectado, memoria semántica y verbal afectadas, funciones ejecutivas afectadas.

1.17 (I) o cualquiera de 1.12, 1.13-1.16, en donde la enfermedad o trastorno es la enfermedad de Alzheimer.

5 1.18 (I) o cualquiera de 1.12, 1.13-1.17, en donde se usa la cantidad eficaz de un antagonista del receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$ para tratar al menos un síntoma de la enfermedad de Alzheimer.

1.19 (I) o 1.12 o 1.18, en donde el síntoma de la enfermedad de Alzheimer es un deterioro cognitivo, p. ej., procesamiento auditivo y atención afectados, organización espacial afectada, aprendizaje verbal afectado, memoria semántica y verbal afectadas, funciones ejecutivas afectadas.

10 1.20 (I), o cualquiera de las realizaciones precedentes, en donde el tratamiento se dirige a que un paciente deje de fumar.

1.21 (I) o cualquiera de 1.12, 1.13-1.16, en donde el antagonista del receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$ se usa para tratar la psicosis, p. ej., en la esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico, trastorno delirante, manía o trastorno bipolar.

15 1.22 (I), o cualquiera de las realizaciones precedentes, en donde el deterioro cognitivo es cualquiera de los siguientes, p. ej., procesamiento auditivo y atención afectados, organización espacial afectada, aprendizaje verbal afectado, memoria semántica y verbal afectadas, funciones ejecutivas afectadas.

1.23 (I), o cualquiera de las realizaciones precedentes, en donde el deterioro cognitivo es un síntoma de la psicosis, p. ej., en la esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico, trastorno delirante, manía o trastorno bipolar.

20 1.24 (I), o cualquiera de las realizaciones precedentes, en donde se administra a un paciente una cantidad eficaz de un antagonista del receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$ de fórmula II en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

1.25 (I), o cualquiera de las realizaciones precedentes, en donde se administra al paciente una cantidad eficaz de un antagonista del receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$ de fórmula II, p. ej., seleccionado de los compuestos 17 o 18.

25 1.26 (I) o cualquiera de las realizaciones precedentes, en donde la administración de una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos de fórmula II mejora la cognición.

De nuevo, está contemplado que cualquiera de los compuestos de fórmula II descritos en la presente memoria se puede usar con cualquiera de los métodos descritos en la presente memoria (p. ej., método I o 1.1-1.28).

30 La selectividad de estos compuestos se mide en los nAChR neuronal $\alpha 4\beta 2$ y de tipo muscular, usando métodos conocidos en la materia. Con 10 μM , todos los compuestos ensayados muestran selectividad por el nAChR $\alpha 7$ frente a otros dos receptores nicotínicos. El compuesto 16, por ejemplo, presenta 92% de unión al receptor $\alpha 7$ y no muestra unión detectable a los nAChR neuronal $\alpha 4\beta 2$ y de tipo muscular.

35 El estudio farmacocinético (PK) de los compuestos se lleva a cabo en ratones C57B1/6 macho ($n = 3$ por tiempo de medición) después de una administración oral de 10 mg/kg para evaluar la penetrabilidad en el cerebro. Las concentraciones del compuesto 16 representativas en el cerebro y el plasma son 0,15 μM y 0,2 μM en el tiempo $t = 2$ h, respectivamente. El $t_{\text{máx}}$ del compuesto Q probablemente es más largo de 2 h.

Se desarrollan modelos estructurales tridimensionales del nAChR 1 humano usando modelización de homología basada en estructuras cristalinas de A-AChBP unido a un antagonista conocidas. Se llevan a cabo estudios de acoplamiento para predecir las mejores posiciones de estos nuevos antagonistas nicotínicos.

40 De acuerdo con esta descripción detallada, se aplican las siguientes abreviaturas y definiciones. Debe indicarse que como se usa en la presente memoria, las formas singulares “un”, “una” y “el”, “la” incluyen las referencias plurales salvo que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a “un compuesto” incluye una pluralidad de dichos compuestos y la referencia a “la dosis” incluye la referencia a una o más dosis y equivalentes de las mismas conocidas para los expertos en la materia, etc.

45 Los términos “tratar”, “tratamiento” y similares, se usan en la presente memoria para indicar en general la obtención de un efecto farmacológico y fisiológico deseado. Los nuevos nAChR $\alpha 7$ descritos en la presente memoria que se usan para tratar a un sujeto con cáncer, en general se proporcionan en una cantidad terapéuticamente eficaz para lograr uno cualquiera o más de lo siguiente: crecimiento tumoral inhibido, reducción de la masa tumoral, pérdida de lesiones metastásicas, desarrollo inhibido de nuevas lesiones metastásicas después de haber iniciado el tratamiento, o reducción del tumor de modo que no hay enfermedad detectable (evaluado, p. ej., por imágenes radiológicas, análisis de fluidos biológicos, citogenética, hibridación in situ con fluorescencia, inmunocitoquímica, ensayos de colonia, citometría de flujo multiparamétrica o reacción en cadena de la polimerasa). El término “tratamiento”, como se usa en la presente memoria, cubre cualquier tratamiento de una enfermedad en cualquier mamífero, en particular un ser humano, conocido para los expertos en la materia.

50

El término “sujeto” o “paciente” como se usa en la presente memoria, se pretende que incluya un mamífero. En un aspecto preferido de la presente invención, el mamífero es un ser humano. En otro aspecto preferido de la presente invención el mamífero es un animal doméstico.

5 La expresión “farmacéuticamente eficaz” como se usa en la presente memoria se refiere a la eficacia de un régimen de tratamiento particular. La eficacia farmacéutica se puede medir basándose en características tales como, por ejemplo: inhibición del crecimiento tumoral, reducción de la masa tumoral o de la velocidad de crecimiento, falta de antígenos asociados al tumor detectables, y cualquier otra herramienta de medición para el diagnóstico que se conoce en la materia. La eficacia farmacéutica también se puede medir basándose en características tales como, por ejemplo: inhibición del virus VIH y/o reducción y erradicación de los síntomas relacionados con el SIDA. Además, 10 la eficacia farmacéutica también se puede medir basándose en la reducción de la aparición de síntomas que están relacionados con la inducción de la intoxicación por agente nervioso organofosforado.

“Cantidad farmacéuticamente eficaz” como se usa en la presente memoria, se refiere a la cantidad de un agente, reactivo, compuesto, composición o combinación de reactivos descritos en la presente memoria que cuando se administran a un mamífero, se determina que es suficientemente eficaz contra el cáncer que es objeto del 15 tratamiento o VIH/SIDA. Una cantidad farmacéuticamente eficaz será conocida para los expertos en la materia.

Por el término “tumor” se entiende que se incluye tanto crecimientos benignos como malignos. El término “cáncer”, se entiende que abarca, salvo que se exponga otra cosa, tanto crecimientos benignos como malignos. En aspectos preferidos de la invención, el tumor al que se hace referencia es maligno. El tumor puede ser un tumor de tejido sólido tal como un melanoma, o un tumor de tejido blando tal como un linfoma, una leucemia o un cáncer de hueso. 20 Por la expresión “tumor primario” se entiende la neoplasia original y no una lesión metastásica localizada en otro tejido u órgano en el cuerpo del paciente. Por las expresiones “enfermedad metastásica”, “metástasis” y “lesión metastásica” se entiende un grupo de células que han migrado a un sitio distante con respecto al tumor primario.

Por “SIDA” se entiende infección por el VIH: SIDA, ARC (complejo relacionado con el SIDA), tanto sintomático como asintomático, y exposición al VIH real o potencial. Por consiguiente, el tratamiento del SIDA se refiere a la inhibición del virus VIH, la profilaxis o tratamiento de la infección por el VIH y la profilaxis, tratamiento o el retraso en el inicio de las consiguientes afecciones patológicas tales como el SIDA. La profilaxis del SIDA, tratamiento del SIDA, retraso del inicio del SIDA, la profilaxis de la infección por el VIH, o tratamiento de la infección por el VIH se definen para que incluyan, pero no se limitan al tratamiento de una amplia variedad de estados de infección por el VIH: SIDA, 25 ARC (complejo relacionado con el SIDA), tanto sintomático como asintomático, y exposición real o potencial al VIH.

30 La expresión “receptor nicotínico de acetilcolina” se refiere al receptor de acetilcolina endógeno que tiene sitios de unión para la acetilcolina que también se unen a la nicotina. La expresión “receptor nicotínico de acetilcolina” incluye la expresión “receptor nicotínico de acetilcolina neuronal”.

Las expresiones “subtipo de receptor nicotínico de acetilcolina” y “receptor nicotínico de acetilcolina subtipo” se refieren a diferentes combinaciones de subunidades del receptor nicotínico de acetilcolina, y se pueden referir a un 35 complejo homomérico o heteromérico particular, o complejos homoméricos o heteroméricos múltiples.

El término “agonista” se refiere a una sustancia que interacciona con un receptor y aumenta o prolonga una respuesta fisiológica (es decir, activa el receptor).

La expresión “agonista parcial” se refiere a una sustancia que interacciona con y activa un receptor en un grado menor que un agonista.

40 El término “antagonista” se refiere a una sustancia que interacciona con y disminuye la extensión o duración de una respuesta fisiológica de ese receptor.

Los términos “trastorno”, “enfermedad” y “afección” se usan de forma inclusiva y se refieren a cualquier estado que se desvía del normal.

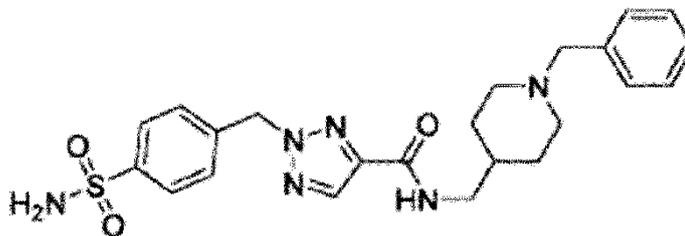
45 La expresión “trastornos asociados con el sistema nervioso central” incluye cualquier trastorno cognitivo, neurológico y mental que produce la transmisión de señales neuronales aberrante o patológica, tales como trastornos asociados con la alteración de la liberación normal de neurotransmisores en el cerebro.

Ejemplos

50 Se ilustran a continuación los métodos sintéticos de diferentes compuestos de la presente invención. Se pueden hacer otros compuestos de la invención y sus sales usando los métodos de forma similar a los descritos más adelante y/o por métodos similares a los descritos en general en la descripción detallada y por métodos conocidos en el campo de la química.

Ejemplo 1

N-((1-bencilpiperidin-4-il)metil)-2-(4-sulfamoilbencil)-2H-1,2,3-triazol-4- carboxamida



(a) 4-((1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

5 A una disolución de ácido 1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (113 mg, 1,0 mmol) y 4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (256 mg, 1,2 mmol) en DMF (1,5 ml) se añade BOP (530 mg, 1,2 mmol), seguido de DIPEA (0,48 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se separa a presión reducida y el residuo se trata con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de extracción con metileno y metanol (10:1, v/v). Las fases orgánicas combinadas se evaporan hasta sequedad para dar el producto bruto, que se
10 usa en la siguiente etapa sin más purificación. MS (ESI) *m/z* 210,1 [M-Boc+H]⁺

(b) 4-((2-(4-sulfamoilbencil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

Una suspensión del 4-((1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (350 mg), 4-(bromometil)bencenosulfonamida (340 mg, 1,4 mmol) y carbonato potásico (312 mg, 2,3 mmol) en DMF (8 ml) se agita a temperatura ambiente durante la noche. Después de tratamiento rutinario, el producto bruto obtenido se
15 purifica en una columna de gel de sílice para dar 222 mg de producto en forma de un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 379,1 [M-Boc+H]⁺

(c) *N*-(piperidin-4-ilmetil)-2-(4-sulfamoilbencil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

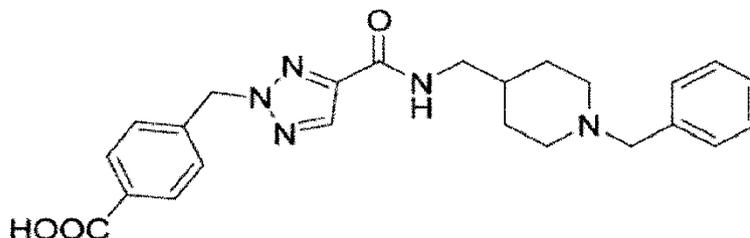
El 4-((2-(4-sulfamoilbencil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)metil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (116 mg, 0,24 mmol) en TFA/CH₃CN al 10% (3 ml) se agita a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se separa a presión
20 reducida y el residuo se seca más con una bomba de alto vacío para dar 170 mg del producto bruto en forma de una sal de TFA, que se usa en la siguiente etapa sin más purificación. MS (ESI) *m/z* 379,1 [M+H]⁺

(d) *N*-((1-bencilpiperidin-4-il)metil)-2-(4-sulfamoilbencil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

Una suspensión de *N*-(piperidin-4-ilmetil)-2-(4-sulfamoilbencil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida bruta (45 mg), bromuro de bencilo (22 μl) y carbonato potásico (82 mg) en DMF (2 ml) se agita a temperatura ambiente durante 2 h.
25 La mezcla de reacción se filtra a través de un microfiltro y el filtrado se purifica con una HPLC preparativa para dar 17 mg de producto puro en forma de un sólido blanco. MS (ESI) *m/z* 469,2 [M+H]⁺

Ejemplo 2

Ácido 4-((4-((1-bencilpiperidin-4-il)metil)carbamoyl)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)benzoico



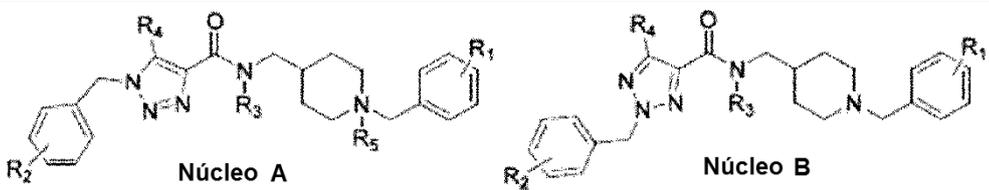
30 Este compuesto se prepara usando un procedimiento análogo al del ejemplo 1, en donde se añade ácido 4-(bromometil)benzoico en la etapa (b) en lugar de 4-(bromometil)bencenosulfonamida. El producto se obtiene en forma de un sólido blanco con 98% de pureza. MS (ESI) *m/z* 434,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 3 - Unión al receptor α7

35 Los ensayos de unión al receptor se llevan a cabo usando métodos previamente establecidos conocidos en la materia. Brevemente, la afinidad de unión por el receptor α7 se mide en membranas de cerebro de rata con [¹²⁵I]α-bungarotoxina (α-BTX) como el radioligando.

Se pueden ver datos representativos en la figura 1. La afinidad de unión por el receptor $\alpha 4\beta 2$ se determina en membranas corticales de rata usando [^3H]epibatidina como radioligando. La unión a nAChR de tipo muscular se determina usando células TE671 humanas con [^{125}I] α -BTX como radioligando. Los compuestos primero se criban con una sola concentración (10 μM) y después con concentraciones múltiples para determinar las CI_{50} si presentaban unión al receptor prometedor en el primer cribado.

Tabla 1: Inhibición de nAChR $\alpha 7$ por los compuestos de triazol de fórmula I (los compuestos de núcleo B son compuestos según las reivindicaciones).

		Núcleo A		Núcleo B		
Núcleo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	% de inhibición con 10 μM
						*= 1-25% **=25-50% ***=50-75% ****75-100%
A	H	2-Cl	Metilo	H	-	****
A	H	3-Cl	H	H	-	****
A	4-SO ₂ -NH ₂	H	H	H	-	*
A	H	2-Cl,4-	Metilo	H	-	**
A	H	4-SO ₂ -NH ₂	H	H	-	***
A	4-SO ₂ -NH ₂	H	H	Etilo	-	*
A	4-SO ₂ -NH ₂	2-Metilo	H	Etilo	-	*
A	4-COOH	H	H	Etilo	-	*
A	4-COOH	2-Metilo	H	Etilo	-	*
A	H	4-COOH	H	H	-	*
B	H	4-SO ₂ -NH ₂	H	H	-	****
B	H	4-COOH	H	H	-	***
A	H	2-Cl	Metilo	H	Metilo	**

La selectividad de estos compuestos se mide en los nAChR neuronal $\alpha 4\beta 2$ y de tipo muscular usando métodos previamente descritos y conocidos en la materia. Con 10 μM , todos los compuestos ensayados mostraron selectividad por el nAChR $\alpha 7$ frente a los otros dos receptores nicotínicos.

Ejemplo 4 - Ensayo funcional del receptor $\alpha 7$

Los ensayos funcionales de receptores usan ensayos de fluorescencia previamente establecidos conocidos en la materia. Brevemente, se puede usar la línea celular de neuroblastoma humano que expresa receptores nicotínicos endógenos en este estudio. Se usa un colorante sensible al Ca^{2+} para controlar los cambios de señal del Ca^{2+} causados por los compuestos ensayados. Se usan la epibatidina y mecamilamina como controles positivos para los ensayos de determinación de agonistas y antagonistas, respectivamente.

La actividad funcional de los compuestos representativos se determina midiendo las señales de fluorescencia del calcio (Ca^{2+}) en células de la línea celular de neuroblastoma humano que expresan receptores nicotínicos

endógenos. La activación inducida por agonista de receptores nicotínicos puede conducir al aumento de los niveles de Ca^{2+} intracelular, mientras que los antagonistas nicotínicos podrían dar como resultado la disminución de las concentraciones de Ca^{2+} intracelular. El colorante sensible al Ca^{2+} fluo-3 se usa ampliamente para controlar los cambios de concentración de Ca^{2+} intracelular causados por ligandos nicotínicos y para identificar el agonismo frente al antagonismo. Los compuestos descritos pueden inhibir la respuesta de fluorescencia de Ca^{2+} producida por la epibatidina de una forma dependiente de la dosis. Esto sugiere que los presentes compuestos son antagonistas de nAChR.

Ejemplo 5 - Farmacocinética

Se usaron ratones C57/BLC macho, de 8-10 semanas de edad, en este experimento. Todas las manipulaciones y usos siguen un protocolo del Comité institucional para el cuidado y uso de animales de la Universidad de Columbia, de acuerdo con las directrices del NIH. El vehículo comprendía 5% de DMSO, 5% de Tween-20, 15% de PEG400 y 75% de dH_2O . Los compuestos se coinyectan a los animales ($N > 3$) con una dosis de 10 mg/kg por administración oral (p.o.). Después de diferentes periodos de tiempo (0,25, 0,5, 1, 2, 4 h), los animales se sacrifican y se recoge la sangre y cerebro. Se recogen los cerebros enteros y se congelan en tubos Eppendorf previamente pesados a -80°C . Los homogeneizados cerebrales se tratan con ultrasonidos con tampón PBS (NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, tampón de fosfato 10 mM) a pH 7,4, usando 2 ml/g (v/p) de homogeneizado. Las muestras de sangre se recogen de las venas retroorbitales usando pipetas pasteur VWR. Las muestras de sangre se centrifugan a 60.000 rpm durante 40 minutos a 4°C , y las fracciones de plasma se separan y almacenan a -80°C . Los homogeneizados cerebrales y el plasma se extraen por agitación vorticial con 2 volúmenes de acetonitrilo y se clarifican por centrifugación a 12.000 g durante 20 min y después se analizan por HPLC/MS/MS. El sistema de HPLC/MS/MS incluía un módulo Waters Alliance 2675 separations Module y un espectrómetro de masas Micromass Quattro-Micro. La separación se logra en la columna (2,1x50 mm) de Synergi 4 μ Fusion-RP con un gradiente de acetato amónico en metanol 10 mM de 40%~100% en 3 min. El volumen de inyección de la muestra es 10 μl y el caudal era 0,6 ml/min. Se llevan a cabo experimentos de control para determinar las eficacias de extracción.

Ejemplo 6. Ensayo de reconocimiento de objeto nuevo/reconocimiento de objeto

Los animales se alojan en jaulas individuales estándar en lechos de serrín en una sala con aire acondicionado (aproximadamente 20°C). Se mantienen con un ciclo de luz/oscuridad de 12/12 h (las luces se encienden de 19:00 a 07:00) y tienen acceso libre al alimento y agua. Las ratas se alojan y el ensayo se lleva a cabo en la misma sala. Una radio, con sonido suave, proporciona ruido de fondo en la sala. Todos los ensayos se hacen entre las 09:00 y 17:00 horas.

Los compuestos descritos en la presente memoria se ensayan con concentraciones 0, 0,3, 1 y 3 mg/kg en un modelo de deficiencia de memoria dependiente del tiempo, es decir, un intervalo entre pruebas de 24 h. Los compuestos se pueden administrar por inyección intraperitoneal (inyección i.p.) 15 minutos - 2 h antes de la primera prueba. El orden de los tratamientos se equilibra para prevenir que los datos sean distorsionados por potenciales preferencias de objeto o lado de los animales.

El ensayo de reconocimiento de objeto se lleva a cabo como se describe en otra parte (p. ej., Ennaceur y Delacour, 1988). El aparato consiste en un recinto circular de aproximadamente 83 cm de diámetro. La mitad trasera de la pared de aproximadamente 40 cm de altura del recinto está hecha de poli(cloruro de vinilo) gris, la mitad delantera consiste en poli(cloruro de vinilo) transparente. La intensidad de la luz es igual en las diferentes partes del aparato, con tubos fluorescentes rojos que proporcionan una iluminación constante de aproximadamente 20 lux en el suelo del aparato. Se ponen dos objetos en una posición simétrica de aproximadamente 10 cm desde la pared, en un diámetro desde el lado izquierdo al derecho del recinto. Cada objeto está disponible por triplicado. Se usan cuatro conjuntos diferentes de objetos. Los diferentes objetos son: 1) un cono que consiste en una base de poli(cloruro de vinilo) gris (diámetro máximo 18 cm) con un collar en la parte superior hecho de aluminio (altura total aproximadamente 16 cm), 2) una botella de vidrio transparente de 1 litro convencional (diámetro de aproximadamente 10 cm, altura de aproximadamente 22 cm) llena con agua, 3) un cubo de metal macizo (aproximadamente 10,0 x 5,0 x 7,5 cm) con dos agujeros (diámetro de aproximadamente 1,9 cm), y 4) un cubo de aluminio sólido con la parte superior cónica (13,0 x 8,0 x 8,0). Las ratas no son capaces de desplazar los objetos.

Una sesión de ensayo consiste en dos pruebas. La duración de cada prueba es 3 min. Durante la primera prueba (T1) el aparato contiene dos objetos idénticos (muestras). Las ratas se ponen en el aparato de cara a la pared en el medio del segmento delantero (transparente). Después del primer periodo de exploración, la rata se vuelve a poner en su jaula. Posteriormente, después de un intervalo de retraso de 24 h, la rata se pone en el aparato para la segunda prueba (T2). El tiempo total que un animal está explorando cada objeto durante T1 y T2 se registra manualmente en un ordenador personal.

La exploración se define como sigue: dirigir la nariz al objeto a una distancia de no más de 2 cm y/o tocar el objeto con la nariz. Sentarse en el objeto no se considera un comportamiento de exploración. Se requiere una cantidad mínima de interacción con el objeto con el fin de lograr la discriminación del objeto fiable, por lo tanto las ratas que exploran menos de 7 s en T1 y/o 9 s en T2 se excluyen del análisis. Con el fin de evitar la presencia de señales olfativas, los objetos se limpian siempre bien después de cada prueba. Se usan todas las combinaciones de objetos

así como de situación (izquierda o derecha) del nuevo objeto de una forma equilibrada para evitar potenciales sesgos debido a preferencias por situaciones u objetos particulares.

5 Las dos primeras semanas, los animales se manipulan diariamente y se deja que se acostumbren a la configuración del ensayo en dos días, es decir, se deja que exploren el aparato (sin ningún objeto) dos veces durante 3 min cada día. Las ratas se adaptan a la rutina del ensayo tras demostrar un comportamiento de discriminación estable, es decir, buena discriminación en el intervalo de 1 h y sin discriminación dos veces durante 3 min cada día. Las ratas se adaptan a la rutina del ensayo hasta que muestran un comportamiento de discriminación estable, es decir, buena discriminación en el intervalo de 1 h y sin discriminación dos veces durante 3 min cada día.

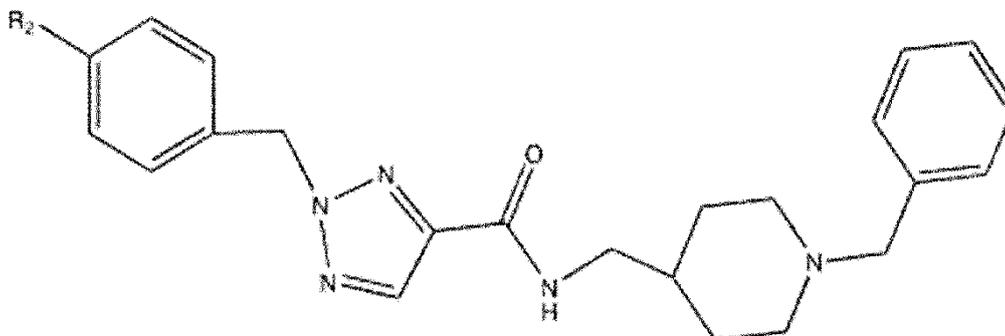
10 Las mediciones básicas son el tiempo que está cada rata explorando un objeto durante T1 y T2. El tiempo que están explorando las dos muestras idénticas se representará por "a1" y "a2". El tiempo que están explorando en T2 la misma muestra y el objeto nuevo se representan por "a" y "b", respectivamente. Se calculan las siguientes variables: $e1 = a1 + a2$, $e2 = a + b$, y $d2 = (b-a)/e2$. e1 y e2 son medidas del tiempo de exploración total de ambos objetos durante T1 y T2 respectivamente. d2 es una medida relativa de la discriminación corregida para la actividad de exploración en la prueba del ensayo (e2). Por lo tanto, incluso si un tratamiento afecta al comportamiento exploratorio, el índice d2 será comparable entre condiciones.

15 El tratamiento con compuestos descritos en la presente memoria potencia significativamente la cognición en animales tratados, de una forma dependiente de la dosis hasta aproximadamente 10 mg/kg, en animales con una administración del compuesto 15 minutos antes de T1. Dosis mayores del compuesto pueden disminuir la cognición en la administración de tratamiento 1 h después de T1.

20

REIVINDICACIONES

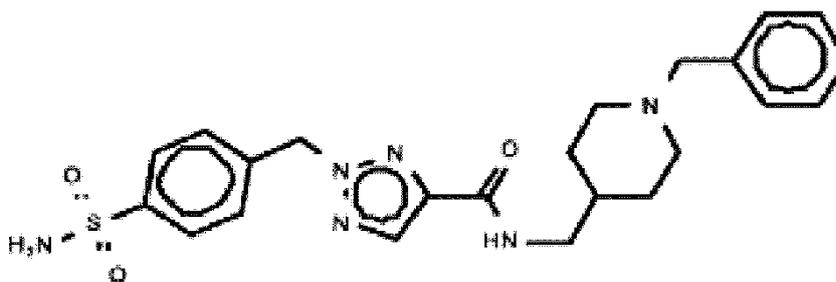
1. Un compuesto de fórmula II



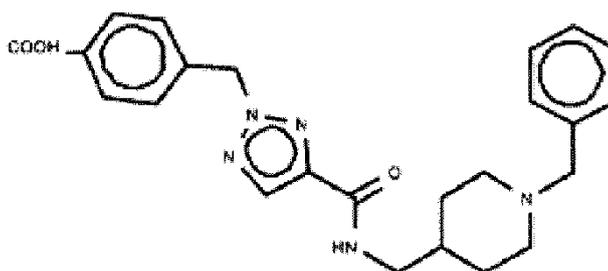
Fórmula II

5 en donde R₂ es halógeno, -SO₂NH₂ o -COOH, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.

2. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de:



Compuesto 17, y



10

Compuesto 18

en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.

3. Un compuesto según las reivindicaciones 1 o 2, que se une al receptor nicotínico de acetilcolina con una afinidad de unión alta con K_D menor de 1 nM.

15 4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, mezclada con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en una forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, o la composición farmacéutica según la reivindicación 4, para usar en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o trastorno caracterizado por la activación de una ruta de receptor de acetilcolina.

20 6. El compuesto o composición para usar según la reivindicación 5, en donde dicha enfermedad o trastorno es el cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, intoxicación por agente nervioso organofosforado, infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), o es el resultado del síndrome de autoinmunodeficiencia

- (SIDA); o en donde dicha enfermedad o trastorno se caracteriza por células cancerosas metastásicas, células cancerosas benignas, o se caracteriza por la presencia de células cancerosas seleccionadas del siguiente grupo de enfermedades o trastornos: carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma de células grandes y mesotelioma pleural, o es un carcinoma de tumor sólido; o en donde un paciente padece o está en riesgo de desarrollar cáncer; y además opcionalmente en donde se administra un nuevo antagonista del receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$ simultáneamente con un segundo tratamiento para el cáncer, del grupo que consiste en: capecitabina, trastuzumab, pertuzumab, cisplatino e irinotecán.
- 5
7. El compuesto o composición para usar según la reivindicación 5, en donde la enfermedad o trastorno es un deterioro cognitivo, p. ej. procesamiento auditivo y atención afectados, organización espacial afectada, aprendizaje verbal afectado, memoria semántica y verbal afectadas, funciones ejecutivas afectadas, y/o una enfermedad o trastorno relacionado con el deterioro cognitivo; en donde además opcionalmente la enfermedad o trastorno relacionado con la cognición es deterioro cognitivo leve; y en donde además opcionalmente se usa un antagonista del receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$ para tratar al menos uno de los síntomas del deterioro cognitivo, p. ej., procesamiento auditivo y atención afectados, organización espacial afectada, aprendizaje verbal afectado, memoria semántica y verbal afectadas, funciones ejecutivas afectadas.
- 10
- 15
8. El compuesto o composición para usar según la reivindicación 5, en donde la enfermedad o trastorno es la enfermedad de Alzheimer, y en donde además opcionalmente se usa una cantidad eficaz de un antagonista del receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$ para tratar al menos un síntoma de la enfermedad de Alzheimer, en donde opcionalmente el síntoma de la enfermedad de Alzheimer es el deterioro cognitivo, p. ej., procesamiento auditivo y atención afectados, organización espacial afectada, aprendizaje verbal afectado, memoria semántica y verbal afectadas, funciones ejecutivas afectadas.
- 20
9. El compuesto o composición para usar según la reivindicación 5, en donde se usa un antagonista del receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$ para tratar la psicosis, p. ej., en la esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico, trastorno delirante, manía o trastorno bipolar, en donde además opcionalmente el antagonista del receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$ se usa para tratar al menos un síntoma de la psicosis, y en donde además opcionalmente el deterioro cognitivo es un síntoma de la psicosis, en donde el deterioro cognitivo es cualquiera de lo siguiente, p. ej., procesamiento auditivo y atención afectados, organización espacial afectada, aprendizaje verbal afectado, memoria semántica y verbal afectadas, funciones ejecutivas afectadas.
- 25
10. El compuesto o composición para usar según la reivindicación 5, en donde el tratamiento se dirige a que un paciente deje de fumar.
- 30
11. El compuesto o composición para usar según la reivindicación 5, en donde el uso que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 mejora la cognición.