

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 676 396**

51 Int. Cl.:

C07D 213/26	(2006.01)	A61K 31/44	(2006.01)
C07D 213/30	(2006.01)	A61K 31/4355	(2006.01)
C07D 213/40	(2006.01)	A61K 31/436	(2006.01)
C07D 213/61	(2006.01)	A61K 31/505	(2006.01)
C07D 213/64	(2006.01)	A61P 25/00	(2006.01)
C07D 213/71	(2006.01)		
C07D 213/74	(2006.01)		
C07D 213/78	(2006.01)		
C07D 405/12	(2006.01)		
C07D 491/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.07.2012 PCT/EP2012/063219**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.01.2013 WO13007621**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2012 E 12740520 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.05.2018 EP 2729447**

54 Título: **Moduladores alostéricos positivos del receptor de acetilcolina nicotínico**

30 Prioridad:

08.07.2011 DK 201100520 P
08.07.2011 US 201161505847 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.07.2018

73 Titular/es:

H. LUNDBECK A/S (100.0%)
Ottiliavej 9
2500 Valby, DK

72 Inventor/es:

ESKILDSSEN, JØRGEN;
SAMS, ANETTE GRAVEN y
PÜSCHL, ASK

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 676 396 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

Moduladores alostéricos positivos del receptor de acetilcolina nicotínico

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos útiles para usar en terapia, a composiciones que comprenden dichos compuestos y a los compuestos para usar en métodos de tratamiento de enfermedades que comprenden la administración de dichos compuestos. Los compuestos mencionados son moduladores alostéricos positivos (PAM) del receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$.

Antecedentes de la invención

10 Los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) pertenecen a la superfamilia de canales iónicos regulados por ligando, y regulan el flujo de cationes incluyendo el calcio. Los nAChR son activados de forma endógena por la acetilcolina (ACh) y se pueden dividir en receptores nicotínicos de la unión neuromuscular y receptores nicotínicos neuronales (NNR). Los NNR son expresados ampliamente por el sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP). Se ha sugerido que los NNR tienen una función importante en la función del SNC modulando la liberación de muchos neurotransmisores, por ejemplo, ACh, norepinefrina, dopamina, serotonina y GABA, entre otros, dando como resultado una amplia variedad de efectos fisiológicos.

15 Se han descrito diecisiete subunidades de nAChR hasta la fecha, que se identifican como $\alpha 2$ - $\alpha 10$, $\beta 1$ - $\beta 4$, γ , δ y ϵ . De estas subunidades, nueve subunidades, de $\alpha 2$ a $\alpha 7$ y de $\beta 2$ a $\beta 4$, existen de forma destacada en el cerebro de mamíferos. Existen muchos complejos de nAChR funcionalmente diferentes, por ejemplo cinco subunidades $\alpha 7$ pueden formar un receptor como un pentámero funcional homomérico o combinaciones de diferentes subunidades pueden formar receptores heteroméricos tales como receptores $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 3\beta 4$ (Gotti, C. et al., *Prog. Neurobiol.*, 2004, 74: 363-396; Gotti, C. et al., *Biochemical Pharmacology*, 2009, 78: 703-711).

20 El receptor $\alpha 7$ homomérico es uno de los NNR más abundantes, junto con los receptores $\alpha 4\beta 2$, en el cerebro, en donde es fuertemente expresado en el hipocampo, corteza, núcleos talámicos, área tegmental ventral y sustancia negra (Broad, L. M. et al., *Drugs of the Future*, 2007, 32(2): 161-170, Poorthuis RB, *Biochem Pharmacol.* 2009, 1;78(7):668-76).

25 La función del NNR $\alpha 7$ en la señalización neuronal se ha investigado activamente. Se ha demostrado que los NNR $\alpha 7$ regulan la excitabilidad interneuronal y modulan la liberación de neurotransmisores tanto excitatorios como inhibidores. Además, se ha descrito que los NNR $\alpha 7$ están implicados en efectos neuroprotectores en modelos experimentales de daño celular (Shimohama, S., *Biol Pharm Bull.* 2009, 32(3):332-6).

30 Los estudios han mostrado que las subunidades $\alpha 7$, cuando se expresan de forma recombinante in vitro, se activan y desensibilizan rápidamente, y presentan permeabilidad al calcio relativamente más alta en comparación con otras combinaciones de NNR (Papke, R.L. et al., *J Pharmacol Exp Ther.* 2009, 329(2):791-807).

35 Los NNR, en general, están implicados en diferentes funciones cognitivas, tales como aprendizaje, memoria y atención, y por lo tanto en trastornos del SNC, es decir, enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), síndrome de Tourette, esquizofrenia, trastorno bipolar, dolor y dependencia del tabaco (Keller, J. J. et al., *Behav. Brain Res.* 2005, 162: 143-52; Haydar, S.N. et al., *Curr Top Med Chem.* 2010;10(2):144-52).

40 Los NNR $\alpha 7$ en particular, se han asociado también con trastornos cognitivos que incluyen, por ejemplo, TDAH, trastornos del espectro autista, EA, trastorno cognitivo leve (TCL), deterioro de la memoria asociada con la edad (DMAE), demencia senil, degeneración de lóbulo frontotemporal, demencia asociada con VIH (HAD), deterioro cognitivo asociado con VIH (VIH-CI), enfermedad de Pick, demencia asociada con cuerpos de Lewy, trastorno cognitivo asociado con esclerosis múltiple, demencia vascular, deterioro cognitivo en epilepsia, deterioro cognitivo asociado con X frágil, deterioro cognitivo asociado con la ataxia de Friedreich y demencia asociada con el síndrome de Down, así como deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia. Además, se ha visto que los NNR $\alpha 7$ están implicados en los efectos neuroprotectores de la nicotina tanto in vitro (Jonnala, R. B. et al., *J. Neurosci. Res.*, 2001, 66: 565- 572) como in vivo (Shimohama, S., *Brain Res.*, 1998, 779: 359-363) así como en la señalización del dolor. Más en particular, la neurodegeneración subyace en varios trastornos progresivos del SNC que incluyen, pero no se limitan a EA, EP, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, demencia con cuerpos de Lewy, así como función del SNC disminuida como resultado de lesión cerebral traumática. Por ejemplo, la función deteriorada de los NNR $\alpha 7$ por péptidos beta-amiloides asociados con la EA se ha implicado como un factor clave en el desarrollo de los déficits cognitivos asociados con la enfermedad (Liu, Q.-S., et al., *PNAS*, 2001,98: 4734-4739). Por lo tanto, la modulación de la actividad de los NNR $\alpha 7$ demuestra un potencial prometedor para prevenir o tratar una variedad de enfermedades indicadas antes, tales como la EA, otras demencias, otras enfermedades neurodegenerativas, esquizofrenia y neurodegeneración, con una patología subyacente que implica a la función cognitiva que incluye, por ejemplo, aspectos de aprendizaje, memoria y atención (Thomsen, M.S. et al., *Curr Pharm Des.* 2010 Jan;16(3):323-43; Olincy, A. et al., *Arch Gen Psychiatry.* 2006, 63(6):630-8; Deutsch, S.I., *Clin Neuropharmacol.* 2010, 33(3):114-20; Feuerbach, D., *Neuropharmacology.* 2009, 56(1): 254-63).

Los ligandos de NNR, incluyendo los ligandos $\alpha 7$, también se han implicado en el control de peso, inflamación en la diabetes, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), angiogénesis y como potenciales analgésicos (Marrero, M.B. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2010, 332(1):173-80; Vincler, M., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 2005, 14 (10): 1191-1 198; Rosas-Ballina, M., *J. Intern Med.* 2009 265(6):663-79; Arias, H.R., *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2009, 41(7):1441-51; Tizabi, Y., *Biol Psychiatry*. 2002, 51(2):164-71).

Se sabe que la nicotina potencia la atención y el rendimiento cognitivo, reduce la ansiedad, mejora la percepción sensorial y tiene efectos analgésicos y neuroprotectores cuando se administra. Dichos efectos son mediados por el efecto no selectivo de la nicotina en múltiple subtipos de receptores nicotínicos. Sin embargo, la nicotina también tiene efectos adversos, tales como problemas cardiovasculares y gastrointestinales (Karaconji, I.B. et al., *Arh Hig Rada Toksikol.* 2005, 56(4):363-71). Por consiguiente, es necesario identificar compuestos selectivos de subtipo que retengan los efectos beneficiosos de la nicotina, o un ligando de NNR, mientras que eliminen o disminuyan los efectos adversos.

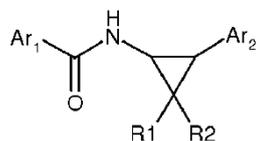
Los ejemplos de ligandos del NNR descritos son agonistas de NNR $\alpha 7$, tales como DMXB-A, SSR180711 y ABT-107, que han mostrado algunos efectos beneficiosos en el procesamiento cognitivo tanto en roedores como en seres humanos (H312: 1213-22; Olincy, A. et al., *Arch Gen Psychiatry*. 2006 63(6):630-8; Pichat, P., et al., *Neuropsychopharmacology*. 2007 32(1):17-34; Bitner, R.S., *J Pharmacol Exp Ther.* 2010 1;334(3):875-86). Además, se ha descrito que la modulación de los NNR $\alpha 7$ mejora los síntomas negativos en pacientes con esquizofrenia (Freedman, R. et al., *Am J Psychiatry*. 2008 165(8):1040-7).

A pesar de los efectos beneficiosos de los ligandos de NNR, sigue estando poco claro si el tratamiento crónico con agonistas que afectan a los NNR puede proporcionar beneficio subóptimo debido a la activación sostenida y desensibilización de los NNR, en particular del subtipo NNR $\alpha 7$. A diferencia de los agonistas, la administración de un modulador alostérico positivo (PAM) puede reforzar la transmisión colinérgica endógena sin estimular directamente el receptor objetivo. Los PAM nicotínicos pueden modular selectivamente la actividad de la ACh en los NNR, conservando la cinética de activación y desactivación del receptor. Por consiguiente, han surgido los PAM selectivos de NNR $\alpha 7$ (Faghiih, R., *Recent Pat CNS Drug Discov.* 2007, 2(2):99-106).

Por consiguiente, sería beneficioso aumentar la función de los NNR $\alpha 7$ potenciando el efecto del neurotransmisor endógeno acetilcolina a través de los PAM. Esto podría reforzar la neurotransmisión colinérgica endógena sin activar directamente los NNR $\alpha 7$, como agonistas. Realmente, los PAM para potenciar la actividad de canales se ha demostrado que son clínicamente satisfactorios para receptores GABA_A donde las benzodiazepinas y barbituratos se comportan como PAM actuando como sitios distintos (Hevers, W. et al., *Mol. Neurobiol.*, 1998, 18: 35-86).

Hasta la fecha solo se conocen unos pocos PAM de NNR, tales como 5-hidroxiindol (5-HI), ivermectina, galantamina, y SLURP-1, un péptido derivado de acetilcolinesterasa (AChE). También se ha descrito que la genisteína, un inhibidor de quinasa aumenta las respuestas de $\alpha 7$. También se ha descrito que PNU-120596, un derivado de urea, aumenta la potencia de la ACh así como mejora las deficiencias de percepción auditiva inducidas por amfetamina en ratas. También se ha descrito que NS1738, JNJ-1930942 y el compuesto 6 potencian la respuesta de la ACh y ejercen efecto beneficioso en modelos experimentales de procesamiento sensorial y cognitivo en roedores. Otros PAM de NNR incluyen derivados de quinuclidina, indol, benzopirazol, tiazol y benzoisotiazoles (Hurst, R. S. et al., *J. Neurosci.* 2005, 25: 4396-4405; Faghiih, R., *Recent Pat CNS Drug Discov.* 2007, 2(2):99-106; Timmermann, D.B., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007, 323(1):294-307; Ng, H.J. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007, 8;104(19):8059-64; Dinklo, T., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011, 336(2):560-74).

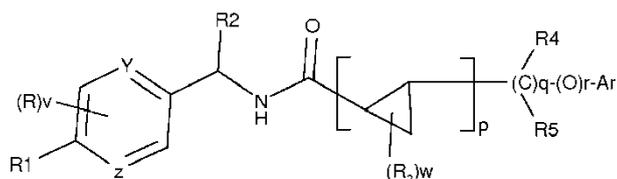
El documento WO 2009/043784 cita compuestos de estructura general



cuyos compuestos se dice que son PAM del NNR $\alpha 7$.

Los PAM del NNR $\alpha 7$ actualmente conocidos demuestran en general actividad débil, tienen un intervalo de efectos no específicos, o pueden lograr un acceso solo limitado al sistema nervioso central donde los NNR $\alpha 7$ son expresados de forma abundante. Por consiguiente, sería beneficioso identificar y proporcionar nuevos compuestos PAM de NNR $\alpha 7$ y composiciones para el tratamiento de enfermedades y trastornos en donde estén implicados los NNR $\alpha 7$. Sería además particularmente beneficioso si dichos compuestos pudieran proporcionar eficacia mejorada del tratamiento a la vez que redujeran efectos adversos asociados con compuestos que se dirigen a receptores nicotínicos neuronales por modulación selectiva de los NNR $\alpha 7$.

El documento WO 2010/137351 cita compuestos de la estructura general



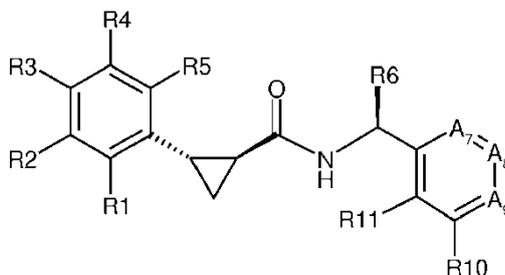
como bloqueantes de canales de calcio o sodio. Los ejemplos de compuestos descritos en el documento WO 2010/137351 no se pretende que estén incluidos en la presente invención.

- 5 En particular los compuestos {(S)-1-[5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-il]-etil}-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico, {(S)-1-[5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-il]-etil}-amida del ácido (1S,2S)-2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico y {(S)-1-[5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-il]-etil}-amida del ácido (1S,2S)-2-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-ciclopropanocarboxílico se describen en el documento WO 2010/137351 y no se reivindican en la presente invención.

Resumen de la invención

- 10 El objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos que son moduladores alostéricos positivos (PAM) del receptor nicotínico de acetilcolina subtipo $\alpha 7$.

Los compuestos de la presente invención se definen por la siguiente fórmula [I]:



[I]

- 15 en donde R1, R2, R3, R4 y R5 se seleccionan independientemente entre sí de H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano y halógeno, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de cloro y flúor;

R6 es hidroximetilo;

A7 es C-R7, A8 es N y A9 es C-R9;

- 20 R7, R9, R10 y R11 se seleccionan independientemente entre sí de H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano, NR₁₂R₁₃, alquilsulfonilo C₁₋₆ y halógeno, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ alquinilo C₂₋₆ o alcoxi C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de cloro, flúor, alcoxi C₁₋₆, ciano y NR₁₂R₁₃;

R12 y R13 representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 25 En una realización, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula [I], y sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar como un medicamento.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula [I], y sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en terapia.

- 30 En una realización, la invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula [I], y sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de psicosis; esquizofrenia; trastornos cognitivos; deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia; trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH); trastornos del espectro autista, enfermedad de Alzheimer (EA); deterioro cognitivo leve (DCL); deterioro de la memoria asociado a la edad (DMAE); demencia senil; demencia en SIDA; enfermedad de Pick; demencia asociada con cuerpos de Lewy; demencia asociada con el síndrome de Down;
- 35 enfermedad de Huntington; enfermedad de Parkinson (EP); trastorno obsesivo compulsivo (TOC); lesión cerebral traumática; epilepsia; estrés postraumático; síndrome de Wernicke-Korsakoff (WKS); amnesia postraumática; déficits

cognitivos asociados con la depresión; diabetes, control de peso, trastornos inflamatorios, angiogénesis reducida; esclerosis lateral amiotrófica y dolor.

5 En una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula [I] y sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 En una realización, la invención se refiere a un kit que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula [I], y sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con un compuesto seleccionado de la lista de inhibidores de acetilcolinesterasa; antagonistas del receptor de glutamato; inhibidores del transporte de dopamina; inhibidores del transporte de noradrenalina; antagonistas de D2; agonistas parciales de D2; antagonistas de PDE10; antagonistas de 5-HT2A; antagonistas de 5-HT6; antagonistas de KCNQ; litio; bloqueantes de canales de sodio y potenciadores de la señalización de GABA.

Definiciones

15 En el presente contexto, "opcionalmente sustituido" significa que el resto indicado puede o no estar sustituido, u cuando está sustituido está mono, di o trisustituido, tal como con 1, 2 o 3 sustituyentes. En algunos casos, el sustituyente se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, fenilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxilo y halógeno. Se entiende que donde no se indican sustituyentes para un resto "opcionalmente sustituido", entonces la posición se mantiene con un átomo de hidrógeno.

20 En el presente contexto, "alquilo" se pretende que indique un hidrocarburo saturado lineal, ramificado y/o cíclico. En particular "alquilo C₁₋₆" se pretende que indique dicho hidrocarburo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo C₁₋₆ incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metilciclopropilo, 2-metilpropilo y terc-butilo. Los ejemplos de alquilo C₁₋₆ sustituido incluyen, p. ej. fluorometilo e hidroximetilo.

25 En el presente contexto, "alqueno" se pretende que indique un hidrocarburo lineal, ramificado y/o cíclico, no aromático, que comprende al menos un doble enlace carbono-carbono. En particular "alqueno C₂₋₆" se pretende que indique dicho hidrocarburo que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alqueno C₂₋₆ incluyen eteno, 1-propeno, 2-propeno, 1-buteno, 2-buteno y 3-buteno y ciclohexeno.

30 En el presente contexto, "alquino" se pretende que indique un hidrocarburo lineal, ramificado y/o cíclico, no aromático, que comprende al menos un triple enlace carbono-carbono y opcionalmente uno o más dobles enlaces carbono-carbono. En particular "alquino C₂₋₆" se pretende que indique dicho hidrocarburo que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquino C₂₋₆ incluyen etino, 1-propino, 2-propino, 1-butino, 2-butino, 3-butino y 5-but-1-en-3-ino.

En el presente contexto, "hidroxilo" se pretende que indique -OH.

35 En el presente contexto, "alcoxi" se pretende que indique un resto de fórmula -OR', en donde R' indica alquilo como se ha definido antes. En particular "alcoxi C₁₋₆" se pretende que indique dicho resto en donde la parte de alquilo tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Los ejemplos de "alcoxi C₁₋₆" incluyen metoxi, etoxi, n-butoxi y terc-butoxi.

En el presente contexto, "alquilsulfonilo" se pretende que indique -S(O)₂alquilo. En particular alquilsulfonilo C₁₋₆ se pretende que indique dicho resto en donde la parte de alquilo tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Se menciona en particular el metilsulfonilo.

40 En el presente contexto, un "resto monocíclico" se pretende que indique un resto cíclico que comprende solo un anillo, dicho resto cíclico puede ser saturado o insaturado.

En el presente contexto, los términos "halógeno-" y "halógeno" se usan de forma intercambiable y se refieren a flúor, cloro, bromo o yodo.

En el presente contexto, el término "ciano" indica el grupo -C≡N, que consiste en un átomo de carbono con un triple enlace con un átomo de nitrógeno.

45 En el presente contexto, "átomo del anillo" se pretende que indique los átomos que constituyen un anillo y los átomos del anillo se seleccionan de C, N, O y S. Como un ejemplo, tanto el benceno como el tolueno tienen 6 carbonos como átomos del anillo, mientras que la piridina tiene 5 carbonos y 1 nitrógeno como átomos del anillo.

En el presente contexto, "heteroátomo" significa un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre.

50 En el presente contexto, "deuterio" indica el isotipo atómico de hidrógeno que consiste en un protón y un neutrón en su núcleo, y por lo tanto tiene un peso aproximado de dos (2). El deuterio se representa como D, d o ²H. Un ejemplo de un sustituyente que comprende deuterio es (2,2,2-d₃)-etoxi en donde tres de los hidrógenos en el etoxi son isótopos ²H.

- En el presente contexto, “exceso enantiomérico” representa el % de exceso de un compuesto en una mezcla de compuestos enantiómeros. Si por ejemplo un exceso enantiomérico es de 90% entonces la relación de compuesto con su enantiómero es 95: 5 y su un exceso enantiomérico es de 95% entonces la relación del compuesto con su enantiómero es 97,5:2,5. Igualmente, “exceso diastereoisomérico” representa el % de exceso de un compuesto en una mezcla de diastereoisómeros.
- En el presente contexto, sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales de metales farmacéuticamente aceptables, sales de amonio y amonio alquilado. Las sales de adición de ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos así como ácidos orgánicos.
- Los ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfámico, nítrico y similares.
- Los ejemplos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, itacónico, láctico, metanosulfónico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metanosulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilensalicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ácidos teofilina-acético, así como 8-halogenoteolifinas, por ejemplo, 8-bromoteofilina y similares. Los ejemplos adicionales de sales de adición de ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables citadas en Berge, S.M. et al., *J. Pharm. Sci.* 1977,66,2.
- Los ejemplos de sales de metales incluyen sales de litio, sodio, potasio, magnesio y similares.
- Los ejemplos de sales de amonio y amonio alquilado incluyen sales de amonio, metil-, dimetil-, trimetil-, etil-, hidroxietil-, dietil-, n-butil-, sec-butil-, terc-butil-, tetrametilamonio y similares.
- En el presente contexto, los vehículos farmacéuticos incluyen diluyentes o cargas sólidas inertes, disoluciones acuosas estériles y diferentes disolventes orgánicos. Los ejemplos de vehículos sólidos incluyen lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábica, estearato de magnesio, ácido esteárico y ésteres de alquilo inferior de la celulosa. Los ejemplos de vehículos líquidos incluyen, pero no se limitan a jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminos de ácidos grasos, polioxietileno y agua. De forma similar, el vehículo puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera.
- En el presente contexto, la expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” de un compuesto significa una cantidad suficiente para curar, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad dada y sus complicaciones en una intervención terapéutica que comprende la administración de dicho compuesto. Una cantidad adecuada para llevar a cabo esto se define como “cantidad terapéuticamente eficaz”. Las cantidades eficaces para cada fin dependerán de la gravedad del trastorno o lesión así como del peso y estado general del sujeto. Se entenderá que la determinación de la dosis adecuada se puede lograr usando experimentación rutinaria, por construcción de una matriz de valores y ensayando diferentes puntos en la matriz, lo cual se basa todo en la experiencia del médico entrenado.
- En el presente contexto, el término “tratamiento” y “tratar” significa la atención integral y cuidado de un paciente con el fin de combatir una afección, tal como una enfermedad o un trastorno. Se pretende que el término incluya todo el espectro de tratamientos para una afección dada que sufre el paciente, tal como la administración del compuesto activo para aliviar los síntomas o complicaciones, retrasar el avance de la enfermedad, trastorno o afección, aliviar o disminuir los síntomas y complicaciones y/o curar o eliminar la enfermedad, trastorno o afección, así como prevenir la afección, en donde la prevención se entiende como la atención integral y cuidado de un paciente con el fin de combatir una afección, o trastorno e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir el inicio de los síntomas o complicaciones. No obstante, los tratamiento profilácticos (preventivos) y terapéuticos (curativos) son dos aspectos separados de la presente invención. El paciente que se va a tratar preferiblemente es un mamífero, en particular un ser humano.
- En el presente contexto, la expresión “trastornos cognitivos” se pretende que indique trastornos caracterizados por anomalías en aspectos de percepción, resolución de problemas, lenguaje, aprendizaje, memoria de trabajo, memoria, reconocimiento social, atención y procesamiento preatencional, tal como por ejemplo, trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastornos del espectro autista, enfermedad de Alzheimer (EA), deterioro cognitivo leve (DCL), deterioro de la memoria asociado a la edad (DMAE), demencia senil, demencia vascular, demencia del lóbulo frontotemporal, enfermedad de Pick, demencia asociada con cuerpos de Lewy y demencia asociada con síndrome de Down, deterioro cognitivo asociado con esclerosis múltiple, deterioro cognitivo en epilepsia, deterioro cognitivo asociado con X frágil, deterioro cognitivo asociado con neurofibromatosis, deterioro cognitivo asociado con ataxia de Friedreich, parálisis supranuclear progresiva (PSP), demencia asociada al VIH (HAD), deterioro cognitivo asociado al VIH (HIV-CI), enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson (EP), trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), lesión cerebral traumática, epilepsia, estrés postraumático, síndrome de

Wernicke-Korsakoff (WKS), amnesia postraumática, déficits cognitivos como asociados con la depresión así como el deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia.

5 Las propiedades de potenciación cognitiva de un compuesto se pueden evaluar, p. ej., por el paradigma atencional de cambio de conjunto, que es un modelo animal que permite la evaluación del funcionamiento ejecutivo a través del aprendizaje de discriminación por desplazamiento intradimensional (ID) frente a extradimensional (ED). El estudio se puede realizar comprobando si el compuesto atenúa el "deterioro del rendimiento atencional" inducido por la administración subcrónica de PCP en ratas, como describen Rodefer, J.S. et al., *Eur. J. Neurosci.* 2005, 21:1070-1076.

10 En el presente contexto, la expresión "trastornos del espectro autista" se pretende que indique trastornos caracterizados por anomalías extendidas de interacciones sociales y comunicación verbal y no verbal, así como intereses restringidos, comportamiento y atención repetitivos, tales como, pero no limitado a autismo, síndrome de Asperger, trastorno generalizado del desarrollo no especificado (PDD-NOS), síndrome de Rett, síndrome de Angelman, X frágil, síndrome de DiGeorge y trastorno desintegrativo infantil.

15 En el presente contexto, la expresión "trastornos inflamatorios" se pretende que indique trastornos caracterizados por anomalías del sistema inmunitario tales como, pero no limitado a reacciones alérgicas y miopatías que producen inflamación anómala, así como enfermedades no inmunitarias con orígenes etiológicos en procedimientos inflamatorios se cree que incluyen, pero no se limitan a cáncer, aterosclerosis, osteoartritis, artritis reumatoide y enfermedad cardíaca isquémica.

Descripción detallada de la invención

20 Los autores de la presente invención han descubierto que determinados compuestos nuevos son moduladores alostéricos positivos (PAM) de los NNR y, como tales, se pueden usar en el tratamiento de diferentes trastornos.

25 Los PAM de NNR se pueden administrar en combinación con otros fármacos con el fin de lograr un tratamiento más eficaz en determinadas poblaciones de pacientes. Un PAM de NNR $\alpha 7$ puede actuar de forma sinérgica con otro fármaco, esto se ha descrito en animales para la combinación de compuestos que afectan a receptores nicotínicos, que incluyen los NNR $\alpha 7$ y el antagonismo de D2 (Wiker, C, *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 2008, 11 (6): 845-50).

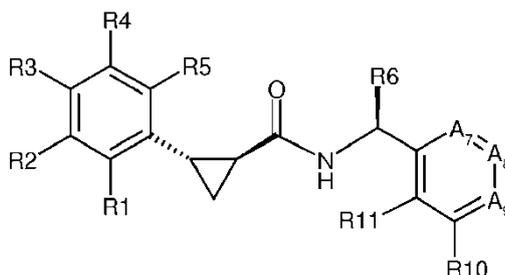
30 Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden ser un tratamiento útil en combinación con otro fármaco, p. ej., seleccionado de inhibidores de la acetilcolinesterasa, antagonistas del receptor de glutamato, inhibidores del transporte de dopamina, inhibidores del transporte de noradrenalina, antagonistas de D2, agonistas parciales de D2, antagonistas de PDE10, antagonistas de 5-HT2A, antagonistas de 5-HT6 y antagonistas de KCNQ, litio, bloqueadores de los canales de sodio, potenciadores de la señalización de GABA.

35 En una realización, los compuestos de la presente invención se usan para el tratamiento de pacientes que ya están en tratamiento con otro fármaco seleccionado de la lista anterior. En una realización, los compuestos de la presente invención están adaptados para administración simultánea con dicho otro fármaco. En una realización, los compuestos de la presente invención están adaptados para administrar secuencialmente con dicho otro fármaco. En una realización, los compuestos de la presente invención se usan como el único medicamento en el tratamiento de un paciente. En una realización, los compuestos de la presente invención se usan para el tratamiento de pacientes que ya no están en tratamiento con otro fármaco seleccionado de la lista anterior.

Realizaciones según la invención

40 A continuación se describen realizaciones de la invención. La primera realización se indica con E1, la segunda realización se indica con E2 etc.

E1. Un compuesto según la fórmula [I]



[I]

en donde R1, R2, R3, R4 y R5 se seleccionan independientemente entre sí de H, alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano y halógeno, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de cloro y flúor;

5 R6 es hidroximetilo;

A7 es C-R7, A8 es N y A9 es C-R9;

10 R7, R9, R10 y R11 se seleccionan independientemente entre sí de H, alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano, NR12R13, alquilsulfonilo C₁₋₆ y halógeno, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ o alcoxi C₁₋₆, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de cloro, flúor, alcoxi C₁₋₆, ciano y NR12R13;

R12 y R13 representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

E2. El compuesto según la realización 1, en donde R1, R2, R3, R4 y R5 se seleccionan independientemente entre sí de H, metilo, flúor y cloro.

15 E3. El compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-2, en donde cuatro o más de R1, R2, R3, R4 y R5 son H.

E4. El compuesto según la realización 3, en donde todos de R1, R2, R3, R4 y R5 son H.

20 E5. El compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-4, en donde R7, R9, R10 y R11 se seleccionan independientemente entre sí de H, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, -N(CH₃)₂, metilsulfonilo, flúor y cloro, en donde dicho alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, alcoxi C₁₋₄ y ciano.

25 E6. El compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-5, en donde R7, R9, R10 y R11 se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano o halógeno, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alqueniilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ o alcoxi C₁₋₆, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, alcoxi C₁₋₆ y ciano.

E7. El compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-6, en donde R7, R9, R10 and R11 se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₄, alqueniilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano y halógeno, en donde dicho alquilo C₁₋₄, alqueniilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄ o alcoxi C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor y alcoxi C₁₋₄.

30 E8. El compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-7, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno están representados por deuterio.

E9. El compuesto según la realización 8, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno en R7, R9, R10 y R11 están representados por deuterio.

35 E10. El compuesto según cualquiera de las realizaciones 8-9, en donde al menos aproximadamente 85% del compuesto tiene un átomo de deuterio en cada posición indicada como deuterio, y cualquier átomo no indicado como deuterio está presente aproximadamente en su abundancia isotópica natural.

E11. El compuesto según la realización 10, en donde al menos aproximadamente 90% del compuesto tiene un átomo de deuterio en cada posición indicada como deuterio, y cualquier átomo no indicado como deuterio está presente aproximadamente en su abundancia isotópica natural.

40 E12. El compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-11, en donde R7, R10 y R11 representan todos H.

E13. El compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-12, en donde R9 se selecciona de metilo, alcoxi C₁₋₄ o ciano, en donde dicho metilo está opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₄ o uno o más flúor.

45 E14. El compuesto según la realización 13, en donde R9 representa alcoxi C₁₋₄ y uno o más de los átomos de hidrógeno en dicho alcoxi C₁₋₄ están representados por deuterio.

E15. El compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-14, que tiene un exceso diastereoisomérico de al menos 80% tal como al menos 85%, tal como al menos 90%, tal como al menos 95%.

E16. El compuesto según la realización 1 seleccionado de

50 21: [(R)-2-hidroxi-1-(6-propoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico;

- 22: [(R)-2-hidroxi-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico;
- 24: [(R)-2-hidroxi-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico;
- 5 25: [(R)-2-hidroxi-1-(6-metil-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico;
- 26: [(R)-2-hidroxi-1-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico;
- 27: [(R)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico;
- 10 28: [(R)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico;
- 29: [(R)-2-hidroxi-1-(6-propoxipiridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico;
- 15 30: [(R)-2-hidroxi-1-(6-propoxipiridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico;
- 31: [(R)-1-(6-(2,2,2-d₃)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico;
- 32: [(R)-1-(6-(1,1-d₂)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico;
- 20 33: [(R)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxiethyl]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico;
- 34: [(R)-1-(6-(1,1,2,2,2-d₅)-etoxipiridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico;
- 25 35: [(R)-1-(6-(2,2,2-d₃)-etoxipiridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico ácido;
- 36: [(R)-1-(6-(1,1-d₂)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico;
- 37: [(R)-1-(6-(1,1-d₂)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico;
- 30 38: [(R)-1-(6-(1,1,2,2,2-d₅)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanocarboxílico;
- 39: [(R)-1-(6-(2,2,2-d₃)-etoxipiridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico;
- 35 40: [(R)-1-(6-ciclobutoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico;
- 41: [(R)-1-(6-ciclobutoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico;
- 42: [(R)-1-(6-ciclobutoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico;
- 40 y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de estos compuestos.

E17. Un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-16, para usar como un medicamento.

E18. Un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-16, para usar en terapia.

45 E19. Un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-16, para usar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de psicosis; esquizofrenia; trastornos cognitivos; deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia; trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH); trastornos del espectro autista, enfermedad de Alzheimer (EA); deterioro cognitivo leve (DCL); deterioro de la memoria asociado a la edad (DMAE); demencia senil; demencia del SIDA; enfermedad de Pick; demencia asociada

con cuerpos de Lewy; demencia asociada con el síndrome de Down; enfermedad de Huntington; enfermedad de Parkinson (EP); trastorno obsesivo compulsivo (TOC); lesión cerebral traumática; epilepsia; estrés postraumático; síndrome de Wernicke-Korsakoff (WKS); amnesia postraumática; déficits cognitivos asociados con la depresión; diabetes, control de peso, trastornos inflamatorios, angiogénesis reducida; esclerosis lateral amiotrófica y dolor.

E20. El compuesto según la realización 19, en donde dicha enfermedad o trastorno se selecciona de esquizofrenia; EA; TDAH; trastornos del espectro autista; EP; esclerosis lateral amiotrófica; enfermedad de Huntington; demencia asociada con cuerpos de Lewy y dolor.

E21. El compuesto según la realización 20, en donde dicha enfermedad o trastorno se selecciona de esquizofrenia; EA; TDAH y trastornos del espectro autista.

E22. El compuesto según la realización 21, en donde dicha enfermedad o trastorno se selecciona de síntomas negativos y/o cognitivos de la esquizofrenia.

E23. El compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-16, para usar simultánea o secuencialmente con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado de la lista que consiste en inhibidores de acetilcolinesterasa; antagonistas del receptor de glutamato; inhibidores del transporte de dopamina; inhibidores del transporte de noradrenalina; antagonistas de D2; agonistas parciales de D2; antagonistas de PDE10; antagonistas de 5-HT2A; antagonistas de 5-HT6; antagonistas de KCNQ; litio; bloqueantes de canales de sodio y potenciadores de la señalización de GABA, en el tratamiento de una enfermedad o trastorno según cualquiera de las realizaciones 35-38.

E24. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-16, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

E25. La composición según la realización 24, cuya composición comprende adicionalmente un segundo compuesto seleccionado de la lista que consiste en inhibidores de acetilcolinesterasa; antagonistas del receptor de glutamato; inhibidores del transporte de dopamina; inhibidores del transporte de noradrenalina; antagonistas de D2; agonistas parciales de D2; antagonistas de PDE10; antagonistas de 5-HT2A; antagonistas de 5-HT6; antagonistas de KCNQ; litio; bloqueantes de canales de sodio y potenciadores de la señalización de GABA.

E26. La composición según la realización 25, en donde dicho segundo compuesto es un inhibidor de acetilcolinesterasa.

E27. Un kit que comprende un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-16, junto con un segundo compuesto seleccionado de la lista que consiste en inhibidores de acetilcolinesterasa; antagonistas del receptor de glutamato; inhibidores del transporte de dopamina; inhibidores del transporte de noradrenalina; antagonistas de D2; agonistas parciales de D2; antagonistas de PDE10; antagonistas de 5-HT2A; antagonistas de 5-HT6; antagonistas de KCNQ; litio; bloqueantes de canales de sodio y potenciadores de la señalización de GABA.

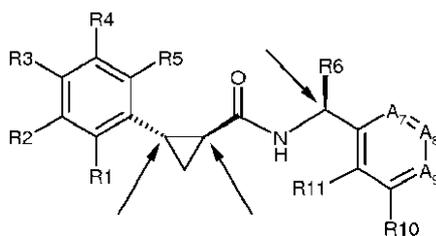
E28. El kit según la realización 27, en donde dicho segundo compuesto es un inhibidor de acetilcolinesterasa.

Los compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas en las que las moléculas de disolvente se seleccionan de disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, dichas formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los propósitos de esta invención.

En esta invención también se incluyen compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los reivindicados en la fórmula [I], en donde uno o más átomos están representados por un átomo del mismo elemento que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa generalmente encontrado en la naturaleza (p. ej., ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{15}N , ^{18}F y similares). Se mencionan en particular los compuestos sustituidos con ^2H , es decir, compuestos en donde uno o más átomos de H están representados por deuterio. En una realización de la invención, uno o más de los átomos de hidrógeno del compuesto de fórmula [I] están representados por deuterio. Se reconoce que los elementos están presentes en las abundancias isotópicas naturales en la mayoría de los compuestos sintéticos y da como resultado la incorporación inherente de deuterio. Sin embargo, la abundancia isotópica natural de los isótopos de hidrógeno, tal como el deuterio, es poco importante (aproximadamente 0,015%) con respecto al grado de sustitución isotópica estable de los compuestos indicados en la presente memoria. De este modo, como se usa en la presente memoria, la designación de un átomo como deuterio en una posición indica que la abundancia de deuterio es significativamente mayor que la abundancia natural de deuterio. Cualquier átomo no indicado como un isótopo particular se pretende que represente cualquier isótopo estable de ese átomo, como será evidente para el experto en la técnica.

En una realización, la indicación de una posición como "D" en un compuesto tiene una incorporación mínima de deuterio mayor que aproximadamente 60% en esa posición, tal como mayor que aproximadamente 70% en esa posición, tal como mayor que aproximadamente 80% en esa posición, tal como mayor que aproximadamente el 85% en esa posición. En una realización adicional, la indicación de una posición como "D" en un compuesto tiene una incorporación mínima de deuterio mayor que aproximadamente 90% en esa posición, tal como mayor que aproximadamente 95% en esa posición, tal como mayor que aproximadamente 97% en esa posición, tal como mayor que aproximadamente 99% en esa posición.

Los compuestos de la presente invención tienen tres centros asimétricos con estereoquímica fija indicados por las flechas a continuación.



Los compuestos de la presente invención se fabrican a partir de dos compuestos intermedios quirales con uno y dos centros asimétricos, respectivamente, como se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

En este contexto se entiende que cuando se especifica la forma enantiómera del compuesto intermedio, entonces el compuesto intermedio está en un exceso enantiomérico, p. ej., esencialmente en una forma monoenantiomérica pura. Por consiguiente, los compuestos resultantes de la invención tienen un exceso diastereoisomérico de al menos 80%. Una realización de la invención se refiere a un compuesto de la invención que tiene un exceso diastereoisomérico de al menos 80% tal como al menos 85%, tal como al menos 90%, preferiblemente al menos 95% o al menos 97% con respecto a los tres centros asimétricos indicados antes.

Dependiendo de los sustituyentes R1-R14 de forma individual, los compuestos de la presente invención pueden tener además uno o más centros asimétricos adicionales. Se pretende que cualquier isómero óptico (es decir, enantiómeros o diastereoisómeros), en forma de isómeros ópticos separados, puros o parcialmente purificados y cualquier mezcla de los mismos, incluidas las mezclas racémicas, es decir, una mezcla de estereoisómeros, que han surgido debido a centros asimétricos en cualquiera de los sustituyentes R1-R14, están incluidos dentro del alcance de la invención.

Las formas racémicas se pueden resolver en los antípodas ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, por separación de sus sales diastereoisómeras con un ácido ópticamente activo, y liberando el compuesto de amina ópticamente activo por tratamiento con una base. Otro método para resolver racematos en los antípodas ópticos se basa en la cromatografía en una matriz ópticamente activa. Los compuestos de la presente invención también se pueden resolver mediante la formación de derivados diastereoisómeros. Se pueden usar métodos adicionales para la resolución de isómeros ópticos, conocidos por los expertos en la técnica. Dichos métodos incluyen los descritos por J. Jaques, A. Collet y S. Wilen en "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Nueva York (1981). Los compuestos ópticamente activos también se pueden preparar a partir de materiales de partida ópticamente activos.

Además, cuando está presente un doble enlace o un sistema de anillo total o parcialmente saturado en la molécula, se pueden formar isómeros geométricos. Se pretende que cualquier isómero geométrico, como isómeros geométricos separados, puros o parcialmente purificados o mezclas de los mismos, estén incluidos dentro del alcance de la invención. Del mismo modo, las moléculas que tienen un enlace con rotación restringida pueden formar isómeros geométricos. También se pretende que estén incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautómeras y se pretende que cualquier forma tautómera que los compuestos puedan formar esté incluida dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos como un compuesto puro o en combinación con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, en dosis únicas o múltiples. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden formular con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, así como con cualquier otro adyuvante y excipiente conocido de acuerdo con técnicas convencionales tales como las descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19 Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular específicamente para la administración por cualquier vía adecuada tal como la oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e

intradérmica), prefiriéndose la vía oral. Se apreciará que la vía preferida dependerá del estado general y la edad del sujeto que se va a tratar, la naturaleza de la afección que se va a tratar y el principio activo elegido.

5 Las composiciones farmacéuticas para administración oral incluyen formas farmacéuticas sólidas tales como cápsulas, comprimidos, grageas, píldoras, pastillas para chupar, polvos y gránulos. Cuando sea adecuado, pueden prepararse con recubrimientos.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

10 Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones inyectables acuosas y no acuosas, estériles, así como polvos estériles para reconstituir en disoluciones o dispersiones inyectables estériles antes del uso.

Otras formas de administración adecuadas incluyen supositorios, pulverizadores, pomadas, cremas, geles, inhalantes, parches dérmicos, implantes, etc.

15 En una realización, el compuesto de la presente invención se administra en una cantidad de aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. En particular, las dosis diarias pueden estar en el intervalo de 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día. Las dosis exactas dependerán de la frecuencia y el modo de administración, el sexo, la edad, el peso y el estado general del sujeto que se va a tratar, la naturaleza y la gravedad de la afección que se va a tratar, cualquier enfermedad concomitante a tratar, el efecto deseado del tratamiento y otros factores conocidos por los expertos en la técnica.

20 Una dosificación oral típica para adultos estará en el intervalo de 0,1-1000 mg/día de un compuesto de la presente invención, tal como 1 -500 mg/día, tal como 1 -100 mg/día o 1 -50 mg/día. De forma conveniente, los compuestos de la invención se administran en una forma de dosificación unitaria que contiene dichos compuestos en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 500 mg, tal como 10 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg o 250 mg de un compuesto de la presente invención.

25 Para administración parenteral, se pueden usar soluciones del compuesto de la invención en solución acuosa estéril, propilenglicol acuoso, vitamina E acuosa o aceite de sésamo o de cacahuete. Dichas soluciones acuosas se deben tamponar adecuadamente si es necesario y el diluyente líquido primero debe hacerse isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Las soluciones acuosas son particularmente adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los medios acuosos estériles usados están todos fácilmente disponibles por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica.

30 Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas sólidas inertes, solución acuosa estéril y diferentes disolventes orgánicos. Ejemplos de vehículos sólidos son lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábica, estearato de magnesio, ácido esteárico y éteres de alquilo inferior de celulosa. Ejemplos de vehículos líquidos son jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua. Las composiciones farmacéuticas formadas por combinación del compuesto de la invención y los vehículos farmacéuticamente aceptables, después se administran fácilmente en una variedad de formas farmacéuticas adecuadas para las vías de administración descritas.

35 Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral se pueden presentar como unidades discretas, tales como cápsulas o comprimidos, cada una con un contenido predeterminado del principio activo, y que puede incluir un excipiente adecuado. Además, las formulaciones disponibles para vía oral pueden estar en forma de un polvo o gránulos, una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite.

40 Si se usa un vehículo sólido para administración oral, la preparación puede ser un comprimido, p. ej., colocada en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o pelet o en forma de trocisco o pastilla. La cantidad de vehículo sólido puede variar, pero normalmente será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. Si se usa un vehículo líquido, la preparación puede estar en forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril tal como una suspensión o solución líquida acuosa o no acuosa.

45 Los comprimidos se pueden preparar mezclando el principio activo con adyuvantes y/o diluyentes habituales seguido de la compresión de la mezcla en una máquina de fabricación de comprimidos convencional. Los ejemplos de adyuvantes o diluyentes comprenden: almidón de maíz, almidón de patata, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas y similares. Se puede usar cualquier otro adyuvante o aditivo usado normalmente para dichos propósitos tales como colorantes, aromatizantes, conservantes, etc., con la condición de que sean compatibles con los principios activos.

50

El uso de los términos "un" y "una" y "el" y "la" y referencias similares en el contexto de la descripción de la invención debe interpretarse que cubre tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario o claramente contradicho por el contexto. Por ejemplo, la frase "el compuesto" debe entenderse que se refiere a diversos "compuestos" de la invención o aspecto particular descrito, salvo que se indique lo contrario.

- 5 La descripción en la presente memoria de cualquier aspecto o aspecto de la invención usando términos tales como "comprende", "tiene", "incluye" o "contiene" con referencia a un elemento o elementos se pretende que proporcione soporte para un aspecto o aspecto similar de la invención que "consiste en", "consiste esencialmente en", o "comprende sustancialmente" ese elemento o elementos particulares, salvo que se indique lo contrario o se contradiga claramente con el contexto (p. ej., una composición descrita en la presente memoria que comprende un elemento particular debe entenderse también como que describe una composición que consiste en ese elemento, salvo que se indique lo contrario o se contradiga claramente con el contexto).

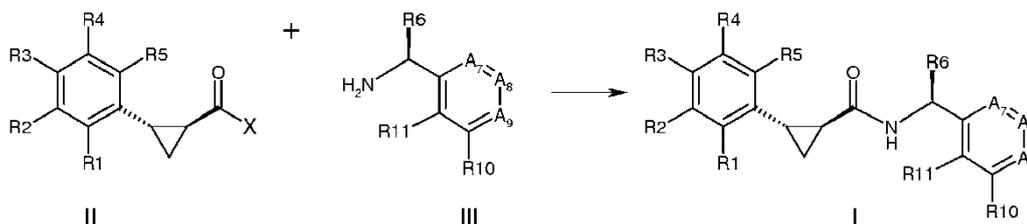
Debe entenderse que los diversos aspectos, realizaciones, implementaciones y características de la invención mencionadas en la presente memoria pueden reivindicarse por separado, o en cualquier combinación.

- 15 Los compuestos de fórmula I se pueden preparar por los métodos descritos a continuación, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica, o modificaciones que son familiares para los expertos en la técnica. Los materiales de partida usados en la presente memoria están disponibles en el mercado o se pueden preparar por métodos rutinarios conocidos en la técnica, tales como los métodos descritos en libros de referencia estándar tales como "Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. I-XI" (publicado con Wiley-Interscience). Los métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a los descritos a continuación.

- 20 Los esquemas son representativos de métodos útiles para sintetizar los compuestos de la presente invención. No deben restringir el alcance de la invención de ninguna manera.

Métodos de preparación de los compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención con la fórmula I se pueden preparar a partir del intermedio III y II como se describe en el esquema 1.



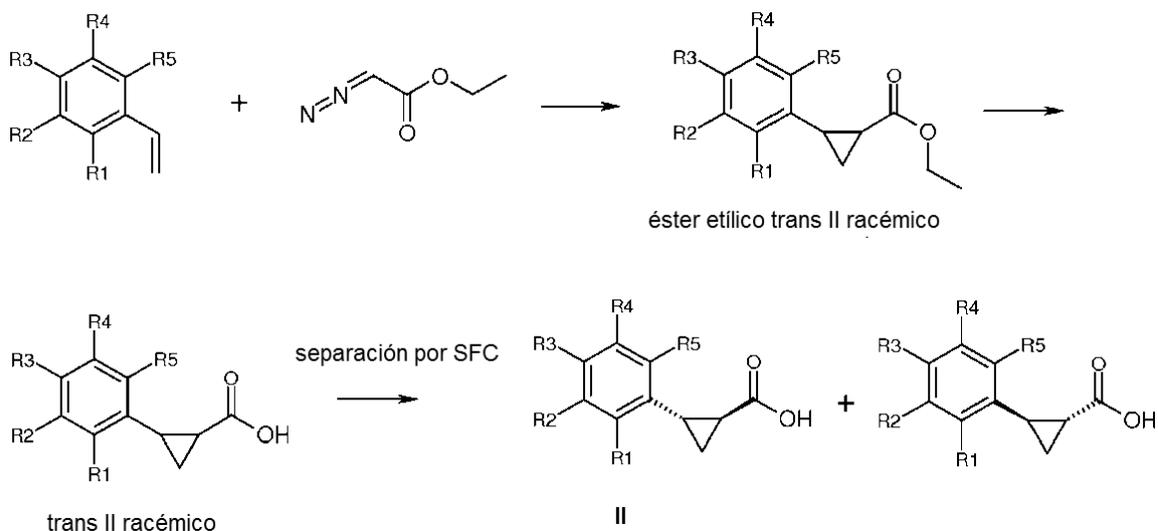
25 **Esquema 1**

- Si X es un hidroxilo, el ácido carboxílico II y la amina III se pueden condensar para formar la amida I usando química de acoplamiento de péptidos convencional, p. ej., como se describe en el libro de texto "Synthetic Peptides A user's Guide" (Editado por Gregory A. Grant, W. H. Freeman and company (1992) ISBN 0-7167-7009-1) o como se describe en el libro de texto de Houben-Weyl Volumen E22a "Synthesis of peptides" (George Thiemes Verlag Stuttgart (2003) 4ª ed.). Un ejemplo de esta formación de amida es el uso del reactivo de acoplamiento HATU (hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio). Típicamente, se hace reaccionar un equivalente de II con un equivalente de HATU en presencia de dos eq. de una amina terciaria, p. ej. trietilamina, en un disolvente adecuado, p. ej. DMF. Después de un periodo de tiempo corto (p. ej. cinco minutos) esta mezcla se hace reaccionar con un eq. de III para formar I. Otro ejemplo de esta formación de amida usa 1-hidroxibenzotriazol junto con carbodiimida soluble en agua EDC (CAS 25952-53-8) y trietilamina en un disolvente adecuado, p. ej. THF. Estas reacciones se llevan a cabo normalmente a temperatura ambiente o entre 0°C y 50°C.

- Si X es un cloruro (p. ej. preparado a partir del ácido carboxílico, X = OH, usando cloruro de tionilo), III se puede hacer reaccionar con II para formar I en presencia de una amina terciaria en un disolvente adecuado. Alternativamente, el cloruro del ácido carboxílico (II, X = Cl) se puede hacer reaccionar con N-hidroxisuccinimida para producir el éster de HOSU que se puede aislar y después hacer reaccionar con III para producir I.

Métodos de preparación de los compuestos intermedios de la invención

Los compuestos intermedios de la invención con fórmula II están disponibles en el mercado o se pueden preparar como se describe en el esquema 2.

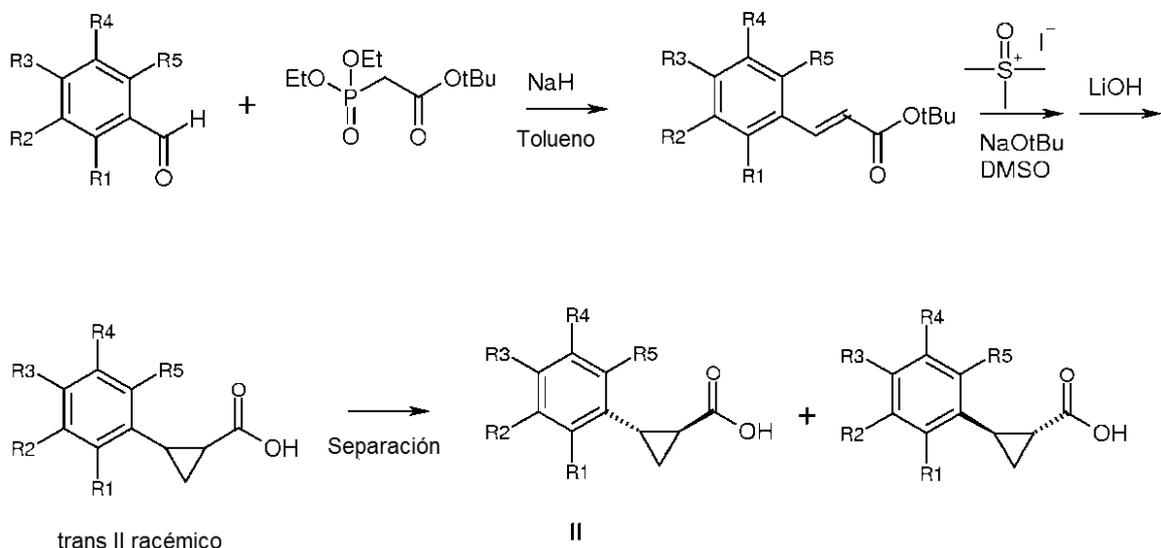


Esquema 2. Preparación del enantiómero (1S,2S) de fórmula II.

El diazoacetato de etilo se puede hacer reaccionar con el estireno en el esquema II para producir el éster éflico trans II racémico. Este éster después se puede hidrolizar al trans II racémico que después se puede separar en los dos enantiómeros usando SFC. Alternativamente, el trans II racémico se puede resolver en los dos enantiómeros por métodos conocidos como se describe en el libro de texto "Enantiomers, Racemates and Resolutions" (J. Jaques, et al., John Wiley and sons, New York (1981)).

5

Otra preparación de los compuestos con fórmula II se describe en el esquema 3. Este método se ha descrito con detalle en el documento WO2012/037258.

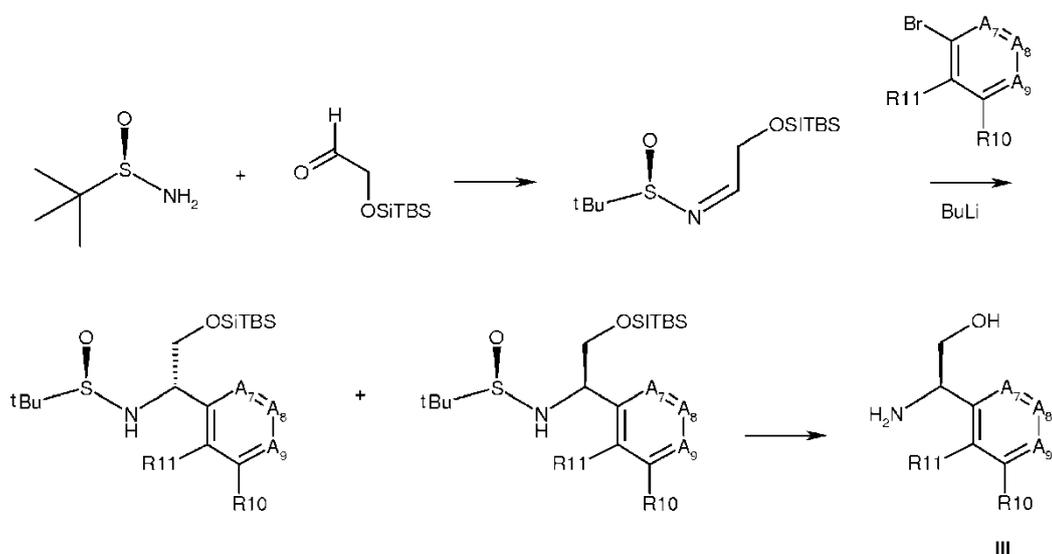


10

Esquema 3. Preparación del enantiómero (1S,2S) de fórmula II.

El benzaldehído mostrado en el esquema 3 se puede hacer reaccionar con el anión del éster terc-butílico del ácido (dietoxifosforil)acético para producir el éster insaturado mostrado. La ciclopropanación seguida de hidrólisis produce después el trans II racémico, que se puede separar como se ha descrito antes.

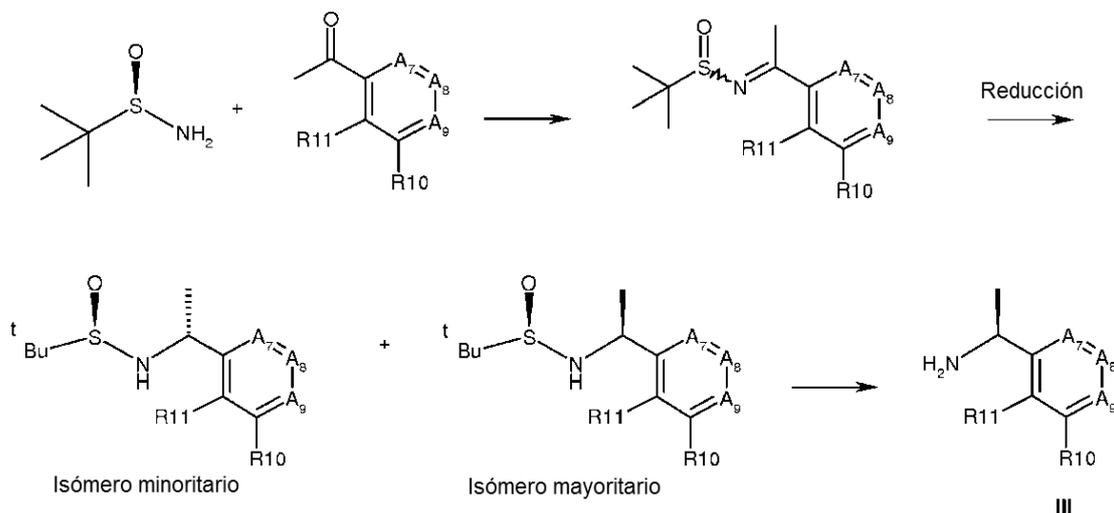
15 Los compuestos intermedios de la invención con fórmula III están disponibles en el mercado o se pueden preparar como se describe en el esquema 4 en el que R₆ es CH₂OH.



Esquema 4. Preparación de las aminas quirales de fórmula III, con $R_6 = \text{CH}_2\text{OH}$. El método se describe en: Barrow, J.C. et al. *Tetrahedron Letters* (2001) 2051.

5 La (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida se puede hacer reaccionar con (*tert*-butildimetilsililo)acetaldehído como se describe en la bibliografía (Barrow, J. C. et al. *Tetrahedron Letters* (2001) 2051) para producir la sulfonimina mostrada en el esquema 4. La adición 1,2 de un reactivo organometálico (p. ej. un reactivo de Grignard o un reactivo de aril-litio (mostrado en el esquema 4) a estas sulfonil-iminas da entonces dos amino-alcoholes protegidos diastereoisómeros mostrados en el esquema 4. Estos isómeros se pueden separar, p. ej. por cromatografía en gel de sílice y después se eliminan los grupos protectores en condiciones ácidas.

10 Otro método que usa *tert*-butanosulfonamida enantioméricamente pura se muestra en el esquema 5 (Robak, M., Herbage, M., Ellman, *Chem. Rev.* 2010, 110, 3600-3740 y referencias citadas en el mismo). Por simplicidad, el método se ilustra solo para $R_6 = \text{CH}_3$, pero el método no se limita a $R_6 = \text{CH}_3$.



15 Esquema 5. Preparación de las aminas quirales de fórmula III, con $R_6 = \text{CH}_3$. El método se describe en: Robak, M., Herbage, M., Ellman, *Chem. Rev.* 2010, 110, 3600-3740 y referencias citadas en el mismo.

20 La (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida se puede hacer reaccionar con una cetona adecuada y etóxido de titanio(IV) en un disolvente adecuado, p. ej. THF, en condiciones de calentamiento para producir la sulfonil-imina mostrada en el esquema 5. Esta imina se puede reducir, con alguna selectividad usando un agente de reducción (p. ej. L-selectrida) en un disolvente adecuado (p. ej. THF) a una temperatura adecuada (p. ej. -70°C) para producir el isómero mayoritario y el minoritario mostrados en el esquema 5. El isómero mayoritario se puede aislar, p. ej. por cromatografía en gel de sílice y el auxiliar quiral después se puede eliminar con ácido (p. ej. HCl en agua para producir III.

Ejemplos

La invención se ilustrará por los siguientes ejemplos no limitantes.

Abreviaturas

- 5 AcOH = ácido acético. α_D = rotación óptica específica. Ac. = Acuoso. BBr₃ = tribromuro de boro (usado como disolución en DCM; Aldrich 17.893-4). Boc₂O = anhídrido de Boc / dicarbonato de di-*t*-butilo (p. ej., Aldrich 19.913-3). Salmuera = disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. CDCl₃ cloroformo deuterado (p. ej., Aldrich 225789). Celite = auxiliar de filtración. CH₃I = yoduro de metilo / yodometano (p. ej., Aldrich 28.956-6). Cs₂CO₃ = carbonato de cesio (Aldrich 441902). DCM = diclorometano DMF = dimetilformamida. DMSO = dimetilsulfóxido. d₆-DMSO = dimetilsulfóxido deuterado (p. ej., Aldrich 296147). ELSD = detección evaporativa de dispersión de luz. Et₃N = trietilamina. EtOAc = acetato de etilo. EtOH al 99% = etanol absoluto. Et₂O = éter dietílico, h = horas. HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio. HBTU = hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio. *i* = iso. K₂CO₃ = carbonato de potasio (p. ej., Aldrich 20.961 -9). LDA = di-*i*-propilamido de litio (usado como una disolución en THF/heptano/etilbenceno, Fluka 62491). LC/MS = cromatografía líquida de alta resolución/espectrómetro de masas. LAH = hidruro de litio y aluminio (usado como una disolución en THF 1 M; Aldrich 21, 277-6). MeOH = metanol, min = minutos. NaCNBH₃ = cianoborohidruro sódico (Aldrich 15.615-9). NaH = hidruro sódico (usado como una dispersión al 60%; Aldrich 45.291-2). NaOH = disolución acuosa de hidróxido sódico. Pd/C = paladio sobre carbón (por ejemplo, Aldrich 20.569-9). PTSA = ácido *para*-toluenosulfónico hidrato (p. ej. Aldrich 40.288-5). t.a. = temperatura ambiente. t_R = tiempo de retención. sat. NaHCO₃ = disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, sat. NH₄Cl = disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. SFC = cromatografía ultrarrápida supercrítica. TFA = ácido trifluoroacético. THF = tetrahidrofurano (secado sobre tamices moleculares 4Å). TLC = cromatografía en capa fina.
- 10
- 15
- 20

Los nombres químicos se obtuvieron usando el software MDL ISIS/DRAW 2.5 de los sistemas de información MDL

Métodos espectroscópicos

Método A:

- 25 La LC-MS se realizó en un Sciex API 150EX equipado con fuente de APPI que funciona en modo de iones positivos. La HPLC consistió en bombas Shimadzu LC10-ADvp LC, detector SPD-M20A PDA (que funciona a 254 nm) y el controlador del sistema SCL-10A. El muestreador automático era Gilson 215, el horno de columna era un Chromatography Jones 7990R y el detector ELS era un Sedere Sedex 85.
- 30 Condiciones de LC: la columna era una Waters Symmetry C-18, 4,6x30 mm, 3,5 μm operando a 60°C con 3,0 ml/min de un gradiente binario que consiste en agua + TFA al 0,05% (A) y metanol + TFA al 0,05% (B).

Gradiente:

	0,01 min	17% de B
	0,27 min	28% de B
	0,53 min	39% de B
35	0,80 min	50% de B
	1,07 min	59% de B
	1,34 min	68% de B
	1,60 min	78% de B
	1,87 min	86% de B
40	2,14 min	93% de B
	2,38 min	100% de B
	2,40 min	17% de B
	2,80 min	17% de B

Tiempo de ejecución total: 2,8 min.

- 45 Los tiempos de retención (t_R) se expresan en minutos en función del seguimiento de UV a 254 nm.

Método B:

La LC-MS se realizó en UPLC-MS Waters Acquity que consiste en Waters Acquity que incluye administrador de columnas, administrador de disolvente binario, organizador de muestras, detector PDA (que trabaja a 254 nm), detector ELS y SQD-MS equipado con fuente APPI que trabaja en modo de ion positivo.

- 50 Condiciones de LC: la columna era Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm; 2,1x50 mm trabajando a 60°C con 1,2 ml/min de un gradiente binario que consiste en agua + ácido trifluoroacético al 0,05% (A) y acetonitrilo + 5% de agua + 0,035% de ácido trifluoroacético. (B)

Gradiente:

0,00 min	10% de B
1,00 min	100% de B
1,01 min	10% de B
1,15 min	10% de B

5 Tiempo de ejecución total: 1,2 min.

Los tiempos de retención (t_R) se expresan en minutos en función del seguimiento por UV a 254 nm.

Método C:

10 La cromatografía de fluidos supercríticos preparativa (SFC) se realizó en un Berger Multigram II que trabajaba a 50 ml/min a 35°C y una contrapresión de 100 bar usando inyecciones superpuestas. La columna era una ChiralpakAD 5 u, 250x21 mm. El eluyente era CO₂ (70%) y etanol (30%).

Método D:

La cromatografía de fluidos supercríticos preparativa (SFC) se realizó en un Thar SFC-80 que trabajaba a 60 g/min a 35°C y una contrapresión de 140 bar usando inyecciones superpuestas. La columna era una ChiralPakAD-H (250x30 mm). El eluyente era CO₂ (88%) y etanol (12%).

15 Método E:

La cromatografía de fluidos supercríticos preparativa (SFC) se realizó en un Thar SFC-200 que trabajaba a 100 g/min a 35°C y una contrapresión de 140 bar usando inyecciones superpuestas. La columna era una ChiralPakAD-H (250x30 mm). El eluyente era CO₂ (90%) y etanol (10%).

Método F:

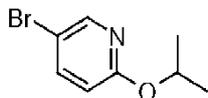
20 El exceso enantiomérico (ee) se determinó en un sistema Aurora Fusion A5 SFC que trabajaba a 3 ml/min a 40°C y 100 bar de contrapresión. La columna era una Chiralpak AD (150x4,6 mm). El eluyente era CO₂ (70%) y etanol + 0,1% de dietilamina (30%).

25 Los espectros de RMN de ¹H se registraron a 500,13 MHz en un instrumento Bruker Avance DRX-500 a T = 303,3 K o a 600 MHz en un instrumento Bruker Avance AV-III-600. Los valores de desplazamiento químico se expresan en valores de ppm respecto al tetrametilsilano salvo que se indique lo contrario. Las siguientes abreviaturas o sus combinaciones se utilizan para la multiplicidad de señales de RMN: s = singlete, d = doblete, m = multiplete y an. = ancho.

Preparación de compuestos intermedios

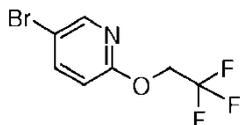
Preparación de bromopiridinas.

30 IM1: 5-Bromo-2-isopropoxi-piridina



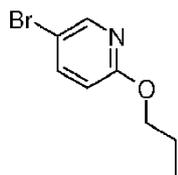
35 Se añadió NaH al 60% en aceite (1,5:1, hidruro sódico:aceite mineral, 5,20 g) en dos porciones a alcohol isopropílico (150 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 60°C durante 30 min. Se añadió 5-bromo-2-cloropiridina (10,00 g, 51,96 mmol) en dos porciones y la mezcla se agitó a temperatura de reflujo 4 h y después a 80°C durante la noche. La disolución se concentró a vacío. Se añadió agua (50 ml) y EtOAc (50 ml) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con MgSO₄, se filtraron y el disolvente se separó a vacío (sílice, EtOAc en heptanos al 0-50%) para dar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (8,74 g, 78%). RMN ¹H (600 MHz, DMSO) δ 8,17 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H), 6,59 (d, 1H), 5,23 (m, 1H), 1,33 (s, 6H).

40 IM2: 5-Bromo-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina



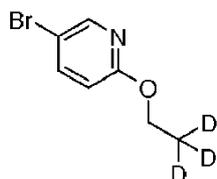
Se preparó de forma análoga a **IM1** para dar el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (2,78 g, 54%) suficientemente puro para la siguiente etapa.

IM3: 5-Bromo-2-propoxi-piridina



- 5 Se añadió terc-butóxido potásico (1,85 g, 16,5 mmol) a una mezcla de 5-bromo-2-cloropiridina (2,89 g, 15,0 mmol) y 1-propanol (1,230 ml, 16,5 mmol) en THF (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 30 minutos en un reactor de microondas. La mezcla se vertió en una mezcla de agua (50 ml) y EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó hasta sequedad. La cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc en heptanos al 0-20%) dio el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (3,13 g, 97%) suficientemente puro para la siguiente etapa.

IM4: 5-Bromo-2-(2,2,2-d₃)-etoxi-piridina



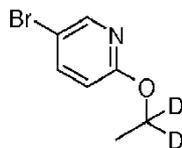
- 10 Se preparó de forma análoga a **IM3** usando 2,2,2-d₃-etanol disponible en el mercado (Sigma-Aldrich, nº de catálogo 329347) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,53 g, 82%) suficientemente puro para la siguiente etapa.

IM5: 5-Bromo-2-(1,1,2,2,2-d₅)-etoxi-piridina



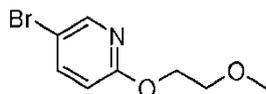
- 15 Se preparó de forma análoga a **IM3** usando 1,1,2,2,2-d₅-etanol disponible en el mercado (Sigma-Aldrich, nº de catálogo 489336) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,16 g, 87%) suficientemente puro para la siguiente etapa.

IM6: 5-Bromo-2-(1,1-d₂)-etoxi-piridina



- 20 Se preparó de forma análoga a **IM3** usando 1,1-d₂-etanol disponible en el mercado (Sigma-Aldrich, nº de catálogo 347434) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,61 g, 85%) suficientemente puro para la siguiente etapa.

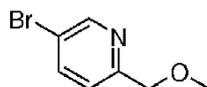
IM7: 5-Bromo-2-(2-metoxi-etoxi)-piridina



- 25 Se disolvió 2-metoxietanol (5,12 ml, 65,0 mmol) en 1,4-dioxano (125 ml). Se añadió terc-butóxido potásico (7,00 g, 62,4 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió 5-bromo-2-cloropiridina (10,0 g, 52,0 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se vertió en salmuera y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó hasta sequedad. La purificación por cromatografía ultrarrápida (sílice, heptanos/EtOAc 4:1) dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (8,74 g, 73%) suficientemente puro para la siguiente etapa.

- 30

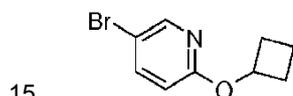
IM8: 5-Bromo-2-metoximetil-piridina



5 A una disolución de 5-bromopiridina-2-carbaldehído (5,00 g, 26,9 mmol) disuelto en una mezcla de etanol (75 ml) y THF (25 ml) se añadió borohidruro sódico (0,407 g, 10,8 mmol) en pequeñas porciones. Después de 45 minutos se añadieron 0,5 ml de agua y la mezcla y se evaporó hasta sequedad. El residuo aceitoso se sometió a cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/EtOH/Et3N 90:5:5) para dar el (5-bromo-piridin-2-il)-metanol (4,81 g, 86%) en forma de un aceite amarillo pálido.

10 Una disolución de este (5-bromo-piridin-2-il)-metanol (4,80 g, 23,0 mmol) en DMF (25 ml) se añadió gota a gota a lo largo de 5 minutos a una suspensión de hidruro sódico (1,10 g, 27,6 mmol) en DMF (50 ml) a 0°C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 15 minutos antes de la adición gota a gota de una disolución de yoduro de metilo (1,57 ml, 25,3 mmol) en DMF (25 ml). La mezcla se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y después se agitó durante la noche. La mezcla se vertió en salmuera y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron completamente con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron hasta sequedad para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (4,77 g, 98%) suficientemente puro para la siguiente etapa.

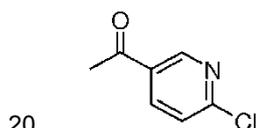
IM9: 5-Bromo-2-ciclobutoxi-piridina



15 Se preparó de forma análoga a **IM3** usando ciclobutanol disponible en el mercado para dar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (2,72 g, 80%) suficientemente puro para la siguiente etapa.

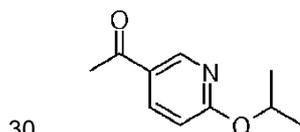
Acetilación de piridinas.

IM15: 1-(6-Cloro-piridin-3-il)-etanona



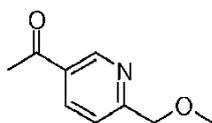
20 Un matraz de fondo redondo se cargó con 5-bromo-2-cloropiridina (5,30 g, 27,6 mmol) en THF en atmósfera de N₂ y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota una disolución de complejo de cloruro de *iso*-propilmagnesio - cloruro de litio 1 M en THF (40 ml) a lo largo de 15 min. Después de 70 min se añadió gota a gota *N*-metoxi-*N*-metilacetamida (4,1 ml, 38 mmol). Después de agitar durante 5 min a 0°C se retiró el baño de enfriamiento. La mezcla se dejó agitar durante la noche y después se inactivó por la adición de 100 ml de disolución saturada de NH₄Cl. La mezcla se extrajo con 3x100 ml de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua seguido de salmuera y se secaron sobre MgSO₄. La evaporación de los compuestos volátiles a 80°C, 10 mbar durante 1 h dio el compuesto del título (3,596 g, 84) suficientemente puro para la siguiente etapa.

IM16: 1-(6-Isopropoxi-piridin-3-il)-etanona



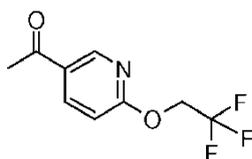
30 Un matraz de fondo redondo se cargó con 5-bromo-2-isopropoxipiridina (**IM1**) (5,00 g, 23,1 mmol) en THF (100) en atmósfera de N₂ y se enfrió en un baño de acetona/hielo seco a -66°C (temperatura interna). Se añadió gota a gota una disolución de *n*-butil-litio en hexano 2,5 M (10,1 ml, 25,3 mmol) a lo largo de 10 minutos manteniendo la temperatura interna por debajo de -55°C. La mezcla se agitó a -65°C durante 15 minutos. Después, se añadió gota a gota *N*-metoxi-*N*-metilacetamida (3,07 ml, 28,9 mmol) disuelta en THF (10 ml) a lo largo de 10 minutos mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de -65°C. Después de agitar durante 1 h se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente. La mezcla se vertió en disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron hasta sequedad. La cromatografía ultrarrápida (sílice, heptanos/EtOAc 4:1) dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (3,20 g, 77%) suficientemente puro para la siguiente etapa.

IM17: 1-(6-Metoximetil-piridin-3-il)-etanona



Se preparó de forma análoga a **IM16** a partir de **IM8** para dar el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (0,379 g, 17%) suficientemente puro para la siguiente etapa.

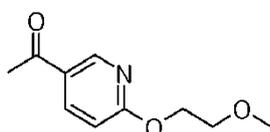
IM18: 1-[6-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-etanona



5

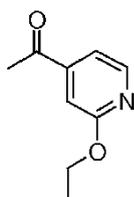
Se preparó de forma análoga a **IM16** a partir de **IM2** para dar el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (1,234 g, 48%) suficientemente puro para la siguiente etapa.

IM19: 1-[6-(2-Metoxi-etoxi)-piridin-3-il]-etanona



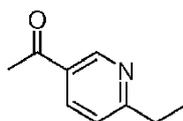
10 Se preparó de forma análoga a **IM16** a partir de **IM7** para dar el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (2,13 g, 57%) suficientemente puro para la siguiente etapa.

IM20: 1-(2-Etoxi-piridin-4-il)-etanona



15 Se preparó de forma análoga a **IM16** a partir de 4-bromo-2-etoxi-piridina disponible en el mercado, Synchem OHG n° de catálogo CT091 para dar el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (1,20 g, 49%) suficientemente puro para la siguiente etapa.

IM23: 1-(6-Etil-piridin-3-il)-etanona



20 Un matraz de fondo redondo seco se cargó con 1-(6-cloro-3-piridinil)-1-etanona (**IM15**) (3,596 g, 23,11 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio(II) (1,694 g, 2,315 mmol) en THF (100 ml) en atmósfera de N₂. Se añadió gota a gota una disolución de dietil-zinc en hexano 1 M (35 ml, 35 mmol) a esta mezcla seguido de *N,N*-dimetilaminoetanol (0,50 ml, 5,0 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se inactivó por la adición de disolución acuosa saturada de NH₄Cl (100 ml). La mezcla se filtró a través de un tapón de celite. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Mg₂SO₄. La cromatografía ultrarrápida (120 g de sílice, EtOAc en heptanos al 0-40%) dio el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (0,699 g, 20%) suficientemente puro para la siguiente etapa.

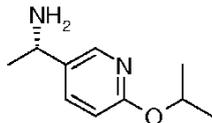
25

Preparación de aminas quirales.

30

Las aminas quirales, si no estaban disponibles en el mercado, se hicieron de acuerdo con el procedimiento bien descrito para la reducción 1,2-estereoselectiva de sulfonil-iminas o adición 1,2-estereoselectiva de reactivos organometálicos a sulfonil-iminas. Estos métodos se han descrito por Chellucci, G., Baldino, S., Chessa, S., Pinna, G., Soccolini, S., *Tetrahedron Asymmetry* 2006, 17, 3163-3169, Evans, J., Ellman, J., *J. Org. Chem.* 2003, 68, 9948-9957 y Robak, M., Herbage, M., Ellman, J., *Chem. Rev.* 2010, 110, 3600-3740 y referencias citadas en los mismos.

IM24: (S)-1-(6-Isopropoxi-piridin-3-il)-etilamina



Etapa 1: Formación de sulfinil-imina:

5 La 1-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-etanona **IM16** (3,20 g, 17,8 mmol) se disolvió en THF (55 ml) en atmósfera de N₂. Se añadió *R*(+)-2-metil-2-propanosulfonamida (2,21 g, 18,2 mmol) y etóxido de titanio(IV) (7,40 ml, 35,7 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml) y se vertió en hielo/salmuera. La suspensión resultante se filtró a través de Celite. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó hasta sequedad. La cromatografía ultrarrápida (sílice, heptanos/EtOAc 2:1) dio la [1-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-etilidene]amida del ácido (*R*)-2-metilpropano-2-sulfínico (4,04 g, 80%) en forma de un aceite amarillo suficientemente puro para la siguiente etapa.

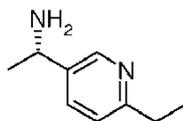
Etapa 2: Reducción de la imina:

15 Un matraz de fondo redondo se cargó con la [1-(6-*iso*-propoxi-piridin-3-il)-etilidene]amida del ácido (*R*)-2-metilpropano-2-sulfínico (4,00 g, 14,2 mmol) en THF (50 ml) en atmósfera de N₂ y se enfrió a -66°C (temperatura interna). Se añadió gota a gota una disolución de *L*-Selectrida en THF 1,00 M (29,0 ml, 29,0 mmol) a lo largo de 15 minutos. La mezcla se agitó a -70°C durante 1 hora. La mezcla fría se vertió en disolución acuosa saturada de NH₄Cl. La mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron hasta sequedad. La cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc) dio la [(S)-1-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (*R*)-2-metilpropano-2-sulfínico (2,91 g, 72%) en forma de un aceite incoloro. Exceso diastereoisomérico >95% basado en RMN ¹H.

20 Etapa 3: Eliminación del auxiliar quiral:

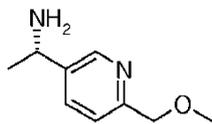
25 La [(S)-1-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (*R*)-2-metilpropano-2-sulfínico (2,90 g, 10,2 mmol) se disolvió en metanol (48 ml). Se añadió gota a gota una mezcla de HCl 12,0 M en agua (4,25 ml) y agua (4,25 ml) a lo largo de 3 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo aceitoso se sometió a cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/EtOH/trietilamina 90:5:5) en una columna corta para dar la (S)-1-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-etilamina **IM24** (1,71 g, 93%) en forma de un aceite amarillo pálido suficientemente puro para la siguiente etapa. El rendimiento global a partir de la 1-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-etanona **IM16** era 54%.

IM25: (S)-1-(6-Etil-piridin-3-il)-etilamina



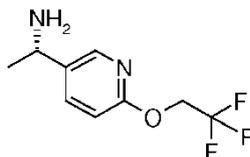
30 Se preparó de forma análoga a **IM24** a partir de **IM23** para dar el compuesto del título suficientemente puro para la siguiente etapa.

IM26: (S)-1-(6-Metoximetil-piridin-3-il)-etilamina



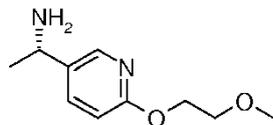
Se preparó de forma análoga a **IM24** para dar el compuesto del título suficientemente puro para la siguiente etapa.

35 IM27: (S)-1-[6-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-etilamina



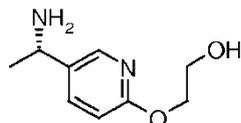
Se preparó de forma análoga a **IM24** para dar el compuesto del título suficientemente puro para la siguiente etapa.

IM28: (S)-1-[6-(2-Metoxi-etoxi)-piridin-3-il]-etilamina



Se preparó de forma análoga a **IM24** para dar el compuesto del título suficientemente puro para la siguiente etapa.

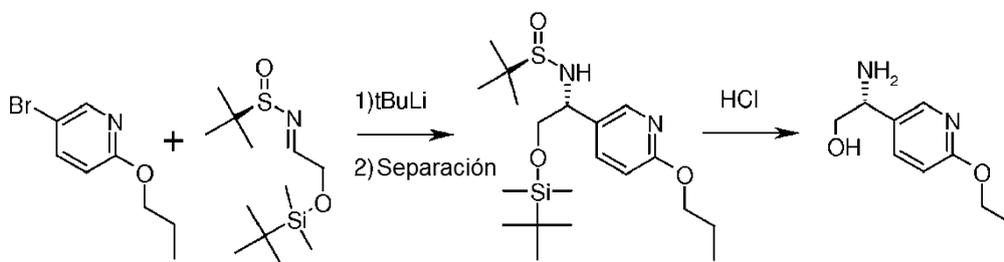
IM35: 2-[5-((S)-1-Amino-etil)-piridin-2-iloxi]-etanol



5

Se preparó de forma análoga a **IM24** para dar el compuesto del título suficientemente puro para la siguiente etapa.

IM36: (R)-2-Amino-2-(6-propoxi-piridin-3-il)-etanol



Etapa 1:

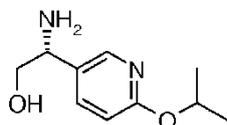
- 10 Se añadió gota a gota una disolución de *tert*-butil-litio en pentano 1,7 M (15,2 ml, 25,8 mmol) a una disolución agitada de 5-bromo-2-propoxipiridina **IM3** (2,54 g, 11,8 mmol) disuelta en THF seco (29,4 ml) a -78°C en atmósfera de Ar. Posteriormente la disolución se agitó a esta temperatura durante 30 min. Se añadió gota a gota una disolución de [2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etilidene]-amida del ácido (*R*)-2-metil-propano-2-sulfónico **IM49** (3,26 g, 11,8 mmol) en THF seco (15 ml) a -78°C y la disolución se agitó a esta temperatura durante 30 min. Se retiró el baño de enfriamiento y se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con disolución acuosa saturada de NH_4Cl (75 ml) y EtOAc (150 ml). Se separaron las fases y la capa orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre MgSO_4 . La cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc en heptanos al 10-100%) dio la [(*R*)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(6-propoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (*R*)-2-Metil-propano-2-sulfónico, el isómero que eluye más rápido, en forma de un aceite transparente (2,33 g, 48%) suficientemente puro para la siguiente etapa. Exceso diastereoisomérico >95% basado en RMN ^1H .
- 15
- 20

Etapa 2:

- 25 Se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico 2,00 M (28 ml, 56 mmol) a una disolución agitada de [(*R*)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(6-propoxi-piridin-3-il)-etil]-amida (2,33 g, 5,62 mmol) disuelta en MeOH (11 ml) a 0°C en atmósfera de Ar. Después de completar la adición, el baño de enfriamiento se retiró y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después la mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo se suspendió en cloruro de metileno y se transfirió a una columna corta de gel de sílice. Después de eluir con EtOAc:EtOH:Et $_3\text{N}$ (90:5:5) el (*R*)-2-Amino-2-(6-propoxi-piridin-3-il)-etanol, **IM36**, se obtuvo en forma de un aceite (0,813 g, 74%). El rendimiento global a partir de la 5-bromo-2-propoxipiridina **IM3** era 36%.

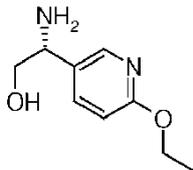
- 30 RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ 8,61 (s, 1H), 8,60 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 4,22 (t, 2H), 4,06 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,24 (m, 1H), 1,02 (m, 4H).

IM37: (*R*)-2-Amino-2-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-etanol



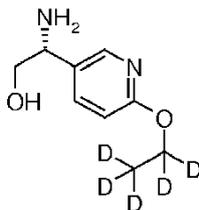
Se preparó de forma análoga a **IM36** para dar el compuesto del título suficientemente puro para la siguiente etapa (1,07 g, 36% de rendimiento global a partir de **IM1**).

IM38: (*R*)-2-Amino-2-(6-etoxi-piridin-3-il)-etanol



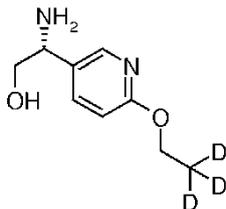
- 5 Se preparó de forma análoga a **IM36** para dar el compuesto del título suficientemente puro para la siguiente etapa (0,360 g, 35% de rendimiento global a partir de la 5-bromo-2-etoxi-piridina disponible en el mercado, Apollo nº de catálogo OR13065).

IM39: (*R*)-2-Amino-2-(6-(1,1,2,2,2-d₅)-etoxi-piridin-3-il)-etanol



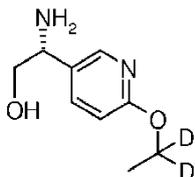
Se preparó de forma análoga a **IM36** para dar el compuesto del título suficientemente puro para la siguiente etapa (0,500 g, 22% de rendimiento global a partir de **IM5**).

- 10 IM40: (*R*)-2-Amino-2-(6-(2,2,2-d₃)-etoxi-piridin-3-il)-etanol



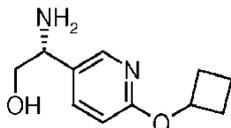
Se preparó de forma análoga a **IM36** para dar el compuesto del título suficientemente puro para la siguiente etapa (0,647 g, 30% de rendimiento global a partir de **IM4**).

IM41: (*R*)-2-Amino-2-(6-(1,1-d₂)-etoxi-piridin-3-il)-etanol



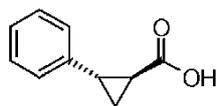
- 15 Se preparó de forma análoga a **IM36** para dar el compuesto del título suficientemente puro para la siguiente etapa (0,380 g, 18% de rendimiento global a partir de **IM6**).

IM44: (*R*)-2-Amino-2-(6-ciclobutoxi-piridin-3-il)-etanol



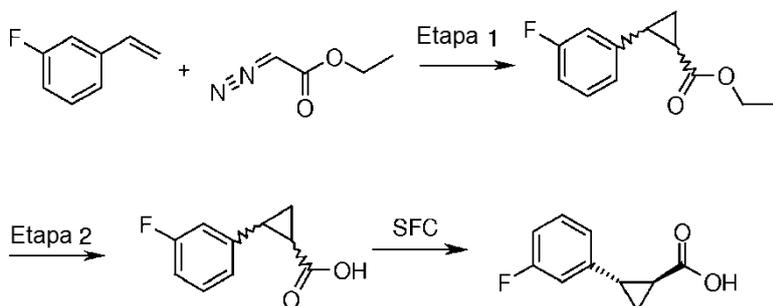
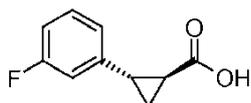
- 20 Se preparó de forma análoga a **IM36** para dar el compuesto del título suficientemente puro para la siguiente etapa.
Preparación de ácidos carboxílicos.

IM46: Ácido (1*S*,2*S*)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico



- 5 El ácido *trans*-2-fenil-ciclopropanocarboxílico racémico disponible en el mercado (Sigma-Aldrich, nº de catálogo P22354) se sometió a separación por SFC, método C, para dar **IM46** en forma de un aceite que solidificó lentamente al reposar. Pureza enantiomérica de 95% de ee (Método F). Rotación óptica específica +300,9° [α]_D²⁰ (C = EtOH al 1%). (Lit: +389° [α]_D²⁰ (C = 0,61, CHCl₃) Kozikowski et al., *J. Med. Chem.* 2009, 52, 1885-1902), (Lit: +311,7° [α]_D²⁰ (C = 1,776, EtOH) Walborsky et al., *Tetrahedron* 1964, 20, 1695-1699.)

IM47: Ácido (1*S*,2*S*)-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico



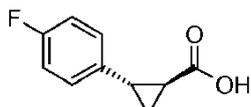
10 Etapa 1:

- Un matraz de fondo redondo se cargó con 3-fluoroestireno (13,0 g, 0,107 mol) en cloruro de metileno anhidro (130 ml). A esta mezcla se añadió dímero de acetato de rodio (1,30 g, cantidad cat.). Se añadió una disolución de diazoacetato de etilo (33,28 g, 0,291 mol) en cloruro de metileno anhidro (130 ml) a la reacción mediante una bomba con jeringa a lo largo de 5 h y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h en la oscuridad. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite, que se lavó con agua seguido de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. La cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/éter de petróleo 1:9) dio el éster etílico del ácido rac-*trans*-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico (13,0 g, 59%) en forma de un líquido incoloro suficientemente puro para la siguiente etapa.

Etapa 2:

- 20 A una disolución del éster etílico del ácido rac-*trans*-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico (13,0 g, 0,062 mol) en MeOH (310 ml) se añadió una disolución de KOH (35,0 g, 0,625 mol) en MeOH (150 ml) a 0°C. Después de añadir la base, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloruro de metileno (2x50 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl al 10%. La mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno (2x150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta sequedad para dar el ácido rac-*trans*-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico en forma de cristales incoloros (9,5 g, 85%). La separación de los isómeros por SFC quiral (Método D) dio el compuesto del título, el ácido (1*S*,2*S*)-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico **IM47** en forma de cristales incoloros (3,27 g, 17% de rendimiento global a partir de 3-fluoroestireno) suficientemente puro para la siguiente etapa. Rotación óptica específica +263,4° [α]_D²⁰ (C = 1% MeOH)

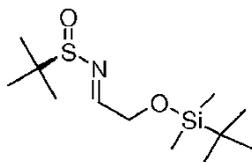
30 IM48: Ácido (1*S*,2*S*)-2-(4-Fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico



Se preparó de forma análoga a **IM48** usando la SFC del método E para dar el compuesto del título suficientemente puro para la siguiente etapa (3,1 g, 13% de rendimiento global a partir de 4-fluoroestireno). Rotación óptica específica +263,2° [α]_D²⁰ (C = 1% MeOH).

35 Otros compuestos intermedios.

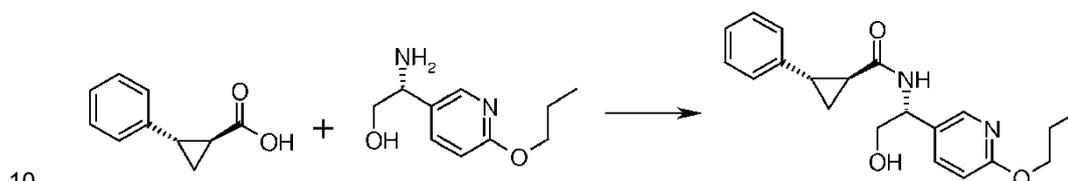
IM49: [2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etiliden]-amida del ácido (*R*)-2-metil-propano-2-sulfínico



5 La (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfonamida (8,70 g, 71,8 mmol), p-toluenosulfonato de piridinio (0,902 g, 3,59 mmol) y $MgSO_4$ (43,2 g, 359 mmol) se suspendieron en cloruro de metileno (25 ml). Se añadió gota a gota una disolución de (terc-butildimetilsililoxi)acetaldéido (25,0 g, 144 mmol) disuelto en cloruro de metileno (10 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evaporó hasta sequedad. La cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc/heptanos 1:4) dio el compuesto del título en forma de un aceite que solidificó lentamente al reposar (18,3 g, 92%) suficientemente puro para la siguiente etapa.

Ejemplo 1: Preparación de los compuestos de la invención

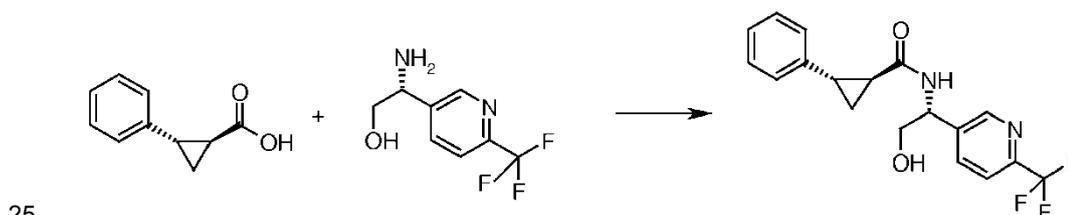
Compuesto 21: [(R)-2-hidroxi-1-(6-propoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico



15 Se añadió trietilamina (0,384 ml, 2,75 mmol) a una mezcla de ácido trans-2-fenil-1-ciclopropanocarboxílico **IM46** (223 mg, 1,38 mmol) y hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (522 mg, 1,38 mmol) suspendido en DMF (2 ml) en un pequeño vial. El vial se agitó enérgicamente durante 30 segundos y después se dejó durante 5 minutos. La mezcla se añadió gota a gota al (R)-2-Amino-2-(6-propoxi-piridin-3-il)-etanol **IM36** (270 mg, 1,4 mmol) disuelto en DMF (3 ml). Después de 1 h la mezcla se vertió en una mezcla de EtOAc (40 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó hasta sequedad. La cromatografía ultrarrápida (sílice, EtOAc en heptanos al 10-100%) dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,134 g, 29%). LC-MS (m/z) 341,0 (MH⁺), t_R = 1,52 min (método A).

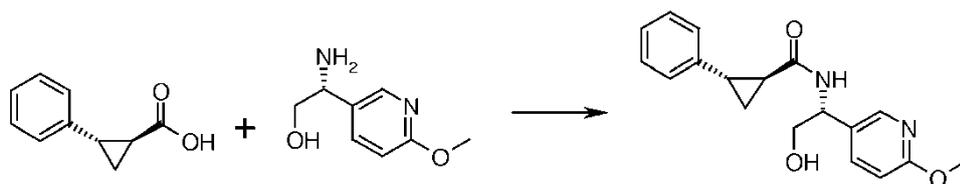
20 RMN 1H (600 MHz, DMSO) δ 8,53 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,04 (s ancho, 1H), 7,64 - 7,57 (m, 1H), 7,30 - 7,23 (m, 2H), 7,19 - 7,14 (m, 1H), 7,10 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,96 - 4,90 (m, 1H), 4,88 - 4,80 (m, 1H), 4,16 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,61 - 3,49 (m, 2H), 2,23 - 2,15 (m, 1H), 2,04 - 1,95 (m, 1H), 1,74 - 1,64 (m, 2H), 1,40 - 1,32 (m, 1H), 1,23 - 1,13 (m, 1H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Compuesto 22: [(R)-2-Hidroxi-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico



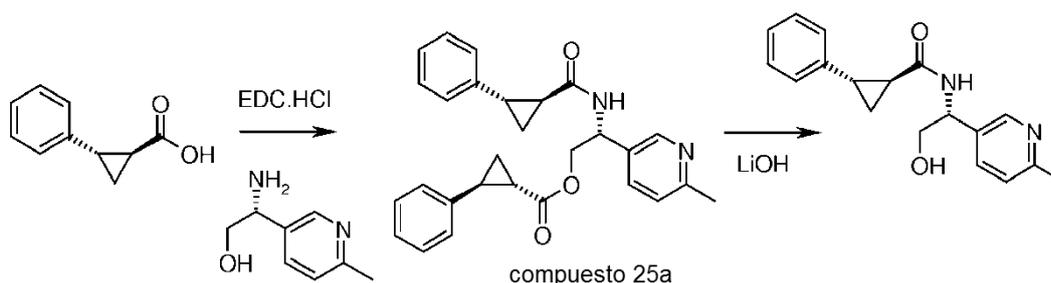
30 Se añadieron hidrócloruro de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,39 g, 2,03 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,366 g, 2,71 mmol) a una mezcla agitada de **IM46** (0,22 g, 1,36 mmol) e hidrócloruro del (R)-2-amino-2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etanol disponible en el mercado (Supplier Netchem Inc., N° de catálogo 517882) (0,494 g, 2,03 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,472 ml, 2,71 mmol) en THF (20 ml). La disolución se agitó a t.a. durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x80 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en heptanos 10:1). Rendimiento del compuesto **22** 475 mg (78%). RMN-1H (500 MHz, DMSO) δ 8,77 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,13 (d, 2H), 5,04 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,23 (m, 1H). LC-MS (m/z) 351,1 (MH⁺), t_R = 1,51 min (método A).

Compuesto 24: [(R)-2-Hidroxi-1-(6-metoxipiridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico



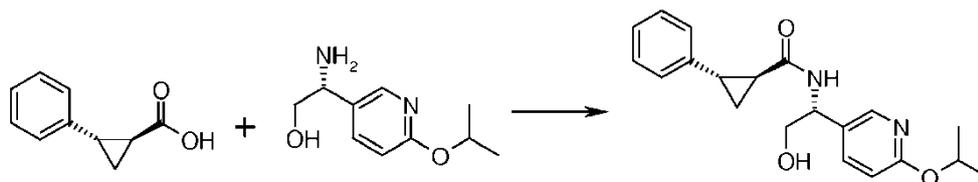
Se preparó de forma análoga al compuesto **22** usando **IM46** y (*R*)-2-amino-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etanol disponible en el mercado (Supplier Netchem Inc., N° de catálogo 517926). Rendimiento del compuesto **24** = 763 mg (22%).
 5 RMN-1H (500 MHz, DMSO) δ 8,53 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,77 (d, 1H), 4,95 (m, 2H), 4,85 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,19 (m, 1H).
 LC-MS (m/z) 313,1 (MH⁺), t_R = 1,53 min (método A).

Compuesto 25: [(*R*)-2-Hidroxi-1-(6-metilpiridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1*S*,2*S*)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico



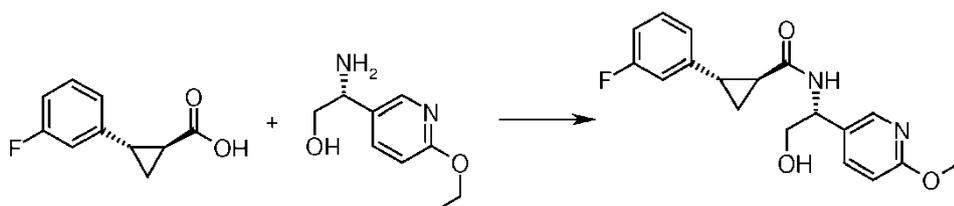
Se añadieron hidrocloreto de la N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,316 g, 1,65 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,223 g, 1,65 mmol) a una mezcla agitada de **IM46** (0,18 g, 1,1 mmol) y dihidrocloreto del (*R*)-2-amino-2-(6-metil-piridin-3-il)-etanol disponible en el mercado (Supplier Netchem Inc., N° de catálogo 549945) (0,128 g, 1,21 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,575 ml, 3,30 mmol) en THF (10 ml). La disolución se agitó a t.a. durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se evaporó en rotavapor para producir 140 mg del compuesto 25a. LC-MS (m/z) 441,4 (MH⁺), t_R = 1,44 min (método A). El compuesto 25a se disolvió en THF y se añadió LiOH (1 M) y la mezcla se agitó 30 min. Precipitó un sólido y se aisló por filtración y se secó a vacío. Rendimiento del compuesto **25** = 110 mg (34%). RMN-1H (500 MHz, DMSO) δ 8,53 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,77 (d, 1H), 4,95 (m, 2H), 4,85 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,19 (m, 1H). LC-MS (m/z) 297,3 (MH⁺), t_R = 0,78 min (método A).

Compuesto 26: [(*R*)-2-Hidroxi-1-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1*S*,2*S*)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico



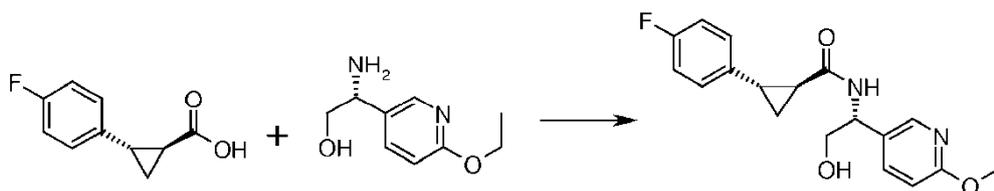
Se preparó de forma análoga al compuesto **21** usando **IM46** e **IM37**. Rendimiento del compuesto **26** = 667 mg (77%). RMN-1H (600 MHz, DMSO) δ 8,52 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,67 (d, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,92 (t, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,24 (d, 6H), 1,19 (m, 1H). LC-MS (m/z) 341,0 (MH⁺), t_R = 1,45 min (método A).

25 Compuesto 27: [(*R*)-1-(6-Etoxipiridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1*S*,2*S*)-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico



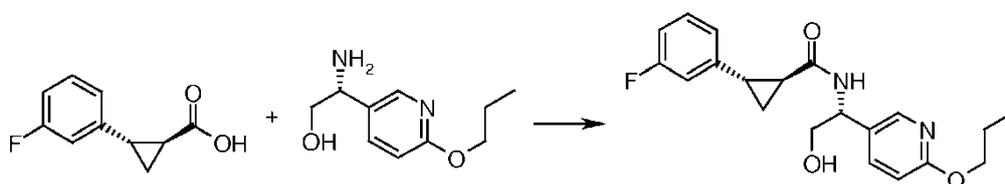
Se preparó de forma análoga al compuesto **21** usando **IM47** e **IM38**. Rendimiento del compuesto **27** = 90 mg (19%). RMN-1H (600 MHz, DMSO) δ 8,53 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,97 (m, 3H), 6,73 (d, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,28 (t, 3H), 1,22 (m, 1H). LC-MS (m/z) 345,0 (MH⁺), t_R = 0,63 min (método B).

Compuesto 28: [(*R*)-1-(6-Etoxipiridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1*S*,2*S*)-2-(4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico



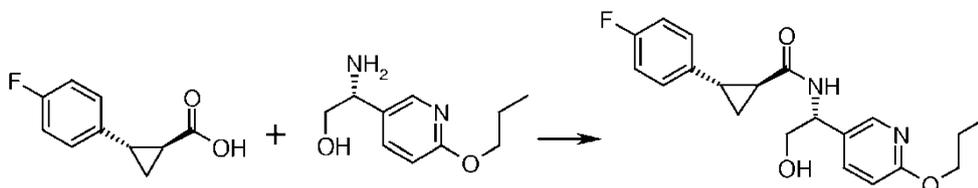
5 Se preparó de forma análoga al compuesto **21** usando **IM48** e **IM38**. Rendimiento del compuesto **28** = 93 mg de sólido blanco. (54%). RMN-1H (600 MHz, DMSO) δ 8,56 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 6,77 (d, 1H), 4,93 (t, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,25 (dd, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,30 (m, 4H), 1,15 (m, 1H). LC-MS (m/z) 345,0 (MH⁺), LC-MS (m/z) 345,0 (MH⁺), t_R = 1,36 min (método A).

Compuesto 29: [(*R*)-2-Hidroxi-1-(6-propoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1*S*,2*S*)-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico



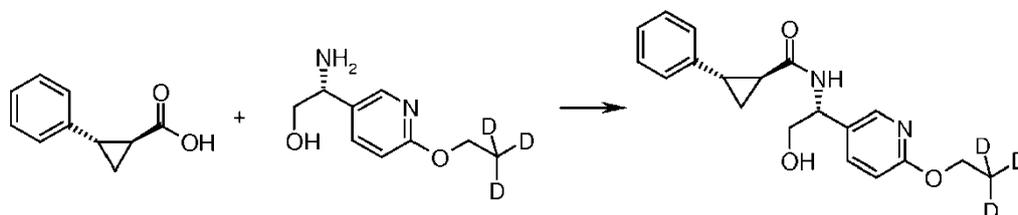
10 Se preparó de forma análoga al compuesto **21** usando **IM47** e **IM36**. Rendimiento = 150 mg (30%). RMN-1H (600 MHz, DMSO) δ 8,53 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,29 (m, 1H), 6,95 (m, 3H), 6,74 (d, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,37 (m, 1H), 1,25 (m, 1H), 0,93 (t, 3H). LC-MS (m/z) 359,1 (MH⁺), t_R = 1,57 min (método A).

15 Compuesto 30: [(*R*)-2-Hidroxi-1-(6-propoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1*S*,2*S*)-2-(4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico



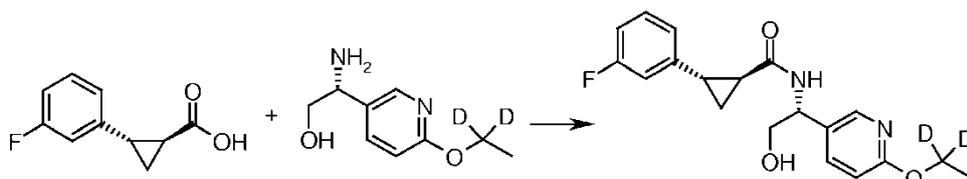
20 Se preparó de forma análoga al compuesto **21** usando **IM48** e **IM36**. Rendimiento 176 mg (36%). RMN-1H (600 MHz, DMSO) δ 8,52 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,74 (d, 1H), 4,92 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,34 (m, 1H), 1,18 (m, 1H), 0,92 (t, 3H).

Compuesto 31: [(*R*)-1-(6-(2,2,2-d₃)-Etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1*S*,2*S*)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico



25 Se preparó de forma análoga al compuesto **21** usando **IM46** e **IM40**. Rendimiento = 785 mg (66%). RMN-1H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,62 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,27 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,91 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,31 (m, 1H). LC-MS (m/z) 330,3 (MH⁺), t_R = 1,32 min (método A).

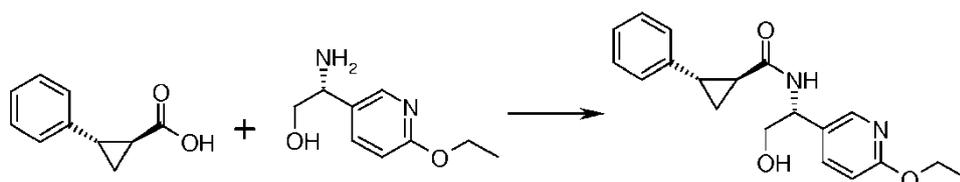
Compuesto 32: [(*R*)-1-(6-(1,1-d₂)-Etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1*S*,2*S*)-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico



Se preparó de forma análoga al compuesto **21** usando **IM47** e **IM41**. Rendimiento = 104 mg (44%). RMN-1H (600 MHz, DMSO) δ 8,52 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 6,97 (m, 3H), 6,72 (d, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,25 (m, 4H). LC-MS (m/z) 347,2 (MH⁺), t_R = 0,64 min (método A).

5

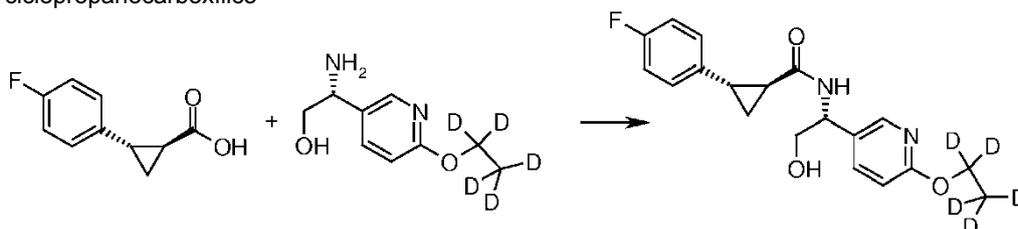
Compuesto 33: [(*R*)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1*S*,2*S*)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico



Se preparó de forma análoga al compuesto **22** usando **IM46** e **IM38**. Rendimiento = 90 mg (28%). RMN-1H (600 MHz, DMSO) δ 8,53 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,73 (d, 1H), 4,95 (t, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,28 (t, 3H), 1,20 (m, 1H). LC-MS (m/z) 327,4 (MH⁺), t_R = 0,57 min (método B).

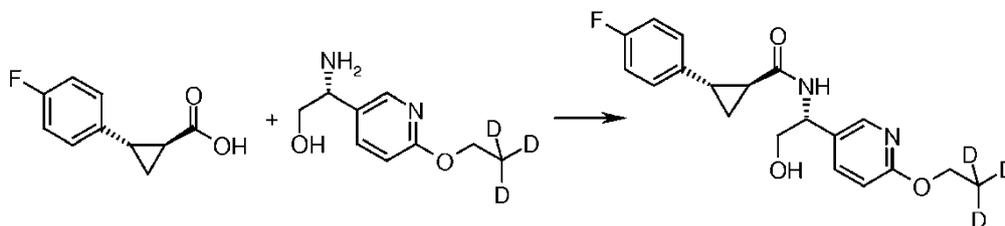
10

Compuesto 34: [(*R*)-1-(6-(1,1,2,2,2-*d*₅)-Etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1*S*,2*S*)-2-(4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico



15 Se preparó de forma análoga al compuesto **21** usando **IM48** e **IM39**. Rendimiento = 130 mg (41%). RMN-1H (600 MHz, DMSO) δ 8,53 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 4,95 (s ancho, 1H), 4,84 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,18 (m, 1H). LC-MS (m/z) 350,2 (MH⁺), t_R = 1,41 min (método A).

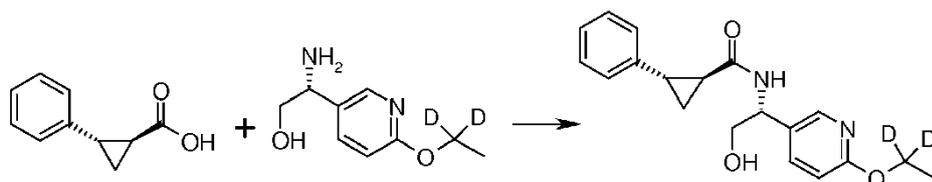
20 Compuesto 35: [(*R*)-1-(6-(2,2,2-*d*₃)-Etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1*S*,2*S*)-2-(4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico



25 Se preparó de forma análoga al compuesto **21** usando **IM48** e **IM40**. Rendimiento = 144 mg (41%). RMN-1H (600 MHz, DMSO) δ 8,53 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 4,97 (s ancho, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,20 (m, 1H). LC-MS (m/z) 347,9 (MH⁺), t_R = 1,39 min (método A).

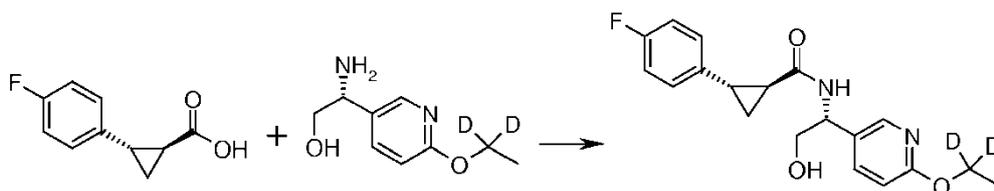
25

Compuesto 36: [(*R*)-1-(6-(1,1-*d*₂)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1*S*,2*S*)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico



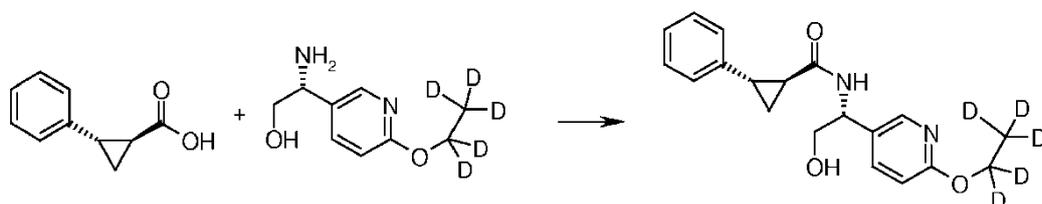
5 Se preparó de forma análoga al compuesto **21** usando **IM46** e **IM41**. Rendimiento = 148 mg (67%). RMN-1H (600 MHz, DMSO) δ 8,52 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,72 (d, 1H), 4,94 (t, 1H), 4,85 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,27 (s, 3H), 1,20 (m, 1H). LC-MS (m/z) 329,2 (MH⁺), t_R = 0,61 min (método B).

Compuesto 37: [(R)-1-(6-(1,1-d₂)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico



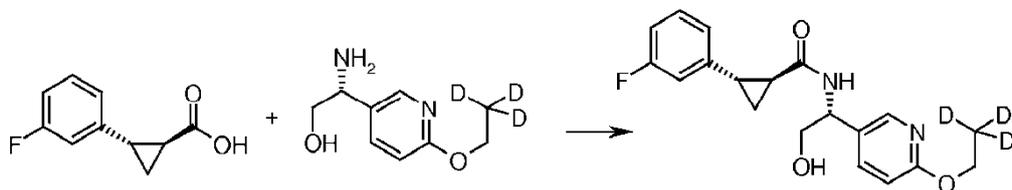
10 Se preparó de forma análoga al compuesto **21** usando **IM48** e **IM41**. Rendimiento = 123 mg (52%). RMN-1H (600 MHz, DMSO) δ 8,52 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 4,92 (t, 1H), 4,84 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,18 (m, 1H). LC-MS (m/z) 347,2 (MH⁺), t_R = 1,41 min (método B).

Compuesto 38: [(R)-1-(6-(1,1,2,2,2-d₅)-Etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico



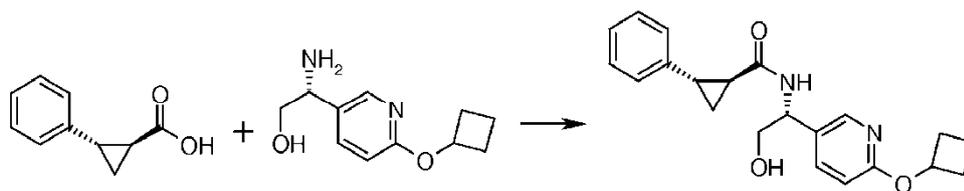
15 Se preparó de forma análoga al compuesto **21** usando **IM46** e **IM39**. Rendimiento = 98 mg (32%). RMN-1H (600 MHz, DMSO) δ 8,52 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,26 (t, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,72 (d, 1H), 4,93 (t, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,20 (m, 1H). LC-MS (m/z) 332,2 (MH⁺), t_R = 0,61 min (método B).

20 Compuesto 39: [(R)-1-(6-(2,2,2-d₃)-Etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico



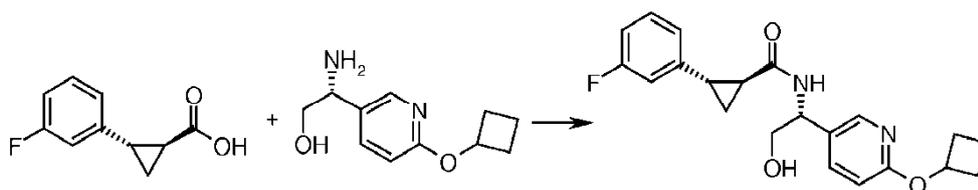
25 Se preparó de forma análoga al compuesto **21** usando **IM47** e **IM40**. Rendimiento = 101 mg (29%). RMN-1H (600 MHz, DMSO) δ 8,53 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,0-6,95 (m, 3H), 6,72 (d, 1H), 4,93 (t, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,27 (m, 1H). LC-MS (m/z) 348,0 (MH⁺), t_R = 1,43 min (método A).

Compuesto 40: [(R)-1-(6-ciclobutoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico



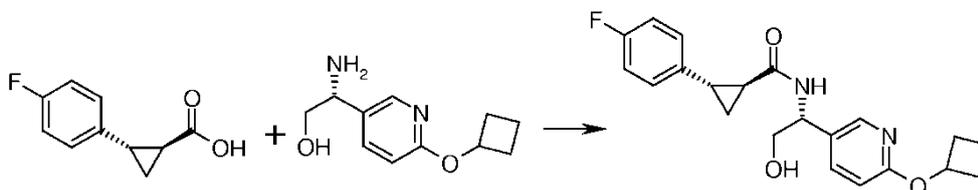
Se preparó de forma análoga al compuesto **21** usando **IM46** e **IM44**. Rendimiento = 53 mg (30%). RMN-1H (600 MHz, DMSO) δ 8,50 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,71 (d, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,90 (t, 1H), 4,82 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,00 (m, 4H), 1,76 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,32 (m, 1H), 1,20 (m, 1H). LC-MS (m/z) 353,1 (MH⁺), t_R = 0,70 min (método B).

Compuesto 41: [(R)-1-(6-Ciclobutoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico



Se preparó de forma análoga al compuesto **21** usando **IM47** e **IM44**. Rendimiento = 38 mg (20%). RMN-1H (600 MHz, DMSO) δ 8,50 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,95 (m, 3H), 6,71 (d, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,95 (s ancho, 1H), 4,82 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 2,02 (m, 4H), 1,75 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,27 (m, 1H). LC-MS (m/z) 371,1 (MH⁺), t_R = 0,71 min (método B).

Compuesto 42: [(R)-1-(6-ciclobutoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico



Se preparó de forma análoga al compuesto **21** usando **IM48** e **IM44**. Rendimiento = 84 mg (45%). RMN-1H (600 MHz, DMSO) δ 8,50 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,71 (d, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,92 (t, 1H), 4,82 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 4H), 1,75 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,32 (m, 1H), 1,17 (m, 1H). LC-MS (m/z) 371,1 (MH⁺), t_R = 0,71 min (método B).

20 Ensayos in vitro

El receptor de nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$ es un canal iónico permeable al calcio, cuya actividad se puede medir por la sobreexpresión en células de mamíferos u ovocitos. Estos dos ensayos individuales se describen en el ejemplo 2 y 3, respectivamente.

Ejemplo 2: ensayo de flujo del NNR $\alpha 7$

25 El receptor de nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$ es un canal iónico permeable al calcio, cuya actividad se puede medir por la sobreexpresión en células de mamíferos u ovocitos. En esta versión del ensayo, el receptor $\alpha 7$ humano es expresado establemente en la línea celular GH4C1 de rata. El ensayo se usó para identificar moduladores alostéricos positivos (PAM) del receptor $\alpha 7$. La activación del canal se midió cargando las células con colorante fluorescente sensible al calcio Calcium-4 (kit de ensayo de Molecular Devices), y midiendo después los cambios en tiempo real de la fluorescencia tras el tratamiento con compuestos de ensayo.

La línea celular ChanClone GH4C1-nAChR $\alpha 7$ de Genionics se sembró a partir de material congelado en placas de 384 pocillos en medio de cultivo 2-3 días antes del experimento para formar una capa confluyente aproximadamente al 80% el día del experimento.

Recubrimiento celular y carga de colorante

35 El cultivo celular se dividió en placas de "22,5 cm x 22,5 cm" con aproximadamente 100×10^3 células/cm². Después de cuatro días de incubación en un incubador humidificado a 37°C y CO₂ al 5%, había crecido hasta una capa confluyente al 80-90%, y se recogieron las células.

Medios de cultivo:

500 ml de DMEM/F12 (Gibco 31331)

50 ml de FBS (Gibco 10091-155, lote 453269FD)

5 ml de piruvato sódico (Gibco 11360)

5 5 ml de Pen/Estrep (Gibco 15140)

0,1 mg/ml de G-418 (Gibco 11811-064)

Dos o tres días antes del experimento las células se sembraron en placas de 384 pocillos de Greiner bio-one (781946, CELLCOAT, Poli-D-Lisina, negros, µClear).

10 Los medios se vertieron fuera y la placa se lavó con PBS y se dejó escurrir. Se añadieron 5 ml de tripsina, las células se lavaron y se incubaron (a temperatura ambiente) durante aproximadamente 10 segundos. La tripsina se vertió rápidamente y las células se incubaron durante 2 minutos a 37°C (si las células no se habían desprendido ya). Las células se resuspendieron en 10 ml de medio de cultivo y se transfirieron a tubos de 50 ml.

Se hizo el recuento de la suspensión celular (NucleoCounter, recuento total de células) de las primeras placas para calcular el número total de células de todo el lote.

15 Las células se sembraron en placas de 384 pocillos con 30 µl/pocillo (30000 células/pocillo) mientras se agitaba la suspensión de células o se evitaba de otra forma que precipitaran las células.

Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 30-45 minutos.

Las placas se colocaron en la incubadora durante dos días (37°C y 5% de CO₂).

Carga de las células

20 El tampón de carga era el kit de Calcium-4 al 5% en v/v y Probenecid 2,5 mM en tampón de ensayo.

190 ml de tampón de ensayo

10 ml de solución de kit

2 ml de probenecid 250 mM

Este volumen era suficiente para placas de 3 x 8 células.

25 Los medios de cultivo se retiraron de las placas celulares y se añadieron 20 µl de tampón de carga en cada pocillo. Las placas de células se colocaron en bandejas y se incubaron durante 90 minutos en la incubadora (37°C). A continuación, las placas se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente, aún protegidas de la luz.

Ahora las placas de células estaban listas para funcionar en el Sistema de cribado de fármacos funcional (FDSS).

El tampón de ensayo era HBSS con HEPES 20 mM, pH 7,4 y CaCl₂ 3 mM.

30 Ensayo de Ca FDSS

Se diluyeron 200 nl de disolución de compuesto 10 mM en DMSO en 50 µl de tampón de ensayo. Las concentraciones finales de ensayo en las placas de células eran 20-10-5-2,5-1,25-0,625-0,312-0,156-0,078-0,039 µM. El tampón de ensayo y PNU-120596 3 µM se usaron para el control.

La acetilcolina agonista se añadió en una concentración final de 20 µM (~CE100).

35 En el FDSS7000, se midió la Ex480-Em540 en intervalos de 1 segundo. La línea basal se hizo de 5 marcos antes de la adición de los compuestos de ensayo, y se hicieron 95 marcos más antes de la adición de acetilcolina. La medición se detuvo 30 marcos después de la 2ª adición.

40 Los datos brutos para cada pocillo se recogieron como "el recuento de fluorescencia máximo" en el intervalo de 100-131 segundos y como "el recuento de fluorescencia medio" en el intervalo de 96-100 segundos. La modulación alostérica positiva en la 2ª adición fue la mejora de la respuesta agonista con el compuesto de ensayo en comparación con el agonista solo.

Los resultados se calcularon como el % de modulación del compuesto de ensayo en comparación con el PNU-120596 de referencia ajustado al 100%. A partir de estos datos, se generaron curvas CE₅₀ que dieron la estimulación CE₅₀, valle y máxima.

Los compuestos de la invención mostraron que eran PAM del receptor $\alpha 7$. Los compuestos de la presente invención caracterizados en el ensayo de flujo en general tienen valores de CE_{50} por debajo de 20.000 nM o menos, tales como por debajo de 10.000 nM. Muchos compuestos, de hecho tienen valores de CE_{50} por debajo de 5.000 nM. La Tabla 1 muestra los valores de CE_{50} para los compuestos de ejemplo de la invención.

5 Tabla 1

Compuesto	CE_{50} (nM)	Compuesto	CE_{50} (nM)	Compuesto	CE_{50} (nM)
1	670	19	2400	37	700
2	5600	20	2000	38	970
3	5800	21	640	39	720
4	8100	22	5500	40	890
5	7700	23	7600	41	1600
6	5200	24	5200	42	790
7	960	25	7300	43	2900
8	3700	26	390	44	4600
9	6200	27	390	45	2900
10	1900	28	620	46	460
11	3800	29	860	47	1000
12	1200	30	560	48	1700
13	1600	31	1700	49	1200
14	1600	32	530	50	3200
15	5600	33	1000	51	7200
16	6800	34	700	52	2000
17	3700	35	710		
18	3700	36	1600		

Ejemplo 3: Ensayo en ovocitos de NNR $\alpha 7$

Expresión de receptores nACh $\alpha 7$ en ovocitos de *Xenopus*.

10 Los ovocitos se extirparon quirúrgicamente de *Xenopus laevis* hembra madura anestesiada con MS-222 al 0,4% durante 10-15 min. Los ovocitos después se digirieron a temperatura ambiente durante 2-3 horas con colagenasa 0,5 mg/ml (tipo IA Sigma-Aldrich) en tampón OR2 (NaCl 82,5 mM, KCl 2,0 mM, MgCl₂ 1,0 mM y HEPES 5,0 mM, pH 7,6). Los ovocitos de la capa de folículo se seleccionaron y se incubaron durante 24 horas en tampón de solución salina de Barth modificada (NaCl 88 mM, KCl 1 mM, HEPES 15 mM, NaHCO₃ 2,4 mM, CaCl₂ 0,41 mM, MgSO₄ 0,82 mM, Ca(NO₃)₂ 0,3 mM) complementado con piruvato sódico 2 mM, penicilina 0,1 U/l y estreptomicina 0,1 µg/l. Se identificaron los ovocitos en estadio IV y se inyectaron 4,2-48 nl de agua exenta de nucleasa que contenía 0,1 -1,2 ng de ARNc que codifica receptores de nACh $\alpha 7$ humanos o 3,0 - 32 ng de ARNc que codifica receptores nACh $\alpha 7$ de rata y se incubaron a 18°C durante 1 - 10 días cuando se usaron para los registros electrofisiológicos.

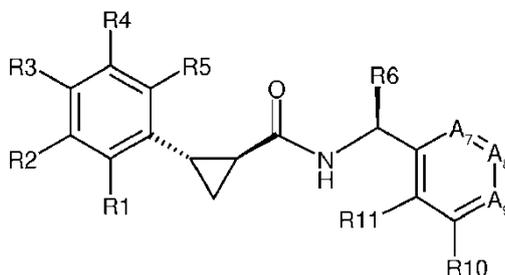
Registros electrofisiológicos de receptores de nACh $\alpha 7$ expresados en ovocitos.

20 Los ovocitos se usaron para registros electrofisiológicos 1 - 10 días después de inyección. Los ovocitos se pusieron en un baño de 1 ml y se perfundieron con tampón de Ringer (NaCl 115 mM, KCl 2,5 mM, HEPES 10 mM, CaCl₂ 1,8 mM, MgCl₂ 0,1 mM, pH 7,5). Las células se pusieron con electrodos de 0,2 - 1 Ω taponados con agar que contenían KCl 3 M y tensión fijada a -90 mV mediante un amplificador GeneClamp 500B. Los experimentos se realizaron a temperatura ambiente. Los ovocitos se perfundieron continuamente con tampón de Ringer y los fármacos se aplicaron en el perfundido. La ACh (30 µM) aplicada durante 30 segundos se usó como el agonista de referencia para la activación de los receptores de nACh $\alpha 7$. En la configuración de cribado convencional, se aplicó el nuevo compuesto de ensayo (10 µM o 30 µM) durante 1 minuto de preaplicación, que permitía la evaluación de la actividad agonista seguida de 30 segundos de aplicación conjunta con ACh (30 µM) que permitía la evaluación de la actividad de PAM. La respuesta de la co-aplicación se comparó con la respuesta agonista obtenida con la ACh sola. El fármaco indujo efectos tanto en la respuesta máxima como en la respuesta de carga total (AUC) dando, por lo tanto, el efecto de actividad de PAM inducida por el fármaco como el número de veces de modulación de la respuesta de control.

30 Para los estudios más elaborados se pueden realizar curvas de dosis-respuesta para la evaluación del número de veces máximo de modulación y valores de CE_{50} para las respuestas tanto máxima como AUC.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula [I]



[I]

5 en donde R1, R2, R3, R4 y R5 se seleccionan independientemente entre sí de H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano y halógeno, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de cloro y flúor;

R6 es hidroximetilo;

A7 es C-R7, A8 es N y A9 es C-R9;

10 R7, R9, R10 y R11 se seleccionan independientemente entre sí de H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano, NR₁₂R₁₃, alquilsulfonilo C₁₋₆ y halógeno, en donde dicho alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ o alcoxi C₁₋₆, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de cloro, flúor, alcoxi C₁₋₆, ciano y NR₁₂R₁₃;

R12 y R13 representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde cuatro o más de R1, R2, R3, R4 y R5 son H.

3. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde R7, R9, R10 y R11 se seleccionan independientemente entre sí de H, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, -N(CH₃)₂, metilsulfonilo, flúor y cloro, en donde dicho alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, alcoxi C₁₋₄ y ciano.

20 4. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R7, R9, R10 y R11 se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano y halógeno, en donde dicho alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄ o alcoxi C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor y alcoxi C₁₋₄.

5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R7, R10 y R11 representan todos H.

25 6. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R9 se selecciona de metilo, alcoxi C₁₋₄ o ciano, en donde dicho metilo está opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₄ o uno o más flúor.

7. El compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de

21: [(R)-2-hidroxi-1-(6-propoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico;

22: [(R)-2-hidroxi-1-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico;

30 24: [(R)-2-hidroxi-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico;

25: [(R)-2-hidroxi-1-(6-metil-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico;

26: [(R)-2-hidroxi-1-(6-isopropoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico;

27: [(R)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico;

35 28: [(R)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico;

29: [(R)-2-hidroxi-1-(6-propoxipiridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico;

- 30: [(R)-2-hidroxi-1-(6-propoxipiridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico;
- 31: [(R)-1-(6-(2,2,2-d₃)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico;
- 5 32: [(R)-1-(6-(1,1-d₂)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico;
- 33: [(R)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxiethyl]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico;
- 34: [(R)-1-(6-(1,1,2,2,2-d₅)-etoxipiridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico;
- 10 35: [(R)-1-(6-(2,2,2-d₃)-etoxipiridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico ácido;
- 36: [(R)-1-(6-(1,1-d₂)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico;
- 37: [(R)-1-(6-(1,1-d₂)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico;
- 15 38: [(R)-1-(6-(1,1,2,2,2-d₅)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-Fenil-ciclopropanocarboxílico;
- 39: [(R)-1-(6-(2,2,2-d₃)-etoxipiridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico;
- 40: [(R)-1-(6-ciclobutoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico;
- 20 41: [(R)-1-(6-ciclobutoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico;
- 42: [(R)-1-(6-ciclobutoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico;
- y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de estos compuestos.
- 25 8. El compuesto según la reivindicación 1, que es
- 21: [(R)-2-hidroxi-1-(6-propoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico; o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
9. El compuesto según la reivindicación 1, que es
- 27: [(R)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(3-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico; o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
- 30 10. El compuesto según la reivindicación 1, que es
- 28: [(R)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico; o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
11. El compuesto según la reivindicación 1, que es
- 35 30: [(R)-2-hidroxi-1-(6-propoxi-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico; o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
12. El compuesto según la reivindicación 1, que es
- 33: [(R)-1-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxiethyl]-amida del ácido (1S,2S)-2-fenil-ciclopropanocarboxílico; o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
- 40 13. El compuesto según la reivindicación 1, que es
- 35: [(R)-1-(6-(2,2,2-d₃)-etoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-etil]-amida del ácido (1S,2S)-2-(4-Fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico; o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
14. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para usar como un medicamento.

- 5 15. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para usar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de psicosis; esquizofrenia; trastornos cognitivos; deterioro cognitivo asociado con la esquizofrenia; trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH); trastornos del espectro autista, enfermedad de Alzheimer (EA); deterioro cognitivo leve (DCL); deterioro de la memoria asociado a la edad (DMAE); demencia senil; demencia en SIDA; enfermedad de Pick; demencia asociada con cuerpos de Lewy; demencia asociada con el síndrome de Down; enfermedad de Huntington; enfermedad de Parkinson (EP); trastorno obsesivo compulsivo (TOC); lesión cerebral traumática; epilepsia; estrés postraumático; síndrome de Wernicke-Korsakoff (WKS); amnesia postraumática; déficits cognitivos asociados con la depresión; diabetes, control de peso, trastornos inflamatorios, angiogénesis reducida; esclerosis lateral amiotrófica y dolor.
- 10 16. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para usar simultánea o secuencialmente con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado de la lista que consiste en inhibidores de acetilcolinesterasa; antagonistas del receptor de glutamato; inhibidores del transporte de dopamina; inhibidores del transporte de noradrenalina; antagonistas de D2; agonistas parciales de D2; antagonistas de PDE10; antagonistas de 5-HT2A; antagonistas de 5-HT6; antagonistas de KCNQ; litio; bloqueantes de canales de sodio y potenciadores de la señalización de GABA, en el tratamiento de una enfermedad o trastorno según la reivindicación 12.
- 15 17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 20 18. Un kit que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, junto con un segundo compuesto seleccionado de la lista que consiste en inhibidores de acetilcolinesterasa; antagonistas del receptor de glutamato; inhibidores del transporte de dopamina; inhibidores del transporte de noradrenalina; antagonistas de D2; agonistas parciales de D2; antagonistas de PDE10; antagonistas de 5-HT2A; antagonistas de 5-HT6; antagonistas de KCNQ; litio; bloqueantes de canales de sodio y potenciadores de la señalización de GABA.