

## COMPUESTO DE TETRAHIDROOXEPINOPIRIDINA

### Campo técnico.

La presente invención se refiere a un compuesto de  
5 tetrahidrooxepinopiridina que tiene una actividad moduladora alostérica positiva  
(actividad PAM) sobre un receptor de acetilcolina nicotínico  $\alpha 7$  (receptor  $\alpha 7$   
nACh), y puede esperarse que actúe como un ingrediente activo de una  
composición farmacéutica, en particular, una composición farmacéutica para el  
tratamiento de demencia, deterioro cognitivo, esquizofrenia, enfermedad de  
10 Alzheimer, deterioro cognitivo relacionado con esquizofrenia (CIAS, conforme a  
sus siglas en inglés), síntomas negativos de esquizofrenia, enfermedades  
inflamatorias o dolor.

### Antecedentes de la técnica.

15 El receptor de acetilcolina nicotínico (receptor nACh) es un pentámero que  
consiste en cinco subunidades ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$ , o  $\delta$ ), en cuyo caso, estas subunidades  
se disponen circularmente a fin de constituir un canal iónico que tiene selectividad  
catiónica (Nature, 2003, vol. 423, pp. 949–955). Con respecto al receptor nACh,  
se sabe que existen una pluralidad de subtipos, tales como un tipo muscular  
20 ( $\alpha 1\beta 1\gamma\delta$ ), un tipo ganglionar ( $\alpha 3\beta 4$ ) y un tipo del sistema nervioso central (SNC)  
( $\alpha 7$ ,  $\alpha 4\beta 2$ ). La unión de una acetilcolina de ligando endógeno al receptor nACh  
conduce a la abertura de un canal iónico, que cumple un rol importante en la  
expresión o regulación de diversas funciones fisiológicas tales como la  
contracción muscular, inflamación, transmisión sináptica y plasticidad.

25 Un receptor  $\alpha 7$  nACh de los receptores nACh de tipo SNC se presenta  
principalmente en la corteza cerebral y el hipocampo, y se cree está involucrado  
en funciones cerebrales superiores tales como la memoria y el aprendizaje. De

hecho, se ha informado que un agonista del receptor  $\alpha 7$  nACh tiene diversos efectos farmacológicos, tales como la mejoría de la enfermedad de Alzheimer o CIAS (International Journal of Molecular Sciences, 2012, vol. 13, pp. 2219–2238), la mejoría de los síntomas negativos de esquizofrenia (The American Journal of Psychiatry, 2008, vol. 165, pp. 1040–1047), la inhibición de las respuestas inflamatorias (British Journal of Pharmacology, 2007, vol. 151, pp. 915–929) y la exhibición de efectos analgésicos (British Journal of pharmacology, 2012, vol. 167, pp. 421–435). Por lo tanto, un compuesto que estimule el receptor  $\alpha 7$  nACh se considera prometedor como un agente para la prevención o el tratamiento de una enfermedad tal como demencia, deterioro cognitivo, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, CIAS, síntomas negativos de esquizofrenia, enfermedades inflamatorias o dolor.

Por otra parte, se sabe que el receptor  $\alpha 7$  nACh exhibe más alta permeabilidad iónica de  $\text{Ca}^{2+}$ , y es fácilmente sensible a la desensibilización en respuesta a la estimulación agonista, en comparación con otros subtipos de receptor de nACh (Neuron, 1990, vol. 5, pp. 847–856). Por lo tanto, con respecto a agonistas, hay posibilidad de problemas asociados con la atenuación de la eficacia de los fármacos debido a la desensibilización.

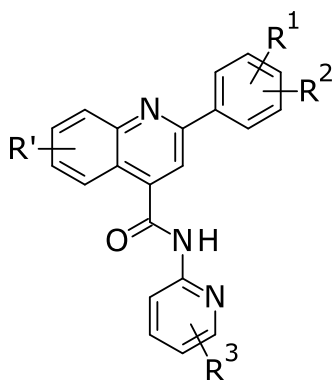
Un modulador alostérico positivo (PAM, conforme a sus siglas en inglés) es un grupo de compuestos que, en sí mismos, no tienen actividad agonista, y tienen un efecto de mejoramiento de la intensidad de las señales transmitidas a las células por un receptor. En los últimos años, se ha realizado enérgicamente la investigación para el descubrimiento de fármacos en PAM para un receptor  $\alpha 7$  nACh, con la meta de mejorar el deterioro cognitivo observado en pacientes de la enfermedad de Alzheimer y en pacientes de esquizofrenia. De hecho, ha sido evidente que una pluralidad de PAM para un receptor  $\alpha 7$  nACh tienen efectos mejoradores de la función cognitiva en diversos modelos cognitivos preclínicos

(Biochemical Pharmacology, 2007, vol. 74, pp. 1155–1163). A partir de lo anterior, puede esperarse que los PAM para un receptor  $\alpha 7$  nACh se tornen un fármaco para la prevención o el tratamiento de demencia, deterioro cognitivo, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, CIAS, síntomas negativos de esquizofrenia, enfermedades inflamatorias o dolor.

Hasa ahora, se han informado los compuestos que controlan un receptor  $\alpha 7$  nACh.

El Documento de Patente 1 divulga que un compuesto representado por la siguiente fórmula general o una de sus sales farmacéuticamente aceptables es un modulador de un receptor nACh, y hay una descripción respecto del uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con neuronas colinérgicas en el SNC o en el sistema nervioso periférico (SNP).

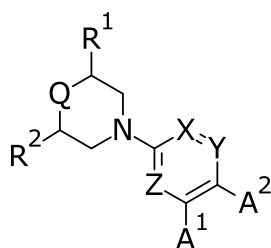
[Quim. 1]



(Para los símbolos en la Fórmula, referirse al Documento de Patente 1).

El Documento de Patente 2 divulga que un compuesto representado por la siguiente fórmula general o una de sus sales farmacéuticamente aceptables es un modulador del receptor  $\alpha 7$  nACh, y hay una descripción respecto del uso en el tratamiento del dolor, trastorno psicótico, deterioro cognitivo o enfermedad de Alzheimer.

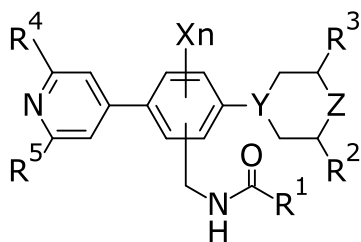
[Quim. 2]



(En la fórmula, cada uno de X, Y o Z se selecciona de CH y N. Para los otros símbolos, referirse al Documento de Patente 2).

- 5 El Documento de Patente 3 divulga que un compuesto representado por la siguiente fórmula general, un isómero óptico, o una de sus sales de adición de ácido, es un PAM de receptores nACh.

[Quim. 3]



10

(En la fórmula, X es flúor o cloro, y n es 0, 1 o 2. Para los otros símbolos, referirse al Documento de Patente 3).

#### Técnica relacionada.

15

Documento de Patente.

[Documento de Patente 1] WO 2010/020672.

[Documento de Patente 2] WO 2012/055942.

[Documento de Patente 3] WO 2012/113850.

20

Divulgación de la invención.

Problemas por ser resueltos por la invención.

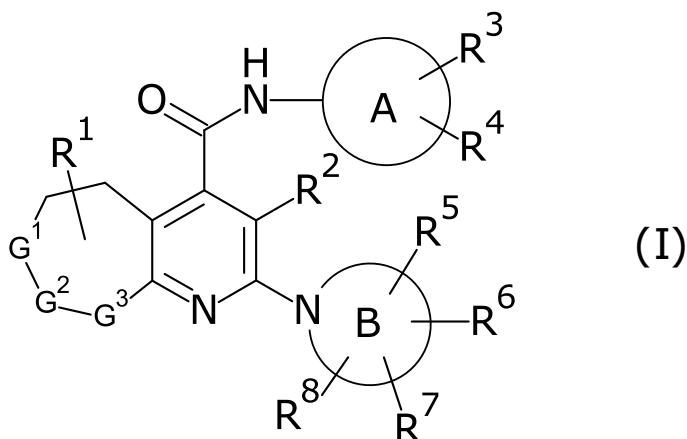
Se proporciona un compuesto que tiene una actividad PAM sobre un receptor  $\alpha 7$  nACh, y puede esperarse que actúe como un ingrediente activo de una composición farmacéutica, en particular, una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de demencia, deterioro cognitivo, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, CIAS, síntomas negativos de esquizofrenia, enfermedades inflamatorias o dolor.

10      Medios para la resolución de los problemas.

Los presentes inventores han conducido extensos estudios sobre un compuesto que tiene una actividad PAM sobre un receptor  $\alpha 7$  nACh, y como resultado, hallaron que el compuesto de tetrahidrooxepinopiridina de la presente invención tiene una actividad PAM sobre un receptor  $\alpha 7$  nACh, de modo de completar así la presente invención.

Esto es, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, al igual que una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20                      [Quim. 4]



(En la fórmula,

$R^1$  es H o alquilo inferior,

$R^2$  es H o CN,

5

cualquiera de  $G^1$ ,  $G^2$  y  $G^3$  es O, y los otros dos de  $G^1$ ,  $G^2$  y  $G^3$  son  $CH_2$ ,

el anillo A es arilo, o heteroarilo que contiene nitrógeno,

el anillo B es amino cíclico,

10

$R^3$  y  $R^4$  son iguales o diferentes entre sí, y son H, halógeno, alquilo inferior, –alquileo inferior–OH, halo–alquilo inferior, –O–alquilo inferior, –O–halo–alquilo inferior, cicloalquilo, CN, OH, –N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, o –C(=O)NH<sub>2</sub>,

$R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  son iguales o diferentes entre sí, y son H, halógeno, alquilo inferior, halo–alquilo inferior, –O–alquilo inferior, o CN, o

15

en el caso donde  $R^5$  y  $R^6$  están enlazados al mismo átomo de carbono,  $R^5$  y  $R^6$  pueden formar cicloalcano o éter cíclico junto con el átomo de carbono, y pueden formar un anillo espiro junto con el anillo B, o

el anillo B puede formar 6,7–dihidro[1,3]oxazolo[4,5–c]piridin–5(4H)–ilo junto con  $R^5$  y  $R^6$ ).

Además, a menos que se especifique lo contrario, cuando los símbolos en una cierta fórmula química en la presente memoria descriptiva se usan también en otra fórmula química, el mismo símbolo representa el mismo significado.

Aun más, la presente invención se refiere a:

5           (1) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, que es un modulador alostérico positivo en un  $\alpha 7$  receptor de acetilcolina nicotínico; y

          (2) una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de demencia, deterioro cognitivo, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, CIAS, 10 síntomas negativos de esquizofrenia, enfermedades inflamatorias o dolor, que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales.

          (3) Aquí, la composición farmacéutica incluye un agente para la prevención o el tratamiento de demencia, deterioro cognitivo, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, CIAS, síntomas negativos de esquizofrenia, enfermedades 15 inflamatorias o dolor, que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales.

Adicionalmente, la presente invención se refiere a:

          (4) uso de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales para la elaboración de una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento 20 de demencia, deterioro cognitivo, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, CIAS, síntomas negativos de esquizofrenia, enfermedades inflamatorias o dolor;

          (5) uso de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales para la prevención o el tratamiento de demencia, deterioro cognitivo, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, CIAS, síntomas negativos de esquizofrenia, 25 enfermedades inflamatorias o dolor;

          (6) un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales para la prevención o el tratamiento de demencia, deterioro cognitivo, esquizofrenia, enfermedad de

Alzheimer, CIAS, síntomas negativos de esquizofrenia, enfermedades inflamatorias o dolor; y

(7) un método para la prevención o el tratamiento de demencia, deterioro cognitivo, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, CIAS, síntomas negativos de esquizofrenia, enfermedades inflamatorias o dolor, que comprende la  
5 administración, a un sujeto, de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales.

Por otra parte, el término "sujeto" es un ser humano u otro animal que necesita la prevención o el tratamiento, y de acuerdo con una forma de  
10 realización, un ser humano que necesita la prevención o el tratamiento.

#### Efectos de la invención.

Un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales tiene una actividad PAM sobre un receptor  $\alpha 7$  nACh, y puede esperarse su uso como un agente para la  
15 prevención o el tratamiento de demencia, deterioro cognitivo, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, CIAS, síntomas negativos de esquizofrenia, enfermedades inflamatorias o dolor.

#### Formas de realización para llevar a cabo la invención.

20 En adelante, se describirá en detalle la presente invención.

De acuerdo con esta solicitud, el término "alquilo inferior" es un alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono (de aquí en adelante, referido como C<sub>1-6</sub> alquilo). Por ejemplo, el alquilo inferior es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo o similares. En una forma de realización, el alquilo  
25 inferior es C<sub>1-2</sub> alquilo. En una forma de realización, el alquilo inferior es metilo.

El "alquilenio inferior" es C<sub>1-6</sub> alquilenio lineal o ramificado (de aquí en adelante, referido también como C<sub>1-6</sub> alquilenio), por ejemplo, metileno, etileno,

propileno,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ , o similares; y en una forma de realización,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ .

El “halógeno” es F, Cl, Br, o I; y en una forma de realización, F.

El “halo–alquilo inferior” es  $\text{C}_{1-6}$  alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno; en una forma de realización,  $\text{C}_{1-6}$  alquilo sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno; en una forma de realización,  $\text{C}_{1-6}$  alquilo sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno; en una forma de realización,  $\text{CF}_3$  o  $\text{CHF}_2$ ; y en una forma de realización,  $\text{CF}_3$ .

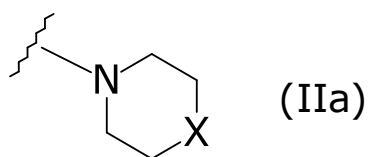
El “cicloalcano” es un anillo hidrocarburo saturado que tiene 3 a 7 átomos de anillo (de aquí en adelante, referido también como  $\text{C}_{3-7}$  cicloalcano), por ejemplo, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, o similares; en una forma de realización,  $\text{C}_{3-6}$  cicloalcano; y en una forma de realización, ciclopropano.

El “cicloalquilo” es un grupo anillo hidrocarburo saturado que tiene 3 a 7 átomos de anillo (de aquí en adelante, referido también como  $\text{C}_{3-7}$  cicloalquilo), por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o similares; en una forma de realización,  $\text{C}_{3-6}$  cicloalquilo; y en una forma de realización, ciclopropilo.

El “amino cíclico” es un grupo en el cual uno o más átomos de anillo están sustituidos con átomos de nitrógeno en cicloalquilo que tiene 5 a 7 átomos de anillo, que tiene un enlace en uno de los átomos de nitrógeno. Aquí, algunos de los átomos de carbono de los átomos de anillo pueden estar sustituidos con átomos de oxígeno. En una forma de realización, el amino cíclico es amino cíclico de 5 o 6 miembros; en una forma de realización, un grupo de la fórmula (IIa):

[Quim. 5]

25



donde X es CH<sub>2</sub>, O, o un enlace; en una forma de realización, un grupo de la fórmula (IIa) donde X es CH<sub>2</sub> u O; en una forma de realización, un grupo de la fórmula (IIa) donde X es CH<sub>2</sub> o un enlace; en una forma de realización, un grupo de la fórmula (IIa) donde X es CH<sub>2</sub>; en una forma de realización, un grupo de la fórmula (IIa) donde X es O; y en una forma de realización, un grupo de la fórmula (IIa) donde X es un enlace.

El “éter cíclico” es un anillo saturado que tiene 3 a 8 átomos de anillo y que contiene solo 1 o 2 átomos de oxígeno como un heteroátomo, por ejemplo, oxirano, oxetano, oxolano, dioxolano, oxano, dioxano, oxepano, oxocano, o similares; en una forma de realización, éter cíclico de 3 a 6 miembros; y en una forma de realización, oxetano.

El “arilo” es un grupo anillo hidrocarburo aromático formado mediante la remoción de un átomo de hidrógeno de un anillo hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico que tiene 6 a 10 átomos de carbono (en adelante, referido también como C<sub>6-10</sub> arilo), por ejemplo, fenilo o naftilo; y en una forma de realización, fenilo.

El “heteroarilo que contiene nitrógeno” es un grupo formado por la remoción de un átomo de hidrógeno de un anillo hetero aromático monocíclico o bicíclico, que tiene uno o más átomos de nitrógeno como átomos de anillo y puede además tener uno o más átomos de oxígeno o átomos de azufre como átomos de anillo. Ejemplos incluyen (a) oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, triazolilo, y similares; (b) piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, y similares; y (c) benzotiazolilo, benzimidazolilo, tiazolopiridilo, y similares.

El “heteroarilo monocíclico que contiene nitrógeno” es un heteroarilo monocíclico que contiene nitrógeno, por ejemplo, los anteriores (a) o (b).

El “heteroarilo de 5 miembros que contiene nitrógeno” es heteroarilo de 5 miembros que contiene nitrógeno, por ejemplo, el anterior (a).

El “heteroarilo de 6 miembros que contiene nitrógeno” es heteroarilo de 6 miembros que contiene nitrógeno, por ejemplo, el anterior (b).

- 5 El “heteroarilo bicíclico que contiene nitrógeno” es heteroarilo bicíclico que contiene nitrógeno, por ejemplo, el anterior (c).

Una forma de realización del “heteroarilo que contiene nitrógeno” puede exponerse a continuación. Un ejemplo de este es heteroarilo monocíclico que contiene nitrógeno, o heteroarilo bicíclico que contiene nitrógeno; en una forma de  
 10 realización, heteroarilo monocíclico que contiene nitrógeno, o heteroarilo bicíclico que contiene nitrógeno, donde heteroarilo monocíclico que contiene nitrógeno está fusionado con un anillo benceno o un anillo piridina; en una forma de realización, heteroarilo monocíclico que contiene nitrógeno; en una forma de realización, heteroarilo de 6 miembros que contiene nitrógeno; en una forma de  
 15 realización, heteroarilo de 6 miembros que contiene nitrógeno que tiene uno o dos átomos de nitrógeno como átomos de anillo; en una forma de realización, heteroarilo de 6 miembros que contiene nitrógeno que tiene dos átomos de nitrógeno como átomos de anillo; en una forma de realización, piridilo, piridazinilo o pirazinilo; en una forma de realización, piridilo; y en una forma de realización,  
 20 piridazinilo.

Una forma de realización de la presente invención se expone a continuación. En la presente memoria descriptiva, en particular, en términos de formas de realización, “un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales” puede referirse simplemente como “un compuesto de la fórmula (I)”, en algunos casos.  
 25 En la presente memoria descriptiva, en particular, en términos de formas de realización, “un compuesto o una de sus sales” puede simplemente referirse como “un compuesto”, en algunos casos.

(1) Un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^1$  es H.

(2) Un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^2$  es H.

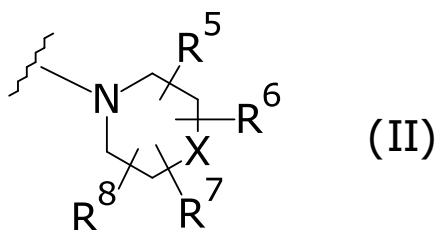
(3) Un compuesto de la fórmula (I) donde  $G^1$  es O, y  $G^2$  y  $G^3$  son  $CH_2$ .

5 (4) Un compuesto de la fórmula (I) donde el anillo A es fenilo o heteroarilo que contiene nitrógeno. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde el anillo A es fenilo, heteroarilo monocíclico que contiene nitrógeno, o heteroarilo bicíclico que contiene nitrógeno. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde el anillo A es heteroarilo monocíclico que contiene nitrógeno. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde el anillo A es heteroarilo de 6 miembros que contiene nitrógeno que tiene uno o dos átomos de nitrógeno como átomos de anillo. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde el anillo A es piridilo. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde el anillo A es heteroarilo de 6 miembros que contiene nitrógeno que tiene dos átomos de nitrógeno como átomos de anillo.

(5) Un compuesto de la fórmula (I) donde el anillo B es amino cíclico de 5 o 6 miembros.

(5-1) Un compuesto de la fórmula (I) donde el anillo B y  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  (de aquí en adelante, referido también como  $R^5$  a  $R^8$ ) son la fórmula (II):

[Quim. 6]

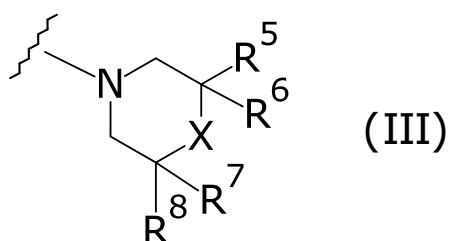


X es  $CH_2$ , O, o un enlace, y en el caso donde X es  $CH_2$ ,  $R^5$  y  $R^6$  pueden estar sustituidos con X. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula

(I) donde el anillo B y  $R^5$  a  $R^8$  son la fórmula (II), y X es  $CH_2$ , O, o un enlace. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde el anillo B y  $R^5$  a  $R^8$  son la fórmula (II), y en el caso donde X es  $CH_2$ ,  $R^5$  y  $R^6$  están sustituidos con X.

- 5 (5-2) Un compuesto de la fórmula (I) donde el anillo B y  $R^5$  a  $R^8$  son la fórmula (III):

[Quim. 7]



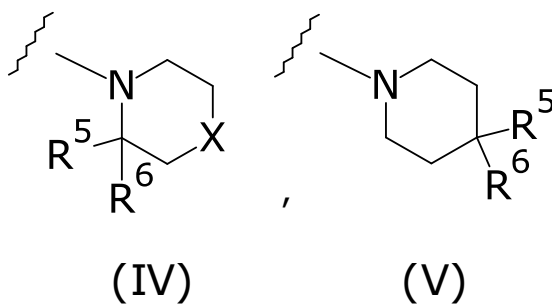
10

y X es  $CH_2$ , O, o un enlace. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde el anillo B y  $R^5$  a  $R^8$  son la fórmula (III), y X es  $CH_2$  u O. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde el anillo B y  $R^5$  a  $R^8$  son la fórmula (III), y X es O. En una forma de realización, un compuesto de la

15 fórmula (I) donde el anillo B y  $R^5$  a  $R^8$  son la fórmula (III), y X es  $CH_2$ .

(5-3) Un compuesto de la fórmula (I) donde el anillo B y  $R^5$  a  $R^8$  son la fórmula (IV) o la fórmula (V):

[Quim. 8]

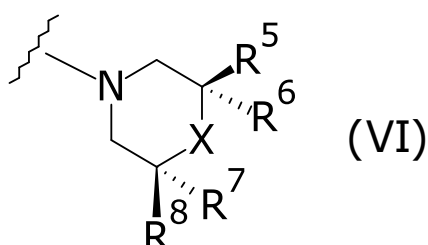


20

y X es CH<sub>2</sub> o un enlace. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde el anillo B y R<sup>5</sup> a R<sup>8</sup> son la fórmula (IV) o la fórmula (V), y X es un enlace. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde el anillo B y R<sup>5</sup> a R<sup>8</sup> son la fórmula (IV) o la fórmula (V), y X es CH<sub>2</sub>. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde el anillo B y R<sup>5</sup> a R<sup>8</sup> son la fórmula (IV), y X es CH<sub>2</sub> o un enlace. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde el anillo B y R<sup>5</sup> a R<sup>8</sup> son la fórmula (IV), y X es un enlace. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde el anillo B y R<sup>5</sup> a R<sup>8</sup> son la fórmula (IV), y X es CH<sub>2</sub>. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde el anillo B y R<sup>5</sup> a R<sup>8</sup> son la fórmula (V).

(5-4) Un compuesto de la fórmula (I) donde el anillo B y R<sup>5</sup> a R<sup>8</sup> son la fórmula (VI):

[Quim. 9]



y X es CH<sub>2</sub> u O. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde el anillo B y R<sup>5</sup> a R<sup>8</sup> son la fórmula (VI), y X es O.

(5-5) Un compuesto de la fórmula (I) donde el anillo B forma 6,7-dihidro[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-ilo junto con R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>.

(6) Un compuesto de la fórmula (I) donde R<sup>3</sup> es H, halógeno, alquilo inferior, -alquilo inferior-OH, halo-alquilo inferior, -O-alquilo inferior, -O-halo-alquilo inferior, cicloalquilo, CN, OH, -N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, o -C(=O)NH<sub>2</sub>. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde R<sup>3</sup> es H o alquilo

inferior. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^3$  es H. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^3$  es alquilo inferior.

(7) Un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^4$  es H, halógeno, alquilo inferior, –alquileo inferior–OH, halo–alquilo inferior, –O–alquilo inferior, –O–halo–alquilo inferior, cicloalquilo, CN, OH, –N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, o –C(=O)NH<sub>2</sub>. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^4$  es H, halógeno, alquilo inferior, –alquileo inferior–OH, halo–alquilo inferior, –O–alquilo inferior, cicloalquilo o CN. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^4$  es H, halógeno, alquilo inferior, u –O–alquilo inferior. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^4$  es halógeno, alquilo inferior, u –O–alquilo inferior. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^4$  es H o halógeno. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^4$  es H. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^4$  es Halógeno. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^4$  es alquilo inferior. En una forma de realización, el compuesto de la fórmula (I) donde  $R^4$  es –O–alquilo inferior.

(8) Un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^5$  es H, halógeno, alquilo inferior, halo–alquilo inferior, –O–alquilo inferior, o CN. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^5$  es H, halógeno, alquilo inferior, o halo–alquilo inferior. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^5$  es halógeno o alquilo inferior. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^5$  es halógeno. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^5$  es alquilo inferior. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^5$  es halo–alquilo inferior. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^5$  es CH<sub>3</sub>.

(9) Un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^6$  es H, halógeno, alquilo inferior, halo–alquilo inferior, –O–alquilo inferior, o CN. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^6$  es H, halógeno, alquilo inferior, o halo–alquilo inferior. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^6$  es H o alquilo inferior. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^6$  es alquilo inferior. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^6$  es H.

(10) Un compuesto de la fórmula (I) donde, en el caso donde  $R^5$  y  $R^6$  están enlazados al mismo átomo de carbono,  $R^5$  y  $R^6$  forman cicloalcano o éter cíclico junto con el átomo de carbono, y forman un anillo espiro junto con el anillo B. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde, en el caso donde  $R^5$  y  $R^6$  están enlazados al mismo átomo de carbono,  $R^5$  y  $R^6$  forman  $C_{3-6}$  cicloalcano o éter cíclico de 3 a 6 miembros junto con el átomo de carbono, y forman un anillo espiro junto con el anillo B. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde, en el caso donde  $R^5$  y  $R^6$  están enlazados al mismo átomo de carbono,  $R^5$  y  $R^6$  forman cicloalcano junto con el átomo de carbono.

(11) Un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^7$  es H, halógeno, alquilo inferior, halo–alquilo inferior, –O–alquilo inferior, o CN. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde los  $R^7$  son iguales o diferentes entre sí, y son H, halógeno, alquilo inferior, o halo–alquilo inferior. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^7$  es H o alquilo inferior. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^7$  es alquilo inferior. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^7$  es H.

(12) Un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^8$  es H, halógeno, alquilo inferior, halo–alquilo inferior, –O–alquilo inferior, o CN. En una forma de

realización, un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^8$  es H, halógeno, alquilo inferior, o halo–alquilo inferior. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^8$  es H o alquilo inferior. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^8$  es alquilo inferior. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^8$  es  $CH_3$ . En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^8$  es H.

(13) El compuesto de la fórmula (I) que es una combinación no contradictoria de dos o más de los grupos descritos en los puntos anteriores (1) a (12).

10 Ejemplos de la combinación descrita en el punto anterior (13) incluyen las siguientes formas de realización.

(14) Un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^3$  y  $R^4$  son iguales o diferentes entre sí, y son H, halógeno, alquilo inferior, –alquilenol inferior–OH, halo–alquilo inferior, –O–alquilo inferior, –O–halo–alquilo inferior, cicloalquilo, CN, OH, –N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, o –C(=O)NH<sub>2</sub>.

(15) Un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^5$  a  $R^8$  son iguales o diferentes entre sí, y son H, halógeno, alquilo inferior, halo–alquilo inferior, –O–alquilo inferior, o CN, o

20 en el caso donde  $R^5$  y  $R^6$  están enlazados al mismo átomo de carbono,  $R^5$  y  $R^6$  pueden formar C<sub>3–6</sub> cicloalcano o éter cíclico de 3 a 6 miembros junto con el átomo de carbono, y pueden formar un anillo espiro junto con el anillo B, o

el anillo B puede formar 6,7–dihidro[1,3]oxazolo[4,5–c]piridin–5(4H)–ilo junto con  $R^5$  y  $R^6$ .

25 (16) Un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^5$  a  $R^8$  son iguales o diferentes entre sí, y son H, halógeno, alquilo inferior, halo–alquilo inferior, –O–alquilo inferior, o CN. Un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^5$  a  $R^8$  son iguales o

diferentes entre sí, y son H, halógeno, alquilo inferior o halo–alquilo inferior. Un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^5$  a  $R^8$  son iguales o diferentes entre sí, y son H, alquilo inferior o halo–alquilo inferior.

(17) En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^5$  es halo–alquilo inferior, y  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  son H. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  son alquilo inferior. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^5$  y  $R^8$  son alquilo inferior, y  $R^6$  y  $R^7$  son H. En una forma de realización, un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^5$  y  $R^8$  son  $CH_3$ , y  $R^6$  y  $R^7$  son H.

Adicionalmente, ejemplos específicos de la combinación descripta en el punto anterior (13) incluyen las siguientes formas de realización.

(A) Un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^1$  es H,  $R^2$  es H,  $G^1$  es O, cada uno de  $G^2$  y  $G^3$  es  $CH_2$ , el anillo A es piridilo, el anillo B y  $R^5$  a  $R^8$  son la fórmula (III), X es O,  $R^3$  es H,  $R^4$  es Halógeno,  $R^5$  es alquilo inferior,  $R^6$  es H,  $R^7$  es H, y  $R^8$  es alquilo inferior.

(B) Un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^1$  es H,  $R^2$  es H,  $G^1$  es O, cada uno de  $G^2$  y  $G^3$  es  $CH_2$ , el anillo A es piridilo, el anillo B y  $R^5$  a  $R^8$  son la fórmula (III), X es O,  $R^3$  es H,  $R^4$  es alquilo inferior,  $R^5$  es alquilo inferior,  $R^6$  es H,  $R^7$  es H, y  $R^8$  es H.

(C) Un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^1$  es H,  $R^2$  es H,  $G^1$  es O, cada uno de  $G^2$  y  $G^3$  es  $CH_2$ , el anillo A es heteroarilo de 6 miembros que contiene nitrógeno que tiene dos átomos de nitrógeno como átomos de anillo, el anillo B y  $R^5$  a  $R^8$  son la fórmula (IV), X es un enlace,  $R^3$  es H o alquilo inferior,  $R^4$  es alquilo inferior o –O–alquilo inferior,  $R^5$  es alquilo inferior,  $R^6$  es H,  $R^7$  es H, y  $R^8$  es H.

(D) Un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^1$  es H,  $R^2$  es H,  $G^1$  es O, cada uno de  $G^2$  y  $G^3$  es  $CH_2$ , el anillo A es heteroarilo de 6 miembros que contiene nitrógeno que tiene dos átomos de nitrógeno como átomos de anillo, el anillo B y

R<sup>5</sup> a R<sup>8</sup> son la fórmula (IV), X es un enlace, R<sup>3</sup> es H, R<sup>4</sup> es –O–alquilo inferior, R<sup>5</sup> es alquilo inferior, R<sup>6</sup> es H, R<sup>7</sup> es H, y R<sup>8</sup> es H.

(E) Un compuesto de la fórmula (I) donde R<sup>1</sup> es H, R<sup>2</sup> es H, G<sup>1</sup> es O, cada uno de G<sup>2</sup> y G<sup>3</sup> es CH<sub>2</sub>, el anillo A es heteroarilo de 6 miembros que contiene  
5 nitrógeno que tiene dos átomos de nitrógeno como átomos de anillo, el anillo B y R<sup>5</sup> a R<sup>8</sup> son la fórmula (IV), X es un enlace, R<sup>3</sup> es H, R<sup>4</sup> es alquilo inferior, R<sup>5</sup> es alquilo inferior, R<sup>6</sup> es H, R<sup>7</sup> es H, y R<sup>8</sup> es H.

(F) Un compuesto de la fórmula (I) donde R<sup>1</sup> es H, R<sup>2</sup> es H, G<sup>1</sup> es O, cada uno de G<sup>2</sup> y G<sup>3</sup> es CH<sub>2</sub>, el anillo A es heteroarilo de 6 miembros que contiene  
10 nitrógeno que tiene dos átomos de nitrógeno como átomos de anillo, el anillo B y R<sup>5</sup> a R<sup>8</sup> son la fórmula (IV), X es un enlace, R<sup>3</sup> es alquilo inferior, R<sup>4</sup> es alquilo inferior, R<sup>5</sup> es alquilo inferior, R<sup>6</sup> es H, R<sup>7</sup> es H, y R<sup>8</sup> es H.

(G) Un compuesto de la fórmula (I) donde R<sup>1</sup> es H, R<sup>2</sup> es H, G<sup>1</sup> es O, cada uno de G<sup>2</sup> y G<sup>3</sup> es CH<sub>2</sub>, el anillo A es heteroarilo de 6 miembros que contiene  
15 nitrógeno que tiene dos átomos de nitrógeno como átomos de anillo, el anillo B y R<sup>5</sup> a R<sup>8</sup> son un grupo de la fórmula (V), R<sup>3</sup> es H, R<sup>4</sup> es H, R<sup>5</sup> es Halógeno, y cada uno de R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> es H.

(H) Un compuesto de la fórmula (I) donde R<sup>1</sup> es H, R<sup>2</sup> es H, G<sup>1</sup> es O, cada uno de G<sup>2</sup> y G<sup>3</sup> es CH<sub>2</sub>, el anillo A es heteroarilo de 6 miembros que contiene  
20 nitrógeno que tiene dos átomos de nitrógeno como átomos de anillo, el anillo B y R<sup>5</sup> a R<sup>8</sup> son la fórmula (III), X es CH<sub>2</sub>, R<sup>3</sup> es H, R<sup>4</sup> es H, R<sup>5</sup> es alquilo inferior, R<sup>6</sup> es H, R<sup>7</sup> es H, y R<sup>8</sup> es alquilo inferior.

(I) Un compuesto de la fórmula (I) donde R<sup>1</sup> es H, R<sup>2</sup> es H, G<sup>1</sup> es O, cada uno de G<sup>2</sup> y G<sup>3</sup> es CH<sub>2</sub>, el anillo A es piridilo, el anillo B y R<sup>5</sup> a R<sup>8</sup> son la  
25 fórmula (III), X es O, R<sup>3</sup> es H, R<sup>4</sup> es Halógeno, R<sup>5</sup> es Halógeno, R<sup>6</sup> es H, R<sup>7</sup> es H, y R<sup>8</sup> es H.

Adicionalmente, otros ejemplos específicos de la combinación del

anterior (13) incluyen las siguientes formas de realización.

[1] Un compuesto de la fórmula (I) donde  $R^1$  es H,  $R^2$  es H,  $G^1$  es O, cada uno de  $G^2$  y  $G^3$  es  $CH_2$ , el anillo A es fenilo o heteroarilo que contiene nitrógeno, y el anillo B es amino cíclico de 5 o 6 miembros.

5 [2] El compuesto de acuerdo con [1], donde el anillo A es heteroarilo monocíclico que contiene nitrógeno,  $R^3$  es H o alquilo inferior,  $R^4$  es H, halógeno, alquilo inferior, -alquileo inferior-OH, halo-alquilo inferior, -O-alquilo inferior, -O-halo-alquilo inferior, cicloalquilo, CN, OH, -N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, o -C(=O)NH<sub>2</sub>, y  $R^5$  a  $R^8$  son iguales o diferentes entre sí, y son H, halógeno, alquilo inferior,  
10 halo-alquilo inferior, -O-alquilo inferior, o CN.

[2-1] El compuesto de acuerdo con [2], donde el anillo A es heteroarilo monocíclico que contiene nitrógeno,  $R^3$  es H o alquilo inferior,  $R^4$  es H, halógeno, alquilo inferior, -alquileo inferior-OH, halo-alquilo inferior, -O-alquilo inferior, cicloalquilo o CN.

15 [2-2] El compuesto de acuerdo con [2], donde el anillo A es heteroarilo monocíclico que contiene nitrógeno,  $R^3$  es H o alquilo inferior,  $R^4$  es H, halógeno, alquilo inferior, u -O-alquilo inferior.

[3] El compuesto de acuerdo con [2], donde el anillo B y  $R^5$  a  $R^8$  son la fórmula (II), X es  $CH_2$ , O, o un enlace, en el caso donde X es  $CH_2$ ,  $R^5$  y  $R^6$   
20 pueden estar sustituidos con X, y  $R^5$  a  $R^8$  son iguales o diferentes entre sí, y son H, halógeno, alquilo inferior, o halo-alquilo inferior.

[4] El compuesto de acuerdo con [3], donde X es  $CH_2$  u O.

[5] El compuesto de acuerdo con [3], donde X es un enlace.

[6] El compuesto de acuerdo con [4], donde el anillo A es heteroarilo  
25 de 6 miembros que contiene nitrógeno que tiene uno o dos átomos de nitrógeno como átomos de anillo, el anillo B y  $R^5$  a  $R^8$  son la fórmula (III),  $R^5$  es halógeno o alquilo inferior,  $R^6$  es H,  $R^7$  es H, y  $R^8$  es H o alquilo inferior.

[7] El compuesto de acuerdo con [6], donde el anillo A es piridilo, X es CH<sub>2</sub>, R<sup>5</sup> es halógeno, y R<sup>8</sup> es H.

[8] El compuesto de acuerdo con [6], donde el anillo A es piridilo, X es O, R<sup>5</sup> es alquilo inferior, y R<sup>8</sup> es alquilo inferior.

5 [9] El compuesto de acuerdo con [5], donde el anillo A es heteroarilo de 6 miembros que contiene nitrógeno, que tiene dos átomos de nitrógeno como átomos de anillo, el anillo B y R<sup>5</sup> a R<sup>8</sup> son la fórmula (IV), R<sup>5</sup> es halógeno o alquilo inferior, R<sup>6</sup> es H, R<sup>7</sup> es H, y R<sup>8</sup> es H.

[10] El compuesto de acuerdo con [3], donde X es CH<sub>2</sub>.

10 [11] El compuesto de acuerdo con [3], donde X es O.

[12] El compuesto de acuerdo con [10], donde el anillo B y R<sup>5</sup> a R<sup>8</sup> son la fórmula (III).

[13] El compuesto de acuerdo con [11], donde el anillo B y R<sup>5</sup> a R<sup>8</sup> son la fórmula (III).

15 [14] El compuesto de acuerdo con [5], donde el anillo B y R<sup>5</sup> a R<sup>8</sup> son la fórmula (III).

[15] El compuesto de acuerdo con [12], donde R<sup>3</sup> es H o alquilo inferior, R<sup>4</sup> es H, halógeno, alquilo inferior, u –O–alquilo inferior.

20 [16] El compuesto de acuerdo con [13], donde R<sup>3</sup> es H o alquilo inferior, R<sup>4</sup> es H, halógeno, alquilo inferior, u –O–alquilo inferior.

[17] El compuesto de acuerdo con [14], donde R<sup>3</sup> es H o alquilo inferior, R<sup>4</sup> es H, halógeno, alquilo inferior, u –O–alquilo inferior.

[18] El compuesto de acuerdo con [3] a [17], donde [2] es [2–1] o [2–2].

25 Adicionalmente, aun otros ejemplos específicos de la combinación del anterior (13) incluyen las siguientes formas de realización.

[a] Un compuesto de la fórmula (I) donde R<sup>5</sup> a R<sup>8</sup> son iguales o

diferentes entre sí, y son H, halógeno, alquilo inferior, o halo–alquilo inferior, o

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, tomados junto con el átomo de carbono al cual están enlazados, pueden formar cicloalcano.

[b] El compuesto de acuerdo con [a], donde G<sup>1</sup> es O, G<sup>2</sup> y G<sup>3</sup> son  
5 CH<sub>2</sub>, el anillo B y R<sup>5</sup> a R<sup>8</sup> son la fórmula (II), y X es CH<sub>2</sub> u O.

[c] El compuesto de acuerdo con [b], donde el anillo B y R<sup>5</sup> a R<sup>8</sup> son la fórmula (III), y X es CH<sub>2</sub> u O.

[d] El compuesto de acuerdo con [c], donde el anillo A es fenilo o heteroarilo monocíclico que contiene nitrógeno, y el heteroarilo monocíclico que  
10 contiene nitrógeno es un grupo que puede fusionarse con un anillo benceno o un anillo piridina.

[e] El compuesto de acuerdo con [d], donde R<sup>1</sup> es H, y R<sup>2</sup> es H.

[f] El compuesto de acuerdo con [e], donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son iguales o diferentes entre sí, y son H, halógeno, alquilo inferior, –alquileo inferior–OH, halo–alquilo inferior, –O–alquilo inferior, –O–halo–alquilo inferior, C<sub>3–6</sub> cicloalquilo  
15 o CN, y R<sup>5</sup> a R<sup>8</sup> son iguales o diferentes entre sí, y son H, alquilo inferior, o halo–alquilo inferior.

[g] El compuesto de acuerdo con [f], donde R<sup>1</sup> es H, R<sup>2</sup> es H, G<sup>1</sup> es O, G<sup>2</sup> y G<sup>3</sup> son CH<sub>2</sub>, el anillo A es heteroarilo de 6 miembros que contiene  
20 nitrógeno que tiene uno o dos átomos de nitrógeno, el anillo B y R<sup>5</sup> a R<sup>8</sup> son la fórmula (III), X es O, R<sup>3</sup> es H, R<sup>4</sup> es H o halógeno, y R<sup>5</sup> a R<sup>8</sup> son iguales o diferentes entre sí, y son H, alquilo inferior, o halo–alquilo inferior.

[h] El compuesto de acuerdo con [g], donde el anillo B y R<sup>5</sup> a R<sup>8</sup> son la fórmula (VI), uno de R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es halo–alquilo inferior y el otro es H, y R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son  
25 H.

[i] El compuesto de acuerdo con [g], donde el anillo B y R<sup>5</sup> a R<sup>8</sup> son la fórmula (VI), y R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son alquilo inferior.

[j] El compuesto de acuerdo con [g], donde el anillo B y R<sup>5</sup> a R<sup>8</sup> son la fórmula (VI), R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup> son alquilo inferior, y R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son H.

Ejemplos específicos del compuesto contemplado por la presente invención incluyen compuestos de la fórmula (I) o sus sales seleccionados del grupo que  
5 consiste en los siguientes.

N-(piridazin-3-il)-2-[(3S)-3-(trifluormetil)piperidin-1-il]-5,6,8,9-tetrahydrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida,

N-(piridazin-3-il)-2-[(3R)-3-(trifluormetil)piperidin-1-il]-5,6,8,9-tetrahydrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida,

10 N-(piridazin-3-il)-2-(2,2,6,6-tetrametilmorfolin-4-il)-5,6,8,9-tetrahydrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida,

2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-N-(5-fluorpiridin-2-il)-5,6,8,9-tetrahydrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida,

N-(5-cloropiridin-2-il)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-  
15 5,6,8,9-tetrahydrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida,

N-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-5,6,8,9-tetrahydrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida,

N-(6-metilpirazin-2-il)-2-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]-5,6,8,9-tetrahydrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida,

20 2-[(2R)-2-etilmorfolin-4-il]-N-(6-metilpiridin-3-il)-5,6,8,9-tetrahydrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida,

N-(5,6-dimetilpirazin-2-il)-2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-5,6,8,9-tetrahydrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida,

N-(3-cianofenilo)-2-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-5,6,8,9-tetrahydrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida,  
25

2-(4-fluoropiperidin-1-il)-N-(piridazin-3-il)-5,6,8,9-tetrahydrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida,

N-(5-cloropiridin-2-il)-2-(4-fluoropiperidin-1-il)-5,6,8,9-tetrahydrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida,

N-(5,6-dimetilpirazin-2-il)-2-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]-5,6,8,9-tetrahydrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida,

5 2-[(2S)-2-metilpiperidin-1-il]-N-(piridazin-3-il)-5,6,8,9-tetrahydrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida,

2-[(2S)-2-metilpiperidin-1-il]-N-(pirazin-2-il)-5,6,8,9-tetrahydrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida, y

10 N-(5-cloropiridin-2-il)-2-[(3S)-3-fluoropiperidin-1-il]-5,6,8,9-tetrahydrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida.

Ejemplos específicos del compuesto contemplado por la presente invención incluyen compuestos de la fórmula (I) o sus sales seleccionados del grupo que consiste en los siguientes.

15 N-(piridazin-3-il)-2-[(3S)-3-(trifluormetil)piperidin-1-il]-5,6,8,9-tetrahydrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida fumarato,

N-(piridazin-3-il)-2-[(3R)-3-(trifluormetil)piperidin-1-il]-5,6,8,9-tetrahydrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida fumarato,

N-(piridazin-3-il)-2-(2,2,6,6-tetrametilmorfolin-4-il)-5,6,8,9-tetrahydrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida clorhidrato,

20 2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-N-(5-fluoropiridin-2-il)-5,6,8,9-tetrahydrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida,

N-(5-cloropiridin-2-il)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5,6,8,9-tetrahydrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida clorhidrato,

25 5,6,8,9-tetrahydrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida p-toluensulfonato,

N-(5-cloropiridin-2-il)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5,6,8,9-tetrahydrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida bencenosulfonato,

N-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida fosfato,

N-(6-metilpirazin-2-il)-2-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida clorhidrato,

5 2-[(2R)-2-etilmorfolin-4-il]-N-(6-metilpiridin-3-il)-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida clorhidrato,

N-(5,6-dimetilpirazin-2-il)-2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida clorhidrato,

10 N-(3-cianofenilo)-2-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida clorhidrato,

2-(4-fluoropiperidin-1-il)-N-(piridazin-3-il)-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida clorhidrato,

N-(5-cloropiridin-2-il)-2-(4-fluoropiperidin-1-il)-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida,

15 N-(5,6-dimetilpirazin-2-il)-2-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida, clorhidrato

2-[(2S)-2-metilpiperidin-1-il]-N-(piridazin-3-il)-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida clorhidrato,

20 2-[(2S)-2-metilpiperidin-1-il]-N-(pirazin-2-il)-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida clorhidrato, y

N-(5-cloropiridin-2-il)-2-[(3S)-3-fluoropiperidin-1-il]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida bencenosulfonato.

El compuesto de la fórmula (I) puede presentarse en la forma de tautómeros o isómeros geométricos de acuerdo con la clase de sustituyentes. En la presente memoria descriptiva, el compuesto de la fórmula (I) puede describirse solo en una forma de isómeros; sin embargo, la presente invención incluye cualquier otro isómero, formas aisladas de los isómeros, o una de sus mezclas.

Además, el compuesto de la fórmula (I) puede tener átomos de carbono asimétricos o quiralidad de eje, en algunos casos, y correspondientemente, puede existir en la forma de isómeros ópticos. La presente invención además incluye una forma aislada de los isómeros ópticos del compuesto de la fórmula (I), o una de sus mezclas.

Adicionalmente, la presente invención incluye además un profármaco farmacéuticamente aceptable del compuesto representado por la fórmula (I). El profármaco farmacéuticamente aceptable es un compuesto que tiene un grupo que puede ser convertido en un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, o similares, a través de la solvólisis o en condiciones fisiológicas. Ejemplos del grupo formador del profármaco incluyen los grupos descritos, por ejemplo, en Progress in Medicine, 1985, vol. 5, 2157–2161, y “Pharmaceutical Research and Development” (Hirokawa–Shoten Ltd.) 1990, Vol. 7 (Molecular Design) pp. 163 a 198.

Aun más, la sal del compuesto de la fórmula (I) es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula (I), y puede formar una sal de adición de ácido o una sal con una base, de acuerdo con la clase de sustituyentes. Ejemplos específicos de estas incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, y ácido fosfórico; y sales de adición de ácido con ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico (ácido besílico), ácido p-toluenosulfónico (ácido 4-metilbencenosulfónico, ácido tósico), ácido aspártico, y ácido glutámico.

La presente invención adicionalmente incluye diversos hidratos o solvatos, y sustancias cristalinas polimórficas de un compuesto de la fórmula (I) y una de sus sales. Además, la presente invención también incluye compuestos marcados con diversos isótopos radiactivos o no radiactivos.

- 5 De acuerdo con esta solicitud, el término “CIAS” se refiere al deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia.

Los “síntomas negativos de esquizofrenia” se refieren a síntomas negativos en esquizofrenia.

Métodos de preparación.

- 10 El compuesto de la fórmula (I) y una de sus sales pueden prepararse usando las características sobre la base de la estructura básica o el tipo de su sustituyente y mediante el uso de diversos métodos de síntesis. Durante la preparación, el reemplazo del grupo funcional pertinente con un grupo protector adecuado (un grupo que puede ser fácilmente convertido en el grupo funcional
- 15 pertinente) en la etapa de los materiales iniciales o intermediarios puede ser eficaz, de acuerdo con el tipo del grupo funcional en la producción, en algunos casos. Ejemplos de dicho grupo protector incluyen aquellos descritos por Peter G M. Wuts y Theodora W. Greene, “Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis (4<sup>th</sup> edition), 2006”, y similares, y puede seleccionarse apropiadamente
- 20 uno de estos, de acuerdo con las condiciones de reacción. Un compuesto deseado puede obtenerse mediante la introducción del grupo protector a fin de llevar a cabo una reacción, y luego, mediante la eliminación del grupo protector, según lo necesario.

- Además, el profármaco del compuesto de la fórmula (I) puede prepararse
- 25 mediante la introducción de un grupo específico en la etapa de un material inicial a un intermedio, o llevando a cabo la reacción adicionalmente usando el compuesto de la fórmula (I) obtenido, tal como en el caso del grupo protector

arriba mencionado. La reacción puede llevarse a cabo usando métodos conocidos por el experto en la técnica, tales como métodos comunes de esterificación, amidación, deshidratación y similares.

A continuación, se describirán métodos de preparación representativos para el compuesto de la fórmula (I). Cada uno de los métodos de preparación además puede ser llevado a cabo respecto de las Referencias. Adicionalmente, los métodos de preparación de la presente invención no se limitan a los ejemplos expuestos a continuación.

Pueden usarse las siguientes abreviaturas, en algunos casos, en la presente memoria descriptiva.

AcOEt: etil acetato, AcCl: cloruro de acetilo, salmuera: salmuera saturada, BINAP: 1,1'-binaftaleno-2,2'-diilbis (difenilfosfina), nBuLi: n-butil litio, tBuOH: ter-butil alcohol, reactivo de Comins: N-(5-cloro-2-piridilo)triflimida, DIPEA: N,N-diisopropiletilamina, DMAP: N,N-dimetil-4-aminopiridina, DME: dimetoxietano, DMF: N,N-dimetilformamida, DMSO: dimetilsulfóxido, dppf: 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, EtOH: etanol, Et<sub>2</sub>O: dietil éter, Et<sub>3</sub>N: trietilamina, FM: ácido fumárico, reactivo de Ghosez: 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenil amina, catalizador de Grubbs: bencilideno [1,3-bis (2,4,6-trimetilfenilo)-2-imidazolidinilideno]dicloro(triciclohexilfosfina)rutenio, HATU: 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato, HOBt: 1-hidroxibenzotriazol, iPr<sub>2</sub>O: diisopropil éter, KHMDs: hexametildisilazida de potasio, K<sup>t</sup>Bu: ter-butóxido de potasio, LDA: diisopropilamida de litio, LHMDs: hexametildisilazida de litio, LiTMP: 2,2,6,6-tetrametilpiperidida de litio, reactivo de McMurry: 1,1,1-trifluor-N-fenilo-N-[(trifluormetil)sulfonyl]metanosulfonamida, MeCN: acetonitrilo, MeOH: metanol, MgSO<sub>4</sub>: sulfato de magnesio anhidro, NBS: N-bromosuccinimida, NMP: N-metil-2-pirrolidona, NaHMDs: hexametildisilazida de sodio, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: sulfato de sodio

anhidro, NaOtBu: ter-butóxido de sodio, OsO<sub>4</sub>-NaIO<sub>4</sub>: tetróxido de osmio-periodato sódico, Pd(OAc)<sub>2</sub>: acetato de paladio (II), Pd(dba)<sub>2</sub>: bis(dibencilidenoacetona) paladio (0), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>: tris(dibencilidenoacetona)paladio (0), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>: tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), Pd/C: paladio sobre carbón, Pd(OH)<sub>2</sub>/C: hidróxido de paladio sobre carbón, iPrOH: 2-propanol, Pt/C: platino sobre carbón, PyCLU: 1-(cloro-1-pirrolidil metileno)pirrolidinio hexafluorofosfato, TBAF: fluoruro de tetra-n-butilamonio, TBAI: yoduro de tetrabutilamonio, TCFH: cloro-N,N,N',N'-tetrametil formamidinio hexafluorofosfato, TFFH: fluor-N,N,N',N'-tetrametil-formamidinio hexafluorofosfato, THF: tetrahidrofurano, Tf<sub>2</sub>O: (CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O, complejo de Wilkinson: clorotris(trifenilofosfina)rodio (I), WSC clorhidrato: N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida clorhidrato, tBu<sub>2</sub>BINAP: 1,1'-binaftalen-2-il(di-ter-butil) fosfina, CC de gel de sílice: cromatografía de columna de gel de sílice.

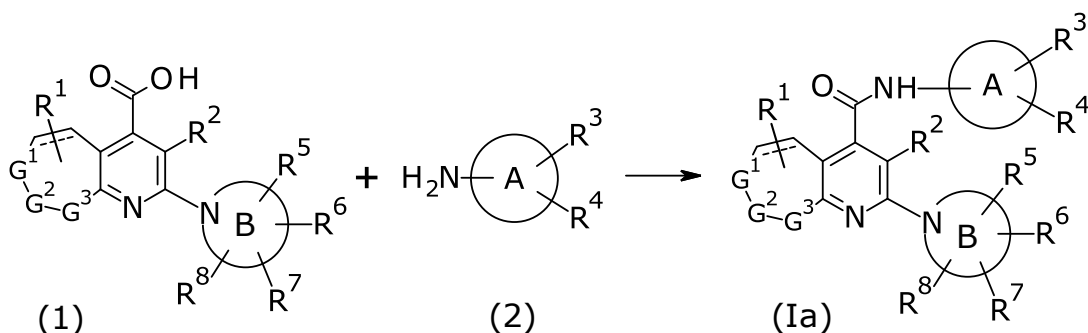
En esta memoria descriptiva, en particular, la fórmula estructural química, pueden usarse las siguientes abreviaturas, en algunos casos.

Ac: CH<sub>3</sub>C(=O), BOC: ter-butoxicarbonilo, Et: C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, Me: CH<sub>3</sub>, OMe: OCH<sub>3</sub>, Tf: CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>, PMB: p-metoxibencilo

#### Primer método de preparación.

[Quim. 10]

20



(En la fórmula, --- representa un enlace simple o un enlace doble. Se aplicará esto mismo de aquí en adelante).

(El compuesto (I) de la presente invención es un compuesto donde ---- en el compuesto (Ia) es un enlace simple).

[1] El compuesto (Ia) puede prepararse mediante la amidación del compuesto (1) y el compuesto (2). Esta reacción puede llevarse a cabo mediante la preparación de un haluro ácido como un intermediario a partir de ácido carboxílico y un reactivo de halogenación en un solvente inerte a la reacción, y la adición de una base y una amina. Adicionalmente, de acuerdo con el sustrato, puede aislarse un haluro ácido una vez. Los solventes que pueden usarse son hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y similares, hidrocarburos halogenados tales como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, y similares, éteres tales como Et<sub>2</sub>O, THF, y similares, DMF, DMSO, AcOEt, MeCN, agua, y sus solventes mixtos. Los reactivos de halogenación que pueden usarse son un reactivo de Ghosez, PyCLU, TCFH, TFFH, SOCl<sub>2</sub>, POCl<sub>3</sub>, y similares. Adicionalmente, esta reacción puede llevarse a cabo mediante la adición de una pequeña cantidad de DMF a SOCl<sub>2</sub>. La base que puede usarse es una base orgánica tal como piridina y similares.

El intermediario activado del grupo carboxi puede ser anhídrido ácido mixto o éster activo, o similares, además del haluro ácido arriba mencionado.

A modo de otro método de preparación, puede emplearse un método que utiliza un agente de condensación. Esta reacción puede ser llevada a cabo en un solvente inerte a la reacción, mediante la adición de un agente de condensación y una base. El agente de condensación que puede usarse es WSC clorhidrato, HATU, o similares. El solvente que puede usarse es hidrocarburo halogenado, NMP, o similares. La base que puede usarse es una base orgánica tal como piridina, Et<sub>3</sub>N, DIPEA, DMAP o similares, o una base inorgánica tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KOH, o similares. La reacción puede proceder suavemente en algunos casos con la adición de HOBt o similares, durante la reacción.

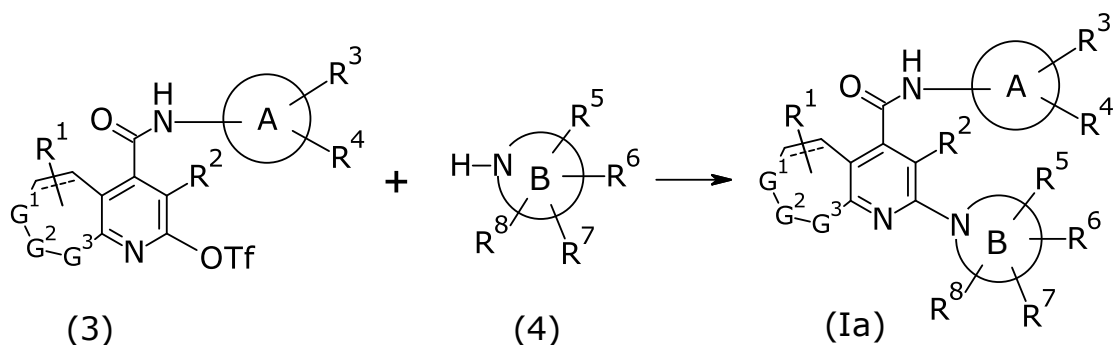
Literatura: "Organic Syntheses", 1980, vol. 59, p. 26.

[2] El compuesto (I) de la presente invención además puede ser preparado por medio de la hidrogenación de un compuesto donde ---- en el compuesto (Ia) es un enlace doble. Adicionalmente, puede llevarse a cabo la reducción en una  
5 etapa que no afecta otros grupos funcionales en ninguna etapa, desde un material inicial, hasta un producto deseado, o un compuesto donde ---- es un enlace simple puede usarse a partir de materiales iniciales. La hidrogenación puede llevarse a cabo bajo una atmósfera de hidrógeno en un solvente inerte a la reacción en presencia de un catalizador metálico. El solvente que puede ser  
10 usado comprende alcoholes tales como MeOH, o similares. El catalizador metálico que puede usarse incluye un catalizador de paladio tal como Pd/C, Pd(OH)<sub>2</sub>/C, o similares, un catalizador de platino tal como Pt/C o similares, un catalizador de níquel tal como níquel Raney o similares, un catalizador de rodio tal como complejo de Wilkinson o similares, y un catalizador de hierro tal como hierro  
15 reducido, o similares. Como una fuente de hidrógeno, puede usarse ácido fórmico o formiato de amonio, en lugar de gas hidrógeno.

Literatura: "Reductions in Organic Chemistry", 2nd edition, ACS Monograph: 188, ACS, 1996; y "Courses in Experimental Chemistry (5<sup>th</sup> edition)", Volume 19 (2005), editado por The Chemical Society of Japan (Maruzen  
20 Publishing Co. Ltd.

Segundo método de preparación.

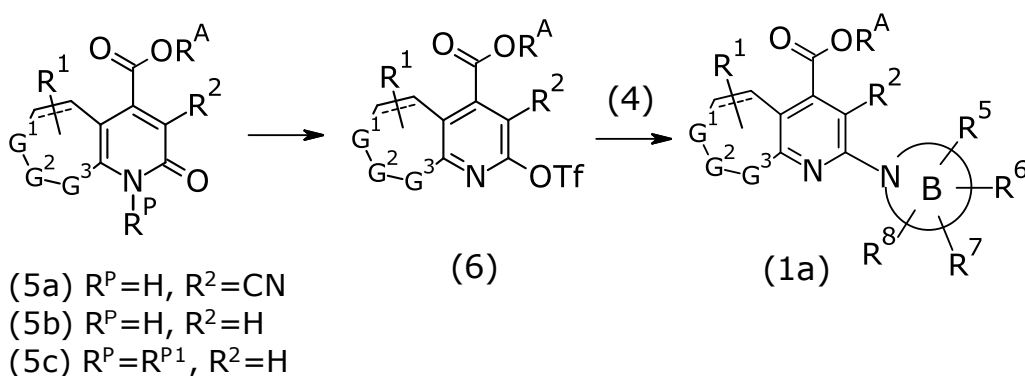
[Quim. 11]



El compuesto (1a) puede prepararse a partir del compuesto (3) y el compuesto (4). Esta reacción puede llevarse a cabo en un solvente inerte a la reacción, o sin solvente, a temperatura ambiente hasta calentamiento a reflujo. El solvente que puede usarse comprende hidrocarburos aromáticos, éteres, hidrocarburos halogenados, alcoholes tales como EtOH o similares, DMF, DMSO, AcOEt, MeCN, NMP, agua, y solventes mixtos de estos. Adicionalmente, la reacción puede proceder suavemente, en algunos casos, mediante la adición de una base orgánica o una base inorgánica durante la reacción.

#### 10 Método de preparación de material inicial 1.

[Quim. 12]



15 (En la fórmula,  $R^A$  representa un grupo protector del grupo carboxi.  $R^P$  representa H o  $R^{P1}$ , y  $R^{P1}$  representa un grupo protector del grupo amida. Se aplicará esto mismo de aquí en adelante).

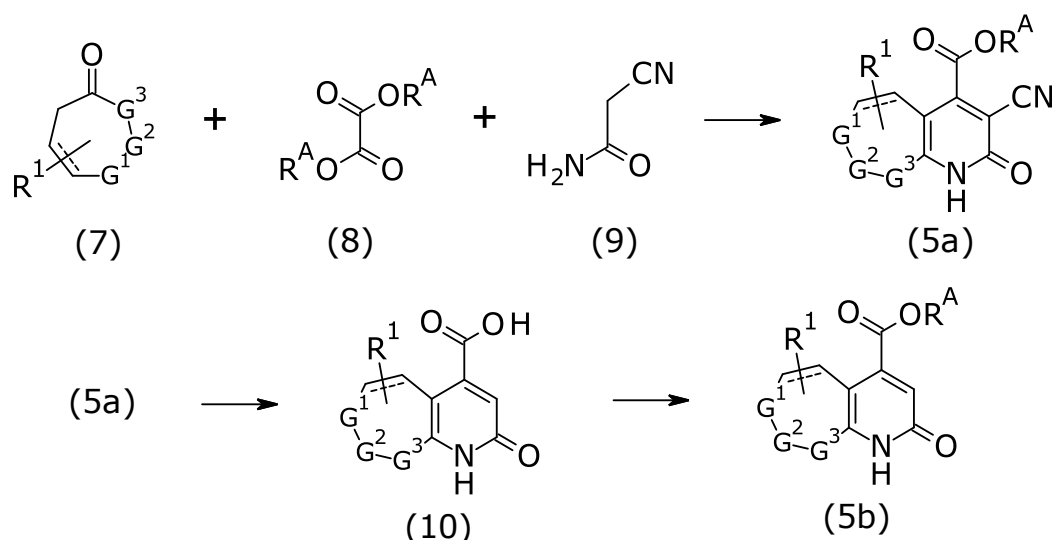
El compuesto (1a) puede prepararse usando el compuesto (5a), (5b) o (5c) como un material inicial. R<sup>P1</sup> es, por ejemplo, un grupo PMB o similares. El compuesto (6) puede prepararse mediante la triflación del compuesto (5a), (5b) o (5c). Un ejemplo de R<sup>A</sup> es alquilo inferior o similares, y un ejemplo de R<sup>P1</sup> es PMB o similares. Esta reacción puede llevarse a cabo en un solvente de hidrocarburo halogenado, tal como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o similares, usando un reactivo de triflación, una base inorgánica o una base orgánica tal como piridina o similares. El reactivo de triflación que puede usarse es Tf<sub>2</sub>O, reactivo de McMurry, un reactivo de Comins o similares. El compuesto (1a) puede prepararse a partir del compuesto (6) y el compuesto (4). Esta reacción puede emplear las condiciones del segundo método de preparación anteriormente mencionado.

El compuesto (1) puede prepararse mediante la desprotección del compuesto (1a). Esta reacción puede llevarse a cabo en un solvente inerte a la reacción, o sin solvente, a temperatura ambiente hasta calentamiento a reflujo. El solvente que puede usarse comprende hidrocarburos aromáticos, éteres, hidrocarburos halogenados, alcoholes tales como EtOH o similares, DMF, DMSO, AcOEt, MeCN, NMP, agua, y solventes mixtos de estos. La reacción puede proceder suavemente, en algunos casos, mediante la adición de una base orgánica o una base inorgánica durante la reacción.

Adicionalmente, en la preparación del compuesto (1a) a partir del compuesto (5a), (5b) o (5c), el compuesto (1a) puede ser preparado también sin el aislamiento del compuesto (6), de acuerdo con el sustrato.

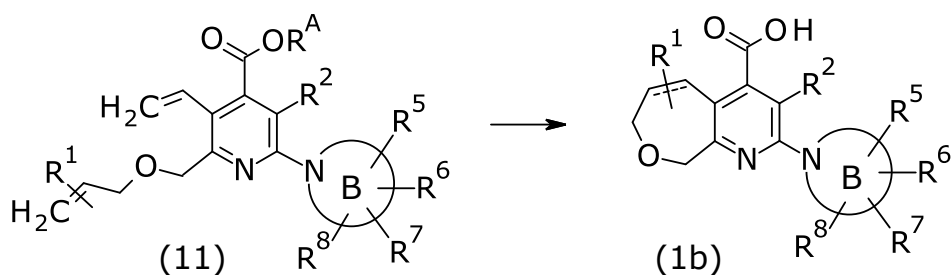
#### Método de preparación de material inicial 2.

[Quim. 13]



- El compuesto (5b) puede prepararse usando el compuesto (7) como un material inicial. El compuesto (5a) puede prepararse a partir del compuesto (7), el compuesto (8) y el compuesto (9). Esta reacción puede llevarse a cabo en un solvente inerte a la reacción en presencia de una base bajo calentamiento. El solvente que puede usarse comprende alcoholes tales como EtOH o similares. La base que puede usarse es una base inorgánica tal como KOtBu o similares. El compuesto (5b) puede prepararse mediante el compuesto (10) a partir del compuesto (5a). El compuesto (10) puede prepararse a partir del compuesto (5a). Esta reacción procede con la simultánea eliminación de grupo CN y desprotección. Esta reacción puede llevarse a cabo en un ácido clorhídrico concentrado bajo calentamiento. El compuesto (5b) puede prepararse mediante la reprotcción del grupo carboxi del compuesto (10).

### Método de preparación de material inicial 3.



(En la fórmula, R<sup>1</sup> representa una sustitución con un grupo vinilo de la cadena lateral. Se aplicará esto mismo de aquí en adelante).

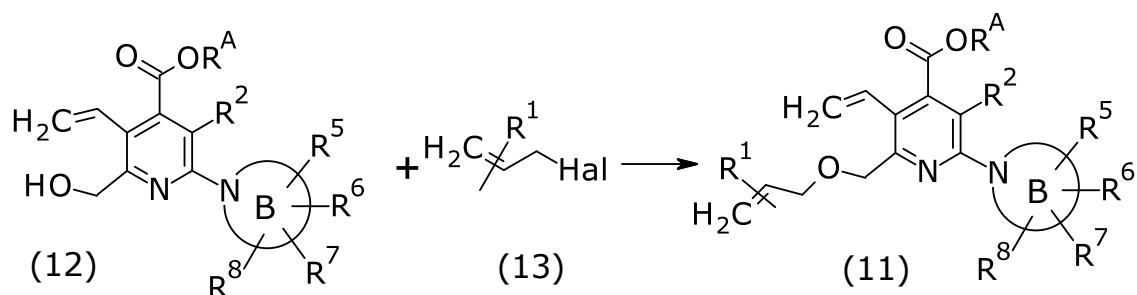
- 5 El compuesto (1b) puede prepararse a partir del compuesto (11). Esta reacción es una reacción de metátesis de cierre de anillo. Esta reacción puede llevarse a cabo en un solvente inerte a la reacción en presencia de un catalizador a temperatura ambiente hasta bajo calentamiento. El solvente que puede usarse comprende solventes halogenados tales como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o similares, o hidrocarburos aromáticos. El catalizador que puede usarse es un catalizador de Grubbs, o
- 10 similares.

El resultante oxepano tiene un doble enlace. El compuesto en el cual el doble enlace de oxepano es un enlace simple puede prepararse mediante la hidrogenación, también descrito en el primer método de preparación [2].

- 15 Literatura. "Angewandte Chemie International Edition", 2006, vol. 45, pp. 3760 a 3765; y "Courses in Experimental Chemistry (5<sup>th</sup> edition)", Volumen 19 (2005), editado por The Chemical Society of Japan (Maruzen Publishing Co. Ltd.)

Método de preparación de material inicial 4.

[Quim. 15]



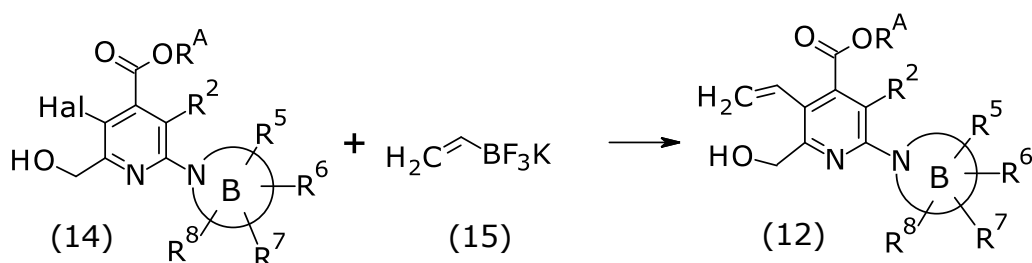
(En la fórmula, Hal es halógeno. Se aplicará esto mismo de aquí en adelante).

El compuesto (11) puede prepararse a partir del compuesto (12) y el  
 5 compuesto (13). La reacción puede llevarse a cabo en un solvente inerte a la  
 reacción en presencia de una base a temperatura ambiente hasta calentamiento a  
 reflujo. El solvente que puede usarse comprende hidrocarburos aromáticos,  
 éteres, hidrocarburos halogenados, DMF, DMSO, AcOEt, MeCN y solventes  
 mixtos de estos. La base que puede usarse es una base orgánica, una base  
 10 inorgánica tal como NaH, o similares. La reacción puede proceder suavemente en  
 algunos casos por medio de un catalizador de transferencia de fases tal como  
 TBAI o similares.

#### Método de preparación de material inicial 5.

[Quim. 16]

15



El compuesto (12) puede prepararse a partir del compuesto (14) y el  
 compuesto (15). Esta reacción puede llevarse a cabo en un solvente inerte a la  
 20 reacción en presencia de un catalizador de paladio y una base, bajo

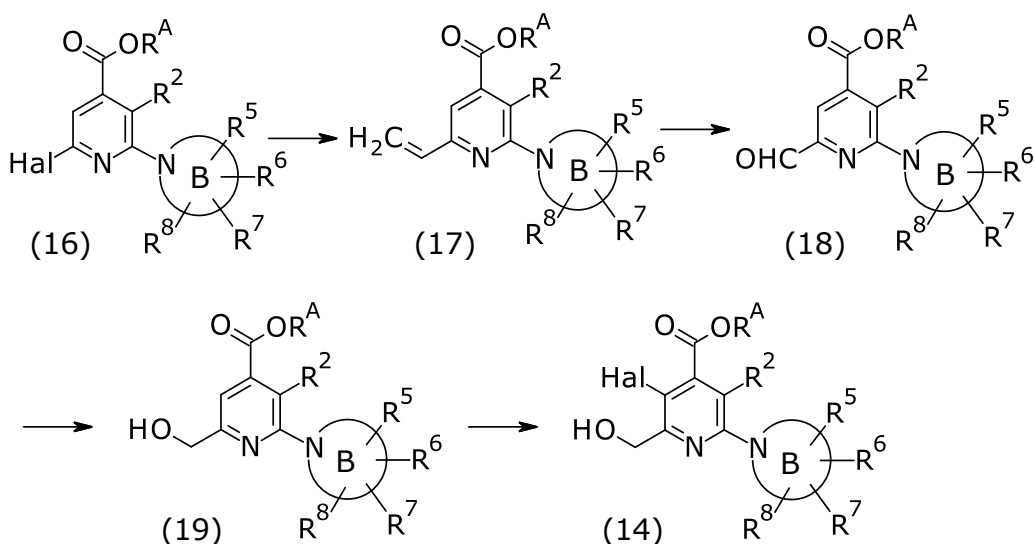
calentamiento. El solvente que puede usarse comprende un solvente mixto de un solvente orgánico y agua, por ejemplo, THF–H<sub>2</sub>O, dioxano–H<sub>2</sub>O, tolueno–EtOH–H<sub>2</sub>O, DME–H<sub>2</sub>O, o similares. El catalizador de paladio que puede usarse es Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> o similares. La base inorgánica que puede usarse es KF, CsF o NaHCO<sub>3</sub>. La base orgánica que puede usarse es Et<sub>3</sub>N o similares.

Literatura: "Journal of Organic Chemistry", 2006, vol. 71(26), pp. 9681 a 9686; e ibid., 2009, vol. 74(6), pp. 2321 a 2327.

Método de preparación de material inicial 6.

[Quim. 17]

10



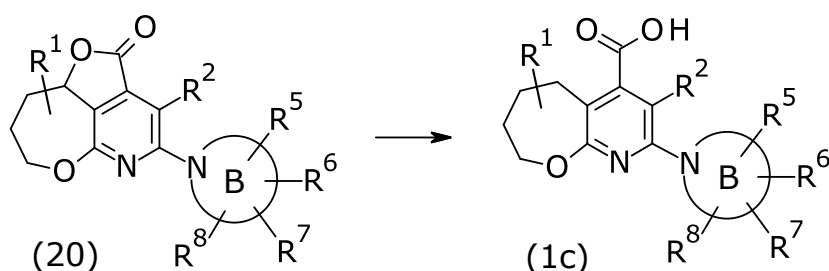
El compuesto (14) puede prepararse usando el compuesto (16) como un material inicial. El compuesto (17) puede prepararse a partir del compuesto (16) y el compuesto (15) descrito con anterioridad. Pueden usarse las mismas condiciones que en el método de preparación de material inicial 5. El compuesto (18) puede prepararse a partir del compuesto (17). Esta reacción es una disociación oxidativa usando un agente de oxidación tal como OsO<sub>4</sub>–NaIO<sub>4</sub> o similares, y puede emplear condiciones convencionales. El compuesto (19) puede prepararse a partir del compuesto (18). Esta reacción es una reducción, y puede emplear NaBH<sub>4</sub> o similares como agente reductor. El compuesto (14) puede

prepararse a partir del compuesto (19). Esta reacción es una halogenación. Esta reacción puede emplear un agente de halogenación tal como N-halosuccinimida o similares, como un reactivo.

Método de preparación de material inicial 7.

5

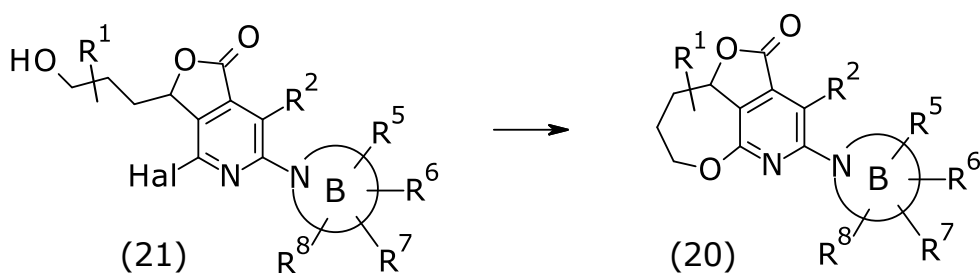
[Quim. 18]



El compuesto (1c) puede prepararse a partir del compuesto (20). Esta reacción es una hidrogenación. Esta reacción puede emplear las condiciones que se describen en el primer método de preparación [2].

Método de preparación de material inicial 8.

[Quim. 19]



15

El compuesto (20) puede prepararse a partir del compuesto (21). Esta reacción es la síntesis de éter del así denominado acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig. Esta reacción puede llevarse a cabo en un solvente inerte a la reacción en presencia de una base, un catalizador de paladio y un ligando de fosfina, a temperatura ambiente. El solvente que puede usarse comprende

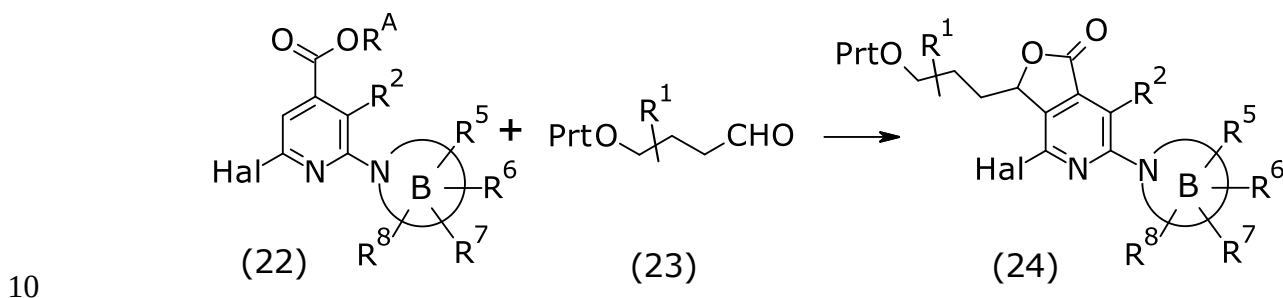
20

hidrocarburos aromáticos tales como tolueno o similares. El catalizador de paladio que puede usarse es  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ , o similares. La base que puede usarse es una base inorgánica tal como  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaOtBu}$ , o similares. El ligando de fosfina que puede usarse es  $\text{tBu}_2\text{BINAP}$ , ferrocenil fosfina, o similares.

- 5           Literatura. "Angewandte Chemie International Edition", 1998, vol. 37, pp. 2046 a 2067.

Método de preparación de material inicial 9.

[Quim. 20]



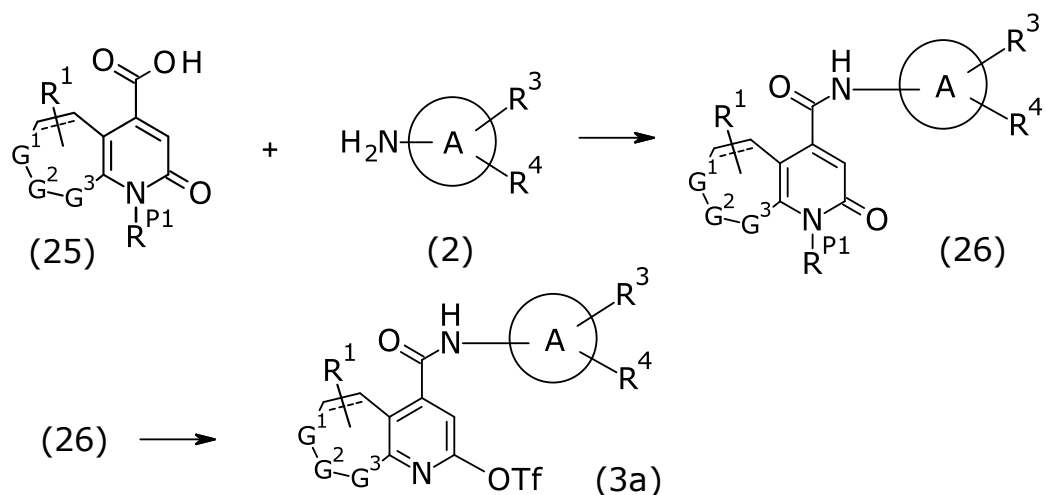
(En la fórmula, Prt es un grupo protector).

- El compuesto (24) puede prepararse a partir del compuesto (22) y el compuesto (23). Prt es, por ejemplo, un grupo ter-butil(dimetil)sililo o similares.
- 15   Esta reacción puede llevarse a cabo en un solvente inerte a la reacción en presencia de una base. La base que puede usarse es un reactivo a base de amida de litio tal como LDA, LiTMP, LHMDs, o similares. El compuesto (21) puede prepararse mediante la desprotección del compuesto (24).

Método de preparación de material inicial 10.

20

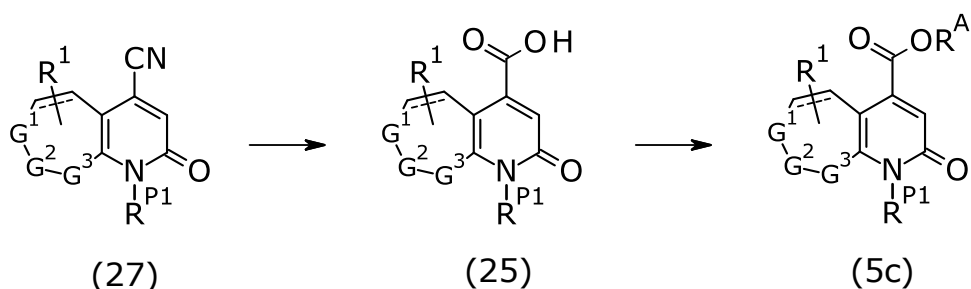
[Quim. 21]



El compuesto (3a) puede prepararse usando el compuesto (25) como un material inicial. El compuesto (26) puede prepararse a partir del compuesto (25) y el compuesto (2). Esta reacción es una amidación, y puede emplear las condiciones que se describen en el primer método de preparación [1]. El compuesto (3a) puede prepararse a partir del compuesto (26). Esta reacción es una triflación, y puede emplear las condiciones que se describen en el método de preparación de material inicial 1.

#### 10 Método de preparación de material inicial 11.

[Quim. 22]



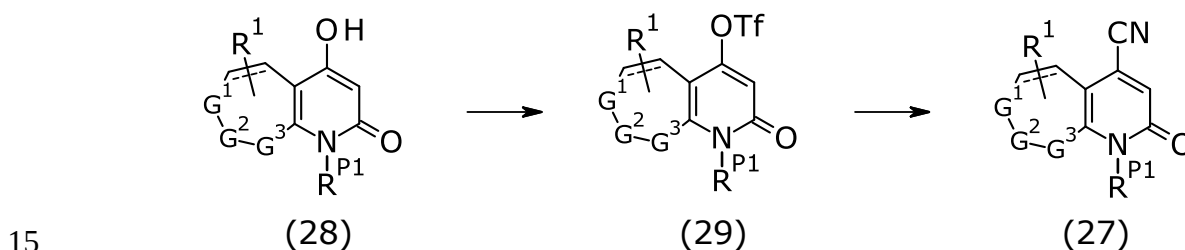
15 El compuesto (5c) puede prepararse usando el compuesto (27) como un material inicial. El compuesto (25) puede prepararse mediante la hidrólisis del compuesto (27). Esta reacción puede llevarse a cabo en un solvente inerte a la

reacción en presencia de una base, a temperatura ambiente hasta bajo calentamiento durante varias horas, hasta toda la noche. El solvente que puede usarse comprende un alcohol. La base que puede usarse es una solución acuosa de NaOH o similares.

- 5 El compuesto (5c) puede prepararse a partir del compuesto (25). Esta reacción puede ser llevada a cabo generalmente en un solvente inerte a la reacción, en presencia de alquilo halogenado y una base, a temperatura ambiente hasta bajo calentamiento, durante varias horas hasta toda la noche. El solvente que puede usarse comprende MeCN o similares. El alquilo halogenado es  $R^AX$  (X es un grupo de salida tal como Cl, Br, I, o similares), y un ejemplo de  $R^A$  es metilo.
- 10 La base que puede usarse es una base inorgánica tal como  $K_2CO_3$  o similares.

Método de preparación de material inicial 12.

[Quim. 23]

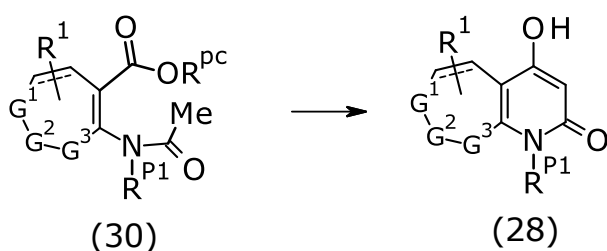


- El compuesto (27) puede prepararse usando el compuesto (28) como un material inicial. El compuesto (29) puede prepararse a partir del compuesto (28). Esta reacción puede llevarse a cabo de la misma manera que en el arriba mencionado método de preparación de material inicial 1. El compuesto (27) puede prepararse a partir del compuesto (29). Esta reacción puede llevarse a cabo en un solvente inerte a la reacción en presencia de una fuente de CN, un catalizador de paladio, un ligando de fosfina,  $CH_3SO_2Na$  y similares, bajo calentamiento durante varias horas hasta toda la noche. El solvente que puede usarse es DMF,  $H_2O$ , o
- 20

similares. La fuente de CN que puede usarse es NaCN, KCN,  $\text{Zn}(\text{CN})_2$ , o similares. El catalizador de paladio que puede usarse es  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  o similar. El ligando de fosfina que puede usarse es dppf, o similares.

Método de preparación de material inicial 13.

5 [Quim. 24]

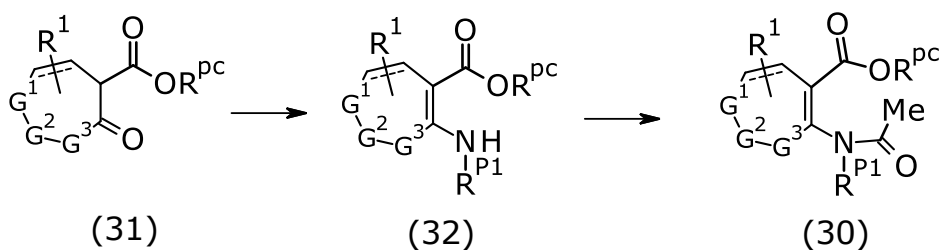


El compuesto (28) puede prepararse a partir del compuesto (30).

10 Esta reacción puede llevarse a cabo durante varias horas hasta varios días mediante la adición de un reactivo de amida de litio al compuesto (30), a  $-30^\circ\text{C}$  hasta  $-80^\circ\text{C}$ , seguido de la elevación de la temperatura. El solvente que puede usarse comprende THF, tolueno, o similares. El reactivo de amida de litio que puede usarse es LDA, LiTMP, LHMDs, KHMDS, o NaHMDS.

15 Método de preparación de material inicial 14.

[Quim. 25]



20 El compuesto (30) puede prepararse usando el compuesto (31) como un material inicial. El compuesto (32) puede prepararse a partir del compuesto (31).

Esta reacción puede llevarse a cabo en un solvente inerte a la reacción en presencia de  $R^{P1}-NH_2$  y un ácido, a temperatura ambiente hasta bajo calentamiento durante una hora hasta varias horas. El solvente que puede usarse comprende alcoholes tales como EtOH o similares. El ácido que puede usarse es

5 ácido acético. El compuesto (30) puede prepararse mediante la acilación del compuesto (32). Esta reacción puede llevarse a cabo en un solvente inerte a la reacción bajo calentamiento durante varias horas, luego de la adición de  $MeC(=O)X$  (X es un grupo de salida tal como Cl, Br, I, o similares), bajo enfriamiento de hielo. El solvente que puede usarse comprende THF o similares.

10 El compuesto de la fórmula (I) es aislado y purificado como un compuesto libre, como una sal, un hidrato, un solvato, o una sustancia cristalina polimórfica de estos. Una sal del compuesto de la fórmula (I) puede prepararse mediante la realización de una reacción convencional de formación de sal.

El aislamiento y la purificación se llevan a cabo empleando operaciones

15 químicas comunes, tales como la extracción, la cristalización fraccional, diversos tipos de cromatografía fraccional, y similares.

Pueden prepararse diversos isómeros mediante la selección de un compuesto inicial apropiado, o pueden separarse usando la diferencia en las propiedades fisicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, los isómeros ópticos

20 pueden obtenerse por medio de un método general para el diseño de resolución óptica de compuestos racémicos (por ejemplo, la cristalización fraccional para la inducción de sales de diastereómeros con bases o ácidos ópticamente activos, la cromatografía usando una columna quiral, o similares, y otros), y adicionalmente, los isómeros también pueden prepararse a partir de un compuesto inicial

25 ópticamente activo apropiado.

Aun adicionalmente, por razones de conveniencia, una concentración de mol/l se expresa como M. Por ejemplo, una solución acuosa de 1 M NaOH

significa una solución acuosa de 1 mol/l NaOH.

La actividad farmacológica del compuesto de la fórmula (I) fue confirmada por los siguientes ensayos.

#### Abreviaturas.

5 En los siguientes Ejemplos de ensayo de la presente memoria descriptiva, pueden usarse las siguientes abreviaturas, en algunos casos.

AChCl: cloruro de acetilcolina, ATCC: American Type Culture Collection (Colección de Cultivos Tipificados Americana), DMEM: medio de Eagle modificado de Dulbecco, EGTA: ácido etilenglicol-bis(2-aminoetiléter)-N,N,N',N'-tetraacético, FBS: suero bovino fetal, HBSS: solución salina balanceada de Hank, 10 células HEK293: células de riñón embrionario humano, HEPES: ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico, NMDA: N-metil-D-aspartato, PNU-120596: 1-(5-cloro-2,4-dimetoxifenilo)-3-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)urea (CAS registro número: 501925-31-1) PNU-282987: N-(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]octo-3-il-4-clorobenzamida (CAS registro número: 123464-89-1). 15

#### Materiales.

Se expone la composición del regulador usado en el Ejemplo de ensayo 1.

Regulador de ensayo: regulador de HBSS que contiene 1,25 mM probenecid.

20 Ejemplo de ensayo 1. Evaluación para el receptor humano  $\alpha 7$  nACh usando FLIPR.

La actividad PAM de un fármaco de ensayo se evaluó en términos de intensidad de fluorescencia a base de tinte  $\text{Ca}^{2+}$  para una respuesta de calcio intracelular en presencia de un agonista selectivo de receptor  $\alpha 7$  nACh PNU- 25 282987 (CAS registro número: 123464-89-1, Tocris) usando un instrumento FLIPR tetra (Molecular Devices).

En el caso donde se ha obtenido una curva de concentración y respuesta

en la cual el logaritmo de una concentración de un fármaco de ensayo está sobre la abscisa, y la relación de una respuesta (de aquí en adelante, referido también como respuesta de calcio) está sobre la ordenada, se ha determinado que dicho fármaco de ensayo tiene actividad PAM.

- 5            En este ensayo, el agonista (PNU–282987) produjo una respuesta de calcio solo en presencia de PAM (PNU–120596).

Adquisición de células que coexpresan en forma transitoria receptor humano  $\alpha 7$  nACh /RIC3).

- La secuencia codificadora de un receptor humano  $\alpha 7$  nACh (acceso nro.: NM\_000746.5) se subclonó en un vector pCEP4 (Life Technologies). La secuencia codificadora de una proteína chaperona de rata RIC3 (acceso nro.: NM\_001115045.3) se subclonó en un vector pcDNA3.1/Hygro (+) (Life Technologies). Las construcciones resultantes se transfectaron en células HEK293 (ATCC nro.: CRL–1573) por un método de electroporación usando Neon
- 10
- 15 (Life Technologies).

Método de ensayo.

Curva de concentración y respuesta de receptor  $\alpha 7$  nACh humano con la adición de fármaco de ensayo.

- La curva de concentración y respuesta de un receptor  $\alpha 7$  nACh humano con la adición de un fármaco de ensayo se produjo mediante el siguiente experimento.
- 20

- Las células de expresión transitoria obtenidas de la manera descrita con anterioridad se sembraron a una densidad de  $8 \times 10^3$  células/receptáculo en una placa de 384 receptáculos (Becton Dickinson), y se las dejó en reposo durante la noche a 37°C. Se usó DMEM+10% FBS como un medio.
- 25

Al día siguiente, el medio se extrajo, y se aplicó Fluo4–AM (Dojindo) preparado usando un regulador de ensayo, seguido del reposo durante 1 hora. El

fármaco de ensayo se disolvió en DMSO y luego se llevó a una concentración final de 0,03 a 100  $\mu$ M (diluciones de 3 veces) con un regulador de ensayo. De manera similar, PNU-120596, que es un PAM conocido, se llevó a una concentración final de 0,003 a 10  $\mu$ M (diluciones de 3 veces). PNU-282987, que es un agonista, se llevó a una concentración final de 0,6  $\mu$ M. A continuación, se aplicó el fármaco de ensayo a las células usando un instrumento FLIPR tetra, se agregó el agonista (PNU-282987) 5 minutos después, y se detectó la intensidad de fluorescencia en dicho momento.

Como un control, usando (1) un grupo sin la adición de un fármaco de ensayo, PAM (PNU-120596), ni de agonista (PNU-282987), se estableció su respuesta a 0%. Usando (2) un grupo con la adición de PAM (PNU-120596) y agonista (PNU-282987), su máxima respuesta se estableció en 100%.

#### Evaluación de actividad.

Como consecuencia de los ensayos anteriores, algunos compuestos de ejemplos representativos de la presente invención exhibieron una mejorada respuesta dependiente de la concentración (respuesta de calcio), cuando dichos compuestos se agregaron en presencia de un agonista (PNU-282987), y se obtuvo la curva de concentración y respuesta del receptor  $\alpha 7$  nACh humano. Adicionalmente, la respuesta de calcio no se produjo con un agonista (PNU-282987) solo, o algunos compuestos de ejemplos representativos de la presente invención solos. A partir de los resultados anteriores, se demostró que los compuestos de la presente invención tienen una actividad PAM sobre un receptor  $\alpha 7$  nACh humano.

A fin de comparar cuantitativamente la actividad PAM del fármaco de ensayo, se usaron un valor  $EC_{20}$  y un valor Max como indicadores de actividad. El valor  $EC_{20}$  se refiere a una concentración de fármaco de ensayo que exhibe la intensidad de respuesta de 20%, en la curva de concentración y respuesta,

- cuando se establece la respuesta máxima de PAM (PNU-120596) en presencia de un agonista (PNU-282987) en 100%. El valor  $EC_{20}$  se calculó usando un análisis de regresión no lineal a partir de la curva de concentración y respuesta de un receptor  $\alpha 7$  nACh humano con la adición de un fármaco de ensayo. El valor
- 5 Max se refiere a un valor de respuesta máxima. El valor Max se expresa en términos de % de valor de la respuesta máxima de un fármaco de ensayo en presencia de un agonista (PNU-282987), en relación con la respuesta máxima de PAM (PNU-120596) en presencia de un agonista (PNU-282987) establecida en 100%.
- 10 Los resultados de algunos compuestos de ejemplos representativos de la presente invención (valor  $EC_{20}$  y valor Max) se muestran en la Tabla a continuación. En la Tabla, Nro. representa un Compuesto Nro., y Ej. representa un Compuesto de Ejemplo Nro.

Tabla 1.

| Nro.   | $EC_{20}$ ( $\mu$ M) | Max (%) |
|--------|----------------------|---------|
| Ej. 1  | 2,72                 | 99,8    |
| Ej. 7  | 0,512                | 94,8    |
| Ej. 9  | 3,52                 | 69,3    |
| Ej. 12 | 4,35                 | 96,9    |
| Ej. 18 | 1,02                 | 79,2    |

### Ejemplo de ensayo 2. Evaluación electrofisiológica para el receptor $\alpha 7$ nACh humano.

La actividad PAM de un fármaco de ensayo se evaluó por medio de una respuesta a la corriente en presencia de un agonista de receptor  $\alpha 7$  nACh, cloruro de acetilcolina (Sigma) (de aquí en adelante, referido también como AChCl), usando Qpatch HTX (Biolin Scientific) o Qube (Biolin Scientific). Este ensayo no puede detectar una pequeña respuesta a la corriente, de AChCl solo. La respuesta a la corriente puede ser detectada solamente en el caso donde el fármaco de ensayo tiene una actividad PAM.

#### 10      Materiales.

La composición de fluido extracelular y fluido intracelular usada en el Ejemplo de ensayo 2 se muestra a continuación.

Fluido extracelular (pH 7,4): NaCl 145 mM, KCl 4 mM, HEPES 10 mM, CaCl<sub>2</sub> 2 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM.

15      Fluido intracelular (pH 7,2): KF 120 mM, KCl 20 mM, EGTA 0,1 mM, HEPES 10 mM, MgCl<sub>2</sub> 2 mM.

### Adquisición de células que coexpresan en forma transitoria receptor $\alpha 7$ nACh humano/RIC3).

Se obtuvieron las células de la misma manera que en el Ejemplo de ensayo 20      1.

#### Método de ensayo.

Respuesta de receptor  $\alpha 7$  nACh humano con la adición de fármaco de ensayo.

La respuesta de un receptor  $\alpha 7$  nACh humano con la adición de un fármaco de ensayo se midió por el siguiente experimento. Las células de expresión transitoria obtenidas por el método descrito con anterioridad se sometieron al experimento luego del reposo durante la noche a 37°C. El fármaco de ensayo se

disolvió en DMSO, y luego se llevó a una concentración final de 3  $\mu$ M usando fluido extracelular. El agonista AChCl se llevó a una concentración final de 100  $\mu$ M. El potencial de membrana se pinzó a un voltaje de  $-90$  mV. La respuesta a la corriente se midió por medio del modo de múltiples orificios en el momento de la adición simultánea del fármaco de ensayo y AChCl a las células, usando QPatch HTX o Qube.

#### Evaluación de actividad.

Como consecuencia de los ensayos anteriores, el caso donde se obtuvo una respuesta a la corriente hacia el interior específica para un receptor  $\alpha 7$  nACh humano cuando se habían agregado 3  $\mu$ M de un fármaco de ensayo se determinó positivo, y el caso donde no se observó una respuesta de corriente específica se determinó negativo. Debe observarse que, cuando la concentración de agonista es 0, la respuesta de corriente no se observó, aun con la adición de un fármaco de ensayo.

Los resultados de algunos compuestos de ejemplos representativos de la presente invención se muestran en la Tabla a continuación. En la Tabla, Nro. representa un Compuesto Nro., Ej. representa un Compuesto de Ejemplo Nro., y Dat. 1 representa Determinación.

Tabla 2.

| Nro.   | Dat.1    | Nro.   | Dat.1    |
|--------|----------|--------|----------|
| Ej. 18 | positivo | Ej. 51 | positivo |
| Ej. 36 | positivo | Ej. 55 | positivo |
| Ej. 40 | positivo | Ej. 69 | positivo |
| Ej. 46 | positivo | Ej. 70 | positivo |
| Ej. 48 | positivo | Ej. 76 | positivo |
| Ej. 50 | positivo |        |          |

#### Ejemplo de ensayo 3. Ensayo de laberinto en Y.

El efecto de mejoramiento del compuesto de la presente invención sobre el

deterioro cognitivo se evaluó usando un ensayo de laberinto en Y, que es un sistema experimental de comportamiento de alternación espontánea.

Dispositivo experimental.

Como un laberinto en Y, se usó un laberinto en el cual tres pistas que  
5 tenían una longitud de brazo de 40 cm, una altura de pared de 13 cm, un ancho de la base de 3 cm, y un ancho de la parte superior de 10 cm, se unen en la forma de Y a un grado de 120.

Método de ensayo.

Un fármaco de ensayo (0,1, 0,3, 1, 3 y 10 mg/kg, suspendidos en 0,5%  
10 metil celulosa) se administró por vía oral una vez a un ratón macho de 5 a 6 semanas de edad ddY (n = 8, Japan SLC, Inc.) a 0,5 o 1 hora antes del inicio del ensayo de laberinto en Y, y adicionalmente, se administró por vía intraperitoneal MK-801 (Sigma), que es un antagonista de receptor de NMDA (N-metil-D-aspartato) que causa deterioro cognitivo, en una dosis de 0,15 mg/kg, 20 minutos  
15 antes del inicio del ensayo de laberinto en Y.

Adicionalmente, para los ratones en un grupo de control, se usó un vehículo (0,5% metil celulosa) en lugar de un fármaco de ensayo, y se usó solución salina fisiológica, no MK-801.

Para los ratones en el grupo de control de MK-801, se usó un vehículo  
20 (0,5% metil celulosa) en lugar del fármaco de ensayo.

Se permitió a los ratones arriba descriptos que exploraran libremente durante 8 minutos, luego de ser colocados en un extremo de una pista en el laberinto en Y. Se contó el número de veces que los ratones entraron en la pista, y se tomó como un número de entradas total. El número de veces que los ratones  
25 entraron sucesivamente en las diferentes tres pistas (por ejemplo, cuando se toman tres brazos como a, b y c, respectivamente, un caso donde el orden de la pista que entró fue “abccbacab” se contó como 4) se consideró un número de

comportamiento de alternación espontánea. Se calculó el índice de comportamiento de alternación espontánea mediante el siguiente cálculo, y se usó como un índice para un comportamiento de alternación espontánea:

$$\text{Índice de comportamiento de alternación espontánea} = [\text{número de comportamiento de alternación espontánea} / (\text{número total de entradas} - 2)] \times 100$$

Un valor de índice más alto indica el mantenimiento de la memoria de corto plazo.

#### Análisis de datos.

Se llevó a cabo una prueba para establecer la diferencia significativa entre el grupo de control y el grupo de control MK-801, por medio de una prueba de la t de Student. Adicionalmente, se llevó a cabo una prueba para establecer la diferencia significativa entre el grupo administrado con fármaco de ensayo y el grupo de control de MK-801, por medio de una prueba de comparación múltiple de tipo Dunnett, y se determinó un efecto de mejoramiento del fármaco de ensayo sobre el trastorno de aprendizaje. Con  $P < 0,05$  en cada prueba, se determinó que hay una diferencia significativa.

Los resultados que establecen que los compuestos de ejemplos representativos de la presente invención mejoraron significativamente el comportamiento de alternación espontánea se muestran en la Tabla a continuación. En la Tabla, Nro. representa un Compuesto Nro., Ej. representa un Compuesto de Ejemplo Nro., y Dat. 2 representa una dosis eficaz.

Tabla 3.

| Nro.   | Dat. 2              |
|--------|---------------------|
| Ej.18  | 1, 3, 10 mg/kg      |
| Ej. 37 | 0,3, 1, 3, 10 mg/kg |
| Ej. 76 | 1, 3, 10 mg/kg      |

Como consecuencia de los ensayos anteriores, se confirmó una actividad PAM en un receptor  $\alpha 7$  nACh en los compuestos representativos de la fórmula (I).

- 5 Adicionalmente, como consecuencia de los ensayos anteriores, se confirmó que los compuestos de la fórmula (I) representativos son eficaces en un ensayo de laberinto en Y. Por lo tanto, puede esperarse que el compuesto de la fórmula (I) pueda usarse para la prevención o el tratamiento de demencia, deterioro cognitivo, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, CIAS, síntomas negativos de
- 10 esquizofrenia, enfermedades inflamatorias o dolor.

- Una composición farmacéutica que contiene uno o dos o más clases de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales como un ingrediente activo puede prepararse usando excipientes comúnmente usados en el arte, es decir, excipientes farmacéuticos, portadores farmacéuticos y similares, de acuerdo con
- 15 un método convencionalmente usado.

- La administración puede ser llevada a cabo o bien por medio de la administración oral mediante comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, soluciones y similares, o por inyecciones de administración parenteral, tales como inyecciones intraarticular, intravenosa o intramuscular, supositorios, preparaciones
- 20 líquidas transdérmicas, ungüentos, parches transdérmicos, preparaciones líquidas transmucosales, parches transmucosales, inhaladores y similares.

Como la composición sólida para la administración oral, pueden usarse comprimidos, polvos, gránulos o similares. En dicha composición sólida, uno o

dos o más ingredientes activos se mezclan con por lo menos un excipiente inactivo. En un método convencional, la composición puede contener aditivos inactivos, tales como un lubricante, un agente desintegrante, un estabilizador, o un agente auxiliar de la solubilización. Si es necesario, los comprimidos o las  
5 píldoras pueden recubrirse con azúcar o con una película de una sustancia de recubrimiento gástrico o entérico.

La composición líquida para administración oral contiene emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires, o similares, farmacéuticamente aceptables, y además, contiene diluyentes inertes comúnmente usados, por  
10 ejemplo, agua purificada o EtOH. Además del diluyente inerte, la composición líquida puede contener también agentes auxiliares, tales como un agente auxiliar de la solubilización, un agente humectante y un agente de suspensión, edulcorantes, saborizantes, agentes aromáticos y antisépticos.

Las inyecciones para la administración parenteral incluyen preparaciones  
15 de soluciones estériles acuosas o no acuosas, suspensiones y emulsiones. El solvente acuoso incluye, por ejemplo, agua destilada para inyección y solución salina fisiológica. Ejemplos del solvente no acuoso incluyen alcoholes tales como EtOH. Dicha composición puede contener adicionalmente un agente para la tonicidad, un antiséptico, un agente humectante, un agente emulsionante, un  
20 agente de dispersión, un agente estabilizador, o un auxiliar de la solubilización. Estos son esterilizados, por ejemplo, mediante la filtración a través de un filtro retensor de bacterias, la combinación de un bactericida, o la irradiación. Además, pueden usarse también mediante la preparación de una composición sólida estéril, y su disolución o suspensión en agua estéril o un solvente estéril para la  
25 inyección, antes del uso.

Ejemplos de agentes para uso externo incluyen ungüentos, tiras adhesivas sanitarias, cremas, jaleas, parches, pulverizaciones, lociones, gotas oculares,

ungüentos oculares y similares. Los agentes contienen bases para ungüentos, bases para lociones, preparaciones líquidas acuosas o no acuosas, suspensiones, emulsiones, o similares, generalmente usadas.

Como agentes transmucosales, tales como un inhalador y un agente transnasal, se usan aquellos en la forma de estado sólido, líquido, o semisólido, y pueden prepararse de acuerdo con un método convencionalmente conocido. Por ejemplo, un excipiente conocido, y además, un agente para el ajuste del pH, un antiséptico, un surfactante, un lubricante, un agente de estabilización, un agente espesante o similares, pueden ser agregados apropiadamente. Para la administración, puede usarse un dispositivo apropiado para la inhalación o insuflación. Por ejemplo, un compuesto puede administrarse solo o como un polvo de mezcla formulada, o como una solución o suspensión en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, usando un dispositivo conocido o un pulverizador, tal como un dispositivo de inhalación de administración medida, y similares. Un inhalador de polvo seco o similares puede usarse para la administración única o múltiple, y puede usarse un polvo seco o una cápsula que contiene polvo. Alternativamente, este puede presentarse en una forma tal como una pulverización en aerosol presurizada, que utiliza un agente de propulsión adecuado, por ejemplo, un gas adecuado tal como clorofluoralcano, dióxido de carbono y similares, u otras formas.

En la administración oral general, la dosis diaria es adecuadamente alrededor de 0,001 a 100 mg/kg, preferentemente, 0,003 a 30 mg/kg, y más preferentemente, 0,01 a 10 mg/kg, por peso corporal, administrados en una porción o en 2 a 4 porciones divididas. En el caso de la administración intravenosa, la dosis diaria es adecuadamente alrededor de 0,001 a 10 mg/kg por peso corporal, una vez por día o dos o más veces por día. Además, se administra un agente transmucosal en una dosis de alrededor de 0,001 a 10 mg/kg por peso

corporal, una vez por día o dos o más veces por día. La dosis es apropiadamente determinada en respuesta al caso individual, considerando los síntomas, la edad y el género, y factores similares.

Aunque con variaciones de acuerdo con las vías de administración, las formas farmacéuticas, los sitios de administración o los tipos de excipientes y aditivos, la composición farmacéutica de la presente invención contiene 0,01% a 100% en peso, y en una forma de realización, 0,01% a 50% en peso de una o más clases del compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, que es un ingrediente activo.

El compuesto de la fórmula (I) puede usarse en combinación con diversos agentes para el tratamiento o la prevención de las enfermedades para las cuales el compuesto de la fórmula (I) se considera eficaz. La preparación combinada puede administrarse simultánea o separadamente y en forma continua, o con un intervalo de tiempo deseado. Las preparaciones por ser coadministradas pueden ser una mezcla, o pueden formularse en forma individual.

### Ejemplos.

A continuación, los métodos de preparación para el compuesto de la fórmula (I) se describirán en más detalle con referencia a los Ejemplos. Adicionalmente, la presente invención no se limita a los compuestos descritos en los siguientes Ejemplos. Aun más, los métodos de preparación para los compuestos iniciales serán descritos en los Ejemplos de preparación.

Adicionalmente, pueden usarse las siguientes abreviaturas en algunos casos en la presente memoria descriptiva, por ejemplo, en las Tablas a continuación.

Nro. : Compuesto Nro., Nro./Inf : Compuesto Nro./(información de sal y actividad óptica del compuesto), Pr : Ejemplo de preparación Nro., Ej. : Ejemplo

Nro., Ref : proceso de preparación (indicando que el compuesto fue preparado por el proceso similar al compuesto de Ejemplo Nro. o Ejemplo de preparación Nro. descrito en la columna), Str : Fórmula estructural química, Dat : datos fisicoquímicos, ESI+ : valor m/z ( $[M+H]^+$  a menos que se describa lo contrario) en ESI-MS+, APCI/ESI+ : valor m/z ( $(M+H)^+$ ) en la medición simultánea de APCI-MS+ y ESI-MS+, y RMN1 :  $\delta$  (ppm) medido por  $^1H$ -RMN a 400 MHz en solvente DMSO- $d_6$ . Las señales de RMN muestran una señal representativa.

FM : ácido fumárico; TS : ácido p-toluensulfónico (ácido tósico), BS = ácido bencenosulfónico (ácido besílico) y PA : ácido fosfórico.

10 En Nro./Inf. por ejemplo, "Ej. 1/FM, CHR" indica que el compuesto Ej. 1 es fumarato, ópticamente activo.

En Ref, por ejemplo, el "Ej. 1" en la columna Ej. 2 indica que el compuesto de Ejemplo Ej. 2 se preparó de la misma manera que en el método descrito en Ej. 1.

15 Ejemplo de preparación 1.

Se agregó EtOH (150 ml) a KOtBu (27 g) a temperatura ambiente, y se agitó hasta la disolución. Se agregó dietil oxalato (35 g) a la mezcla de reacción, y a esta mezcla se agregó oxepan-4-ona (23,99 g). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente, y se agitó durante 45 minutos a 20 70°C. Se agregó 2-cianoacetamida (20 g) a la mezcla de reacción a 70°C, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Se agregó ácido clorhídrico 1 M (240 ml) a la mezcla de reacción, que luego se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y luego se concentró a presión reducida a fin de obtener una mezcla 25 (26,9 g) de etil 3-ciano-2-oxo-1,2,5,7,8,9-hexahidrooxepino[4,3-b]piridina-4-carboxilato y etil 3-ciano-2-oxo-1,2,5,6,8,9-hexahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxilato.

Ejemplo de preparación 2.

Se agregó ácido clorhídrico concentrado (200 ml) a una mezcla (26,9 g) de etil 3-ciano-2-oxo-1,2,5,7,8,9-hexahidrooxepino[4,3-b]piridina-4-carboxilato y etil 3-ciano-2-oxo-1,2,5,6,8,9-hexahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxilato, que luego se agitó a 120°C durante 1 día. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se agregó EtOH (500 ml) al residuo, que luego se concentró a presión reducida a fin de obtener una mezcla (21,5 g) de ácido 2-oxo-1,2,5,6,8,9-hexahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxílico y ácido 2-oxo-1,2,5,7,8,9-hexahidrooxepino[4,3-b]piridina-4-carboxílico.

10 Ejemplo de preparación 3.

Una mezcla de la mezcla (19 g) de ácido 2-oxo-1,2,5,6,8,9-hexahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxílico y ácido 2-oxo-1,2,5,7,8,9-hexahidrooxepino[4,3-b]piridina-4-carboxílico, EtOH (200 ml) y ácido sulfúrico concentrado (18 g) se agitó a 90°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se agregó H<sub>2</sub>O, seguido de la extracción con AcOEt. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de la CC de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH) a fin de obtener etil 2-oxo-1,2,5,6,8,9-hexahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxilato (2,36 g).

20 Ejemplo de preparación 4.

Se agregaron piridina (270 µl) y Tf<sub>2</sub>O (550 µl) a una mezcla de etil 2-oxo-1,2,5,6,8,9-hexahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxilato (700 mg) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) bajo enfriamiento de hielo, seguido de agitación bajo enfriamiento de hielo durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CHCl<sub>3</sub>, y se agregó H<sub>2</sub>O a fin de llevar a cabo la separación de líquido. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando CC de gel de sílice (hexano/AcOEt) a fin de obtener etil

2-[[[(trifluormetil)sulfonil]oxi]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxilato (1,04 g).

Ejemplo de preparación 5.

Se agregó 3-(trifluormetil)piperidina (750 mg) a una mezcla de etil 2-  
 5 [[[(trifluormetil)sulfonil]oxi]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxilato  
 (600 mg) y DMSO (5 ml), que luego se agitó a temperatura ambiente durante 3  
 días. Se agregó 3-(trifluormetil)piperidina (200 µl) adicionalmente a la mezcla de  
 reacción, que luego se agitó durante la noche a 40°C. Se agregó H<sub>2</sub>O a la mezcla  
 de reacción, seguido de la extracción con AcOEt. La capa orgánica se lavó con  
 10 H<sub>2</sub>O-salmuera (1:1), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y luego se concentró a presión  
 reducida. El residuo se purificó por medio de la CC de gel de sílice  
 (hexano/AcOEt) a fin de obtener etil 2-[3-(trifluormetil)piperidin-1-il]-5,6,8,9-  
 tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxilato (174 mg).

Ejemplo de preparación 6.

15 Se agregó piridina (0,788 g) a una mezcla de etil 2-oxo-1,2,5,6,8,9-  
 hexahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxilato (2 g) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml), y luego se  
 agregó Tf<sub>2</sub>O (2,8 g) bajo enfriamiento de hielo. La mezcla de reacción se agitó  
 bajo enfriamiento de hielo durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con  
 CHCl<sub>3</sub>, y se agregó H<sub>2</sub>O, seguido de la extracción con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se  
 20 lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y luego se concentró a presión  
 reducida. El residuo resultante se disolvió en DMSO (10 ml), y se agregó (2R,6S)-  
 2,6-dimetilmorfolina (7 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a  
 40°C. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, y se agregó H<sub>2</sub>O, seguido de la  
 extracción con AcOEt. La capa orgánica se lavó sucesivamente con H<sub>2</sub>O y  
 25 salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida. El residuo se  
 purificó por medio de la CC de gel de sílice (hexano/AcOEt) a fin de obtener etil  
 2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-

carboxilato (0,562 g).

Ejemplo de preparación 7.

Una mezcla de etil 2-[[trifluormetil)sulfonil]oxi]-5,6,8,9-tetrahydrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxilato (850 mg), 1,4-dioxano (17 ml),  
 5 2,2,6,6-tetrametilmorfolina (660 mg), (1E,4E)-1,5-difenilopenta-1,4-dien-3-ona-paladio (3:2) (210 mg), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilofosfina) (2,66 g) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,5 g) se agitó a 140°C durante 1 hora, usando un reactor de microondas. Después de que la mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y H<sub>2</sub>O, el material insoluble se eliminó mediante la filtración, y luego, el filtrado se separó.  
 10 La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de la CC de gel de sílice (hexano/AcOEt) a fin de obtener etil 2-(2,2,6,6-tetrametilmorfolin-4-il)-5,6,8,9-tetrahydrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxilato (495 mg).

Ejemplo de preparación 8.

15 Una solución acuosa, 1 M, de NaOH (2 ml) se agregó a una solución de EtOH (30 ml) de etil 2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5,6,8,9-tetrahydrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxilato (300 mg), seguido de agitación a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se agregó ácido clorhídrico, 1 M (2 ml). La mezcla de reacción se  
 20 concentró a presión reducida, y se agregó H<sub>2</sub>O, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. El sólido se recogió mediante la filtración, se lavó con H<sub>2</sub>O, y luego se secó a presión reducida a fin de obtener ácido 2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5,6,8,9-tetrahydrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxílico (200 mg).

25 Ejemplo de preparación 9.

Una mezcla de metil 2-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]isonicotinato (4,54 g), trifluor(vinil)borato de potasio (3,2 g), un aducto de [1,1'-

bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) dicloruro diclorometano (900 mg), Et<sub>3</sub>N (4,5 ml) e isopropanol (90 ml) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 18 horas. Se agregaron AcOEt y H<sub>2</sub>O a la mezcla de reacción, que luego se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de la CC de gel de sílice (hexano/AcOEt) a fin de obtener metil 2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-vinilisonicotinato (4.19 g).

#### Ejemplo de preparación 10.

Se agregó OsO<sub>4</sub> (2,5% solución de tBuOH, 10,3 ml) a una mezcla de metil 2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-vinilisonicotinato (3,03 g), THF (90 ml) y H<sub>2</sub>O (30 ml), que luego se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó NaIO<sub>4</sub> (6,99 g) a la mezcla de reacción, que luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregaron AcOEt y H<sub>2</sub>O a la mezcla de reacción, que luego se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa al 20% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de la CC de gel de sílice (hexano/AcOEt) a fin de obtener metil 2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-formil isonicotinato (2,67 g).

#### Ejemplo de preparación 11.

Se agregó NaBH<sub>4</sub> (400 mg) bajo una atmósfera de nitrógeno y bajo enfriamiento de hielo a una mezcla de metil 2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-formilisonicotinato (2,67 g) y THF (80 ml), que luego se agitó a temperatura ambiente desde 0°C, durante 3,5 horas. Se agregaron AcOEt y una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, a la mezcla de reacción, que luego se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y luego se concentró a presión reducida a fin de obtener metil 2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-(hidroximetil)isonicotinato (2,70 g).

Ejemplo de preparación 12.

Se agregó NBS (1,83 g) a una mezcla de metil 2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-(hidroximetil)isonicotinato (2,69 g) y MeCN (80 ml), que luego se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se agregaron AcOEt y H<sub>2</sub>O a la mezcla de reacción, que luego se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de la CC de gel de sílice (hexano/AcOEt) a fin de obtener metil 3-bromo-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-(hidroximetil)isonicotinato (2,33 g).

10 Ejemplo de preparación 13.

Una mezcla de metil 3-bromo-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-(hidroximetil)isonicotinato (800 mg), trifluor(vinil)borato de potasio (600 mg), un aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) dicloruro diclorometano (330 mg), Et<sub>3</sub>N (850 µl) y butan-1-ol (16 ml) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 5,5 horas. Se agregaron CHCl<sub>3</sub> y H<sub>2</sub>O a la mezcla de reacción, que luego se extrajo con CHCl<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de la CC de gel de sílice (hexano/AcOEt) a fin de obtener metil 6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-(hidroximetil)-3-vinilisonicotinato (634 mg).

20 Ejemplo de preparación 14.

Se agregó hidruro de sodio (55% dispersión de aceite mineral, 225 mg) bajo una atmósfera de nitrógeno y bajo enfriamiento de hielo, a una mezcla de metil 6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-(hidroximetil)-3-vinilisonicotinato (630 mg) y DMF (19 ml), que luego se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se agregó 3-bromoprop-1-eno (440 µl) bajo enfriamiento de hielo a la mezcla de reacción, que luego se agitó a temperatura ambiente desde 0°C, durante 21 horas. Se agregaron una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y CHCl<sub>3</sub> a la

mezcla de reacción, que luego se extrajo con  $\text{CHCl}_3$ . La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , y luego se concentró a presión reducida. Una solución acuosa, 1 M, de  $\text{NaOH}$  (5,2 ml) y THF (10 ml) se agregaron al residuo, que luego se agitó a  $80^\circ\text{C}$  durante 2 horas. Se agregó ácido clorhídrico, 1 M (5,2 ml) a la mezcla de reacción, que luego se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se agregaron  $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{CHCl}_3$  a la mezcla de reacción, que luego se extrajo con  $\text{CHCl}_3$ . La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de la CC de gel de sílice ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ ) a fin de obtener ácido 2-[(aliloxi)metil]-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-vinil isonicotínico (579 mg).

#### Ejemplo de preparación 15.

Se agregó un catalizador de Grubbs (75 mg), bajo una atmósfera de nitrógeno, a una mezcla de ácido 2-[(aliloxi)metil]-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-vinilisonicotínico (577 mg) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (170 ml), que luego se agitó durante 4 horas bajo calentamiento a reflujo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de la CC de gel de sílice ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ ).  $\text{EtOH}$  (15 ml) y  $\text{Pd/C}$  con 10% de contenido de agua (180 mg) se agregaron al residuo, que luego se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con  $\text{MeOH}$ , se filtró a través de Celite, y se concentró a presión reducida a fin de obtener ácido 2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5,6,7,9-tetrahidrooxepino[3,4-b]piridina-4-carboxílico (477 mg).

#### Ejemplo de preparación 16.

$\text{DIPEA}$  (6,5 ml) y (2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina (3,5 ml) se agregaron a una solución de 1,4-dioxano (78 ml) de metil 2,6-dicloroisonicotinato (4,0 g), que luego se agitó a  $100^\circ\text{C}$  durante 12 horas.  $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{AcOEt}$  se agregaron a la mezcla de reacción, que luego se extrajo con  $\text{AcOEt}$ . La capa orgánica se secó sobre

MgSO<sub>4</sub>, y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de la CC (hexano/AcOEt) a fin de obtener metil 2-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]isonicotinato (4,54 g).

#### Ejemplo de preparación 17.

- 5 Una mezcla de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,624 g) y THF (5 ml) se enfrió en un baño de hielo seco-acetona, y se agregó nBuLi (2,6 M, solución de hexano, 1,65 ml), seguido de entibiamiento hasta -20°C y agitación durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo seco-acetona, a la cual se agregó una solución de THF (5 ml) de metil 2-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-
- 10 dimetilmorfolin-4-il]isonicotinato (1,0 g), por goteo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Una solución de THF (5 ml) de 4-[[ter-butil(dimetil)silil]oxi]butanal (1.0 g) se agregó a la mezcla de reacción a la misma temperatura, seguido de entibiamiento gradual hasta temperatura ambiente y agitación durante 4 horas. H<sub>2</sub>O y salmuera se agregaron a la mezcla de reacción,
- 15 que luego se extrajo con AcOEt y se concentró a presión reducida. THF (6 ml) y TBAF (solución 1 M, de THF, 6 ml) se agregaron al residuo, que luego se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. H<sub>2</sub>O y salmuera se agregaron a la mezcla de reacción, que luego se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio
- 20 de la CC de gel de sílice (hexano/AcOEt) a fin de obtener 4-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(3-hidroxipropil)furo[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (0,277 g).

#### Ejemplo de preparación 18.

- Una mezcla de 4-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(3-
- 25 hidroxipropil)furo[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (0,30 g), tolueno (3 ml), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,45 g), Pd (OAc)<sub>2</sub> (20 mg) y 1,1'-binaftalen-2-il(di-ter-butil)fosfina (40 mg) se agitó en un reactor de microondas bajo una atmósfera de argón a 120°C durante 4

horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y luego se purificó por CC de gel de sílice (hexano/AcOEt) a fin de obtener 4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7,8,9,9a-tetrahidro-2H-1,6-dioxa-5-azabenz[cd]azulen-2-ona (120 mg).

5        Ejemplo de preparación 19.

Una mezcla de 4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7,8,9,9a-tetrahidro-2H-1,6-dioxa-5-azabenz[cd]azulen-2-ona (75 mg), MeOH (10 ml) y 10% Pd/C (0,1 g) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno de 3,4 de presión atmosférica, a temperatura ambiente, durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y luego se concentró a presión reducida. MeOH (20 ml) y 10% Pd/C (0,35 g) se agregaron al residuo, que luego se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno de 3,6 de presión atmosférica a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, se concentró a presión reducida, y se secó a fin de obtener ácido 8-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2,3,4,5-tetrahidrooxepino[2,3-b]piridina-6-carboxílico (58 mg).

15        Ejemplo de preparación 20.

Se agregaron 1-(4-metoxifenilo)metanoamina (91,1 g) y AcOH (16 g) a una mezcla de etil 5-oxooxepane-4-carboxilato (103 g) y EtOH (500 ml), que luego se agitó a 50°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. AcOEt y H<sub>2</sub>O se agregaron al residuo, que luego se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró a presión reducida, y luego se secó a fin de obtener etil 5-[(4-metoxibencil)amino]-2,3,6,7-tetrahidrooxepina-4-carboxilato (169 g).

25        Ejemplo de preparación 21.

NaH (60% dispersión en aceite mineral, 13,2 g) se agregó bajo enfriamiento de hielo a una mezcla de etil 5-[(4-metoxibencil)amino]-2,3,6,7-

tetrahidrooxepina-4-carboxilato (77,6 g) y THF (620 ml), que luego se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos, y se agregó AcCl (27 ml), seguido de agitación a 0°C hasta temperatura ambiente durante 6,3 horas. Bajo enfriamiento de hielo, la mezcla de reacción se agregó a una mezcla de ácido clorhídrico, 1 M (153 ml), salmuera (153 ml) y hielo (150 g). Se agregó AcOEt a la mezcla de reacción. La capa orgánica se recogió, y la capa acuosa se extrajo con AcOEt. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida a fin de obtener etil 5-[acetil(4-metoxibencil)amino]-2,3,6,7-tetrahidrooxepina-4-carboxilato (85,1 g).

10      Ejemplo de preparación 22.

LHMDs (solución 1,1 M de THF, 240 ml) se agregó a una mezcla de etil 5-[acetil(4-metoxibencil)amino]-2,3,6,7-tetrahidrooxepina-4-carboxilato (91,9 g) y THF (200 ml) a -65°C, seguido de agitación durante 1 hora; luego se agregó LHMDs (solución 1,1 M de THF, 260 ml), seguido de agitación adicional a -65°C durante 1 hora. H<sub>2</sub>O y hexano se agregaron a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente, y se recogió la capa acuosa. Se agregó ácido clorhídrico concentrado (46 ml) a la capa acuosa, que luego se agitó. El sólido precipitado se recogió por medio de la filtración, y luego se secó a presión reducida a fin de obtener 4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridin-2(1H)-ona (30 g).

20      Ejemplo de preparación 23.

Se agregó 2-aminoetil hidrógeno sulfato (40 g) bajo enfriamiento de hielo a una mezcla de KOH (17 g) y H<sub>2</sub>O (12 ml), que luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y una solución de MeOH (2 ml) de (2R)-2-etiloxirano (2 g) se agregó por goteo. Luego de la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, una solución acuosa (12 ml) de KOH (31 g) se agregó bajo enfriamiento de hielo, seguido de agitación a 50°C durante 12 horas. La

solución de la reacción se filtró a través de Celite. Se agregó di-ter-butil dicarbonato (6 g) al filtrado, que luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se extrajo con AcOEt, y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de la CC de gel de sílice (hexano/AcOEt) a fin de obtener ter-butil (2R)-2-etilmorfolina-4-carboxilato (1,0 g).

#### Ejemplo de preparación 24.

Se agregó 1,1,1-trifluor-N-fenilo-N-[(trifluormetil)sulfonyl]metanosulfonamida (37,11 g) a una mezcla de 4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridin-2(1H)-ona (32,95 g) y DMF (165 ml), que luego se agitó a temperatura ambiente. Et<sub>3</sub>N (16 ml) se agregó a la mezcla de reacción, que luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó H<sub>2</sub>O bajo enfriamiento de hielo a la mezcla de reacción, que luego se agitó y se recogió mediante la filtración a fin de obtener 1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,5,6,8,9-hexahidrooxepino[4,5-b]piridin-4-il trifluormetanosulfonato (43,4 g).

#### Ejemplo de preparación 25.

Bajo una atmósfera de argón a 90°C, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (291 mg), dppf (422 mg), 1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,5,6,8,9-hexahidrooxepino[4,5-b]piridin-4-il trifluormetanosulfonato (27,5 g), Zn(CN)<sub>2</sub> (4,47 g) y H<sub>2</sub>O (1,4 ml) se agregaron a DMF (140 ml), que luego se agitó a 110°C durante 3 horas. Se agregó NH<sub>4</sub>Cl (solución acuosa al 25%)-28% NH<sub>3</sub> acuoso -H<sub>2</sub>O (4:1:4, 80 ml) bajo enfriamiento de hielo, a la mezcla de reacción, que luego se agitó. El sólido precipitado se recogió por medio de la filtración, se lavó con agua, y luego se secó a presión reducida a fin de obtener 1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,5,6,8,9-hexahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carbonitrilo (13,2 g).

#### Ejemplo de preparación 26.

Una mezcla de 1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,5,6,8,9-hexahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carbonitrilo (17 g), EtOH (12 ml) y una solución acuosa, 3 M, de NaOH (45 ml) se agitó a 85°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. Se agregó tolueno al filtrado, que luego se agitó y se separó. Se agregó carbón activado (Shirasagi (marca registrada) purificado, 3,7 g) a la capa acuosa, que luego se agitó y se filtró a través de Celite. Se agregó ácido clorhídrico, 3 M (45 ml) bajo enfriamiento de hielo, al filtrado, que luego se agitó. El sólido precipitado se recogió por medio de la filtración, y luego se secó a presión reducida a fin de obtener ácido 1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,5,6,8,9-hexahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxílico (16,7 g).

#### Ejemplo de preparación 27.

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14 g) y CH<sub>3</sub>I (21,6 g) se agregaron a una mezcla de ácido 1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,5,6,8,9-hexahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxílico (16,7 g) y CH<sub>3</sub>CN (167 ml), que luego se agitó a 45°C durante 4,5 horas. El material insoluble de la mezcla de reacción se separó mediante la filtración, y luego, el filtrado se concentró a presión reducida. Se agregó H<sub>2</sub>O al residuo, que luego se agitó a temperatura ambiente y se agitó bajo enfriamiento de hielo. El sólido precipitado se recogió por medio de la filtración a fin de obtener metil 1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,5,6,8,9-hexahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxilato (16,3 g).

#### Ejemplo de preparación 28.

Bajo una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (110 ml) y Tf<sub>2</sub>O (36,7 g) se agregó a una mezcla de metil 1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,5,6,8,9-hexahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxilato (22,3 g), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (220 ml) y piridina (15,4 g), que luego se agitó bajo enfriamiento de hielo durante 2 horas, y se agregó Tf<sub>2</sub>O (5,5 g) adicional, seguido de agitación a la misma temperatura

durante 1 hora. Hexano y AcOEt se agregaron a la mezcla de reacción, que luego se concentró a presión reducida, y se agregaron hexano, AcOEt y H<sub>2</sub>O, seguido de separación de líquido. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y H<sub>2</sub>O, y se concentró a presión reducida.

- 5 El residuo se purificó por medio de la CC de gel de sílice (hexano/AcOEt) a fin de obtener metil 2-[[trifluormetil]sulfonil]oxi}-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxilato (22,3 g).

#### Ejemplo de preparación 29.

- Se agregó (2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina (13,9 g) a una mezcla de metil 2-  
 10 [[trifluormetil]sulfonil]oxi}-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxilato (8,55 g) y DMSO (43 ml), que luego se agitó a 50°C durante 17 horas. Se agregó hexano-AcOEt (1:1) a la mezcla de reacción, y se agregó H<sub>2</sub>O bajo enfriamiento de hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente. La capa orgánica se recogió, y la capa acuosa se extrajo con hexano-AcOEt (1:1). La capa orgánica  
 15 combinada se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico al 1% y 20% de solución salina fisiológica, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida. Se agregaron al residuo AcOEt (18 ml) y cristales de siembra de metil 2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxilato, clorhidrato, y a esta mezcla se agregó cloruro de hidrógeno (solución,  
 20 4 M, de AcOEt, 6,7 ml) bajo enfriamiento de hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20 minutos. iPr<sub>2</sub>O (38 ml) se agregó a la mezcla de reacción, que luego se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El precipitado se recogió por medio de la filtración, y luego se secó a presión reducida a fin de obtener metil 2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxilato, clorhidrato (6,46 g).  
 25

#### Ejemplo de preparación 30.

Una solución acuosa al 50% de NaOH (6,23 ml) se agregó a una solución

de MeOH (170 ml) de metil 2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxilato, clorhidrato (17,0 g), que luego se agitó a 50°C durante 7 horas. MeOH (50 ml) se agregó a la mezcla de reacción, y bajo enfriamiento de hielo, se agregaron H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (2,43 g), y luego, CHCl<sub>3</sub> y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con CHCl<sub>3</sub>-MeOH (4:1). El filtrado se concentró a presión reducida. CHCl<sub>3</sub>-MeOH (9:1) se agregó al residuo, y el material insoluble se separó mediante la filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. MeCN se agregó al residuo, que luego se agitó bajo calentamiento a reflujo. El sólido precipitado se recogió por medio de la filtración, y luego se secó a presión reducida a fin de obtener ácido 2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxílico (12,2 g).

#### Ejemplo de preparación 31.

Se agregó un reactivo de Ghosez (4,87 g) bajo enfriamiento de hielo, a una mezcla de ácido 1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,5,6,8,9-hexahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxílico (8 g) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120 ml), que luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Adicionalmente, una mezcla de 5-cloropiridina-2-amina (3,44 g), piridina (5,76 g) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) se agregó bajo enfriamiento de hielo a la mezcla de reacción, que luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Se agregó H<sub>2</sub>O a la mezcla de reacción, que luego se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y luego se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con iPrOH bajo calentamiento a reflujo, se recogió por medio de la filtración, y luego se secó a presión reducida a fin de obtener N-(5-cloropiridin-2-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,5,6,8,9-hexahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida (5,30 g).

#### Ejemplo de preparación 32.

Una mezcla de ácido 1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,5,6,8,9-hexahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxílico (3 g), WSC clorhidrato (2,1 g), piridazina-3-amina (1,1 g), MeCN (30 ml), Et<sub>3</sub>N (1,1 g) y HOBt (1,35 g) se agitó a 60°C durante 1 día. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El  
 5 residuo se purificó por medio de la CC de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH) a fin de obtener 1-(4-metoxibencil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,5,6,8,9-hexahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida (3,55 g).

#### Ejemplo de preparación 33.

Una mezcla de ácido 1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,5,6,8,9-hexahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxílico (980 mg), pirazina-2-amina (567  
 10 mg), WSC clorhidrato (685 mg), DMAP (730 mg) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) se agitó a 50°C durante 1 día. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se purificó por CC de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH) a fin de obtener 1-(4-metoxibencil)-2-oxo-N-(pirazin-2-il)-1,2,5,6,8,9-hexahidrooxepino[4,5-  
 15 b]piridina-4-carboxamida (662 mg).

#### Ejemplo de preparación 34.

Bajo una atmósfera de argón, se agregó una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y Tf<sub>2</sub>O (4,92 g), bajo enfriamiento de hielo, a una mezcla de 1-(4-metoxibencil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,5,6,8,9-hexahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-  
 20 carboxamida (3,55 g), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) y piridina (2,1 g), seguido de agitación a la misma temperatura durante 2 horas, y adicionalmente, bajo enfriamiento de hielo, se agregó Tf<sub>2</sub>O (740 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 día. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de la CC de gel de sílice (hexano/AcOEt) a fin de obtener 4-(piridazin-  
 25 3-ilcarbamoyl)-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridin-2-il trifluormetanosulfonato (1,61 g).

#### Ejemplo de preparación 35.

Cloruro de hidrógeno (solución, 4 M, de AcOEt, 3 ml) se agregó a una solución de MeOH (10 ml) de ter-butil (2R)-2-etilmorfolina-4-carboxilato (1,0 g) a temperatura ambiente, seguido de agitación a la misma temperatura durante 14 horas. La solución de la reacción se concentró a presión reducida a fin de obtener

5 (2R)-2-etilmorfolina clorhidrato (800 mg).

#### Ejemplo 1.

DIPEA (120 µl) se agregó a una mezcla de ácido 2-[(3S)-3-(trifluormetil)piperidin-1-il]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxílico (120 mg), piridazina-3-amina (70 mg), HATU (200 mg) y NMP (6 ml), que luego

10 se agitó a 60°C durante 2 días. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, y se le agregó H<sub>2</sub>O, seguido de la extracción con AcOEt. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de la CC de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH), y luego se purificó por medio de la CC de gel de sílice (hexano/AcOEt). El compuesto

15 resultante se disolvió en una solución mixta de EtOH-Et<sub>2</sub>O, y se agregó ácido fumárico (33 mg). El precipitado se recogió por medio de la filtración a fin de obtener N-(piridazin-3-il)-2-[(3S)-3-(trifluormetil)piperidin-1-il]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida fumarato (107 mg).

#### Ejemplo 9.

20 Una mezcla de ácido 2-(2,2,6,6-tetrametilmorfolin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxílico (99 mg), piridazina-3-amina (26 mg), WSC clorhidrato (114 mg), DMAP (72 mg) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) se agitó a 50°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CHCl<sub>3</sub>, se purificó por CC de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH), y luego se purificó por CC de gel de sílice

25 (hexano/AcOEt). El compuesto resultante se disolvió en AcOEt (5 ml), y se le agregó cloruro de hidrógeno (solución, 4 M, de AcOEt, 70 µl), seguido de agitación a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida a

fin de obtener N-(piridazin-3-il)-2-(2,2,6,6-tetrametilmorfolin-4-il)-5,6,8,9-tetrahydrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida clorhidrato (32 mg).

#### Ejemplo 18.

Una mezcla de ácido 2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5,6,8,9-tetrahydrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxílico (100 mg), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) y un reactivo de Ghosez (87 µl) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregaron 5-cloropiridina-2-amina (51 mg) y piridina (52 µl) a la mezcla de reacción, que luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CHCl<sub>3</sub>, se purificó por CC de gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH), y luego se purificó por CC de gel de sílice (hexano/AcOEt). Se agregaron EtOH (2 ml) y cloruro de hidrógeno (solución, 4 M, de AcOEt, 1 ml) al compuesto resultante, que luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se solidificó con EtOH y Et<sub>2</sub>O a fin de obtener N-(5-cloropiridin-2-il)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5,6,8,9-tetrahydrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida, clorhidrato (26,6 mg).

#### Ejemplo 32.

Se agregaron 2-butanona (5 ml) y ácido p-toluensulfónico, monohidrato (43 mg), a N-(5-cloropiridin-2-il)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5,6,8,9-tetrahydrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida (104 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida. Se agregó 2-butanona (10 ml) al residuo, y a esta mezcla se agregó H<sub>2</sub>O (1 ml) a 60°C, seguido de agitación. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. A continuación, el sólido precipitado se recogió por medio de la filtración y se secó a presión reducida a fin de obtener N-(5-cloropiridin-2-il)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5,6,8,9-tetrahydrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida p-toluensulfonato (64 mg).

Ejemplo 33.

Se agregaron 2-butanona (5,0 ml) y ácido benceno sulfónico (41 mg) a N-(5-cloropiridin-2-il)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida (108 mg), seguido de agitación a 60°C durante 30 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida. Se agregó 2-butanona (5 ml) al residuo, que luego se agitó a 60°C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 día. El sólido precipitado se recogió por medio de la filtración y se secó a presión reducida a fin de obtener N-(5-cloropiridin-2-il)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida, bencenosulfonato (104 mg).

Ejemplo 69.

Se agregaron (2S)-2-metilpiperidina (83 mg) y DIPEA (71 mg) a una mezcla de 4-(piridazin-3-ilcarbamoil)-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridin-2-il trifluormetanosulfonato (70 mg) y NMP (1 ml), que luego se agitó en un reactor de microondas a 180°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, y se le agregó H<sub>2</sub>O, seguido de separación de líquido. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de la CC de gel de sílice (hexano/AcOEt). El compuesto resultante se suspendió en EtOH (5 ml), a lo que se agregó luego cloruro de hidrógeno (solución, 4 M, de AcOEt, 1 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos, y la concentración a presión reducida. Se agregó Et<sub>2</sub>O al residuo, y el material insoluble se recogió por medio de la filtración y se secó a presión reducida a fin de obtener 2-[(2S)-2-metilpiperidin-1-il]-N-(piridazin-3-il)-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida, clorhidrato (22 mg).

Los Compuestos de los Ejemplos de preparación y los Ejemplos que se

exponen en las Tablas a continuación se prepararon de la misma manera que en los Ejemplos de preparación o los Ejemplos descriptos con anterioridad.

Tabla 4.

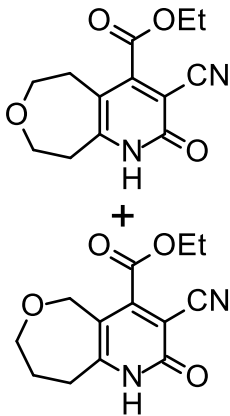
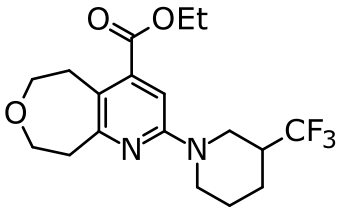
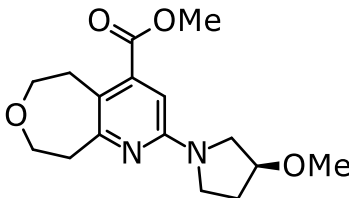
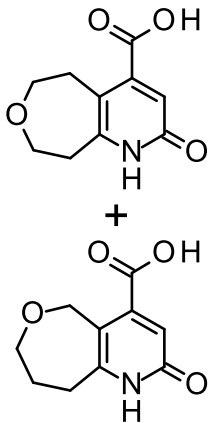
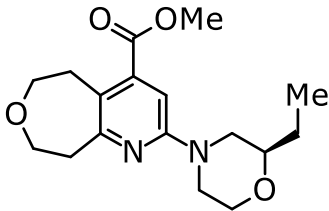
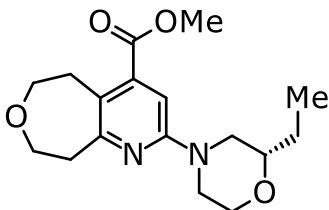
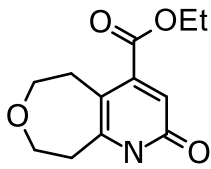
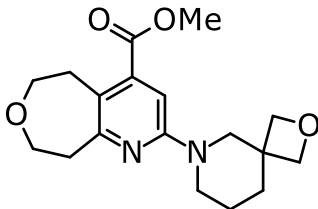
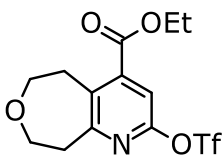
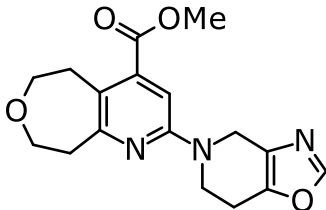
| Nro.<br>/Inf | Str                                                                                 | Nro.<br>/Inf  | Str                                                                                   |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Pr1          |    | Pr5           |    |
|              |                                                                                     | Pr5-1<br>/CHR |    |
| Pr2          |  | Pr5-2<br>/CHR |  |
|              |                                                                                     | Pr5-3<br>/CHR |  |
| Pr3          |  | Pr5-4         |  |
| Pr4          |  | Pr5-5         |  |



Tabla 5.

| Nro.<br>/Inf  | Str | Nro.<br>/Inf  | Str |
|---------------|-----|---------------|-----|
| Pr5-6<br>/CHR |     | Pr6           |     |
| Pr5-7<br>/CHR |     | Pr6-1<br>/CHR |     |
| Pr5-8<br>/CHR |     | Pr6-2<br>/CHR |     |
| Pr5-9         |     | Pr6-3         |     |
| Pr5-10        |     | Pr7           |     |

Tabla 6.

| Nro.<br>/Inf  | Str | Nro.<br>/Inf  | Str |
|---------------|-----|---------------|-----|
| Pr7-1         |     | Pr8-5         |     |
| Pr8           |     | Pr8-6         |     |
| Pr8-1<br>/CHR |     | Pr8-7         |     |
| Pr8-2<br>/CHR |     | Pr8-8<br>/CHR |     |
| Pr8-3         |     | Pr8-9<br>/CHR |     |
| Pr8-4         |     | Pr8-10        |     |

Tabla 7.

| Nro.<br>/Inf   | Str | Nro.<br>/Inf   | Str |
|----------------|-----|----------------|-----|
| Pr8-11<br>/CHR |     | Pr8-16<br>/CHR |     |
| Pr8-12         |     | Pr9            |     |
| Pr8-13<br>/CHR |     | Pr10           |     |
| Pr8-14<br>/CHR |     | Pr11           |     |
| Pr8-15         |     | Pr12           |     |

Tabla 8.

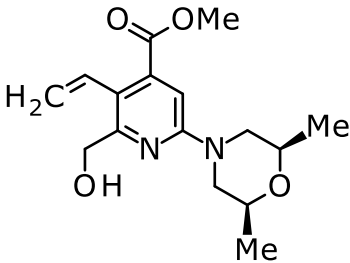
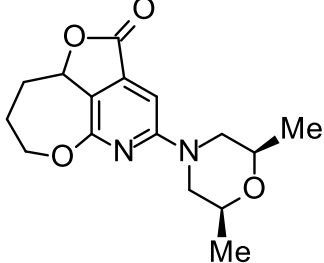
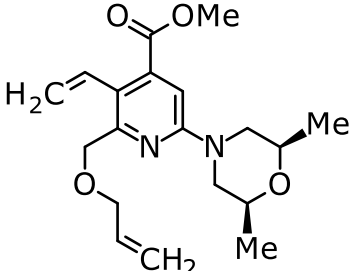
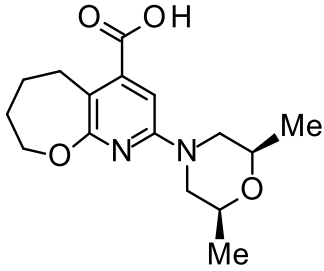
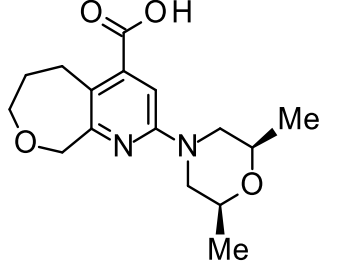
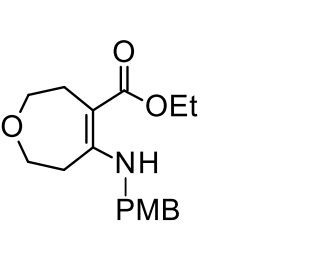
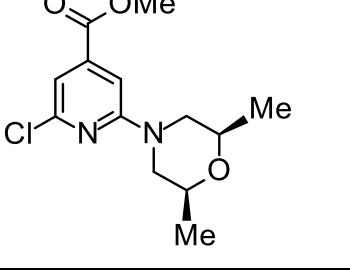
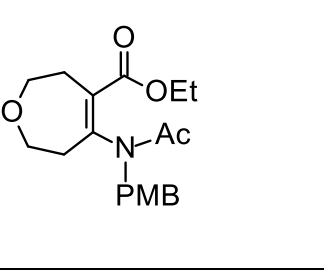
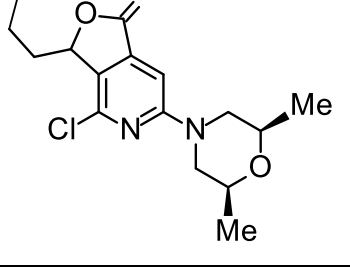
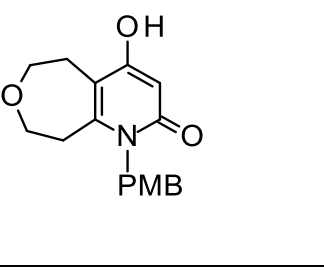
| Nro.<br>/Inf | Str                                                                                 | Nro.<br>/Inf | Str                                                                                   |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Pr13         |    | Pr18         |    |
| Pr14         |    | Pr19         |    |
| Pr15         |  | Pr20         |  |
| Pr16         |  | Pr21         |  |
| Pr17         |  | Pr22         |  |

Tabla 9.

| Nro.<br>/Inf   | Str | Nro.<br>/Inf | Str |
|----------------|-----|--------------|-----|
| Pr23<br>/CHR   |     | Pr27         |     |
| Pr23-1<br>/CHR |     | Pr28         |     |
| Pr24           |     | Pr29<br>/HCl |     |
| Pr25           |     | Pr30         |     |
| Pr26           |     | Pr31         |     |

Tabla 10.

| Nro.<br>/Inf | Str | Nro.<br>/Inf          | Str |
|--------------|-----|-----------------------|-----|
| Pr<br>31-1   |     | Pr<br>34-1            |     |
| Pr32         |     | Pr<br>34-2            |     |
| Pr<br>32-1   |     | Pr<br>34-3            |     |
| Pr<br>32-2   |     | Pr<br>34-4            |     |
| Pr33         |     | Pr<br>34-5            |     |
| Pr34         |     | Pr35<br>/HCl<br>CHR   |     |
|              |     | Pr35-1<br>/HCl<br>CHR |     |

Tabla 11.

| Nro.<br>/Inf        | Str | Nro.<br>/Inf        | Str |
|---------------------|-----|---------------------|-----|
| Ej. 1<br>/FM<br>CHR |     | Ej. 6               |     |
| Ej. 2<br>/HCl       |     | Ej. 7<br>/FM<br>CHR |     |
| Ej. 3<br>/HCl       |     | Ej. 8<br>/FM        |     |
| Ej. 4               |     | Ej. 9<br>/HCl       |     |
| Ej. 5               |     | Ej. 10              |     |

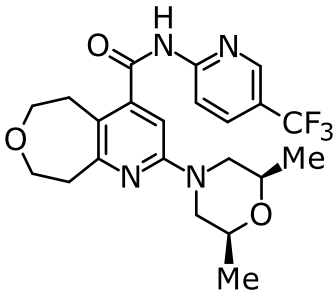
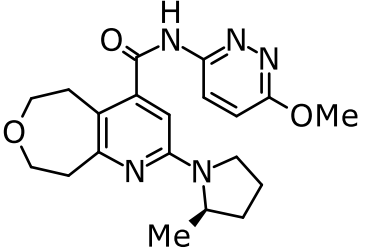
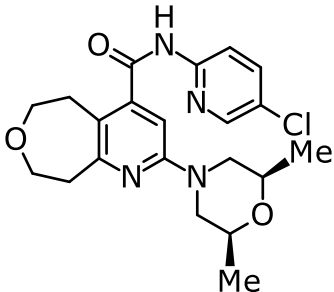
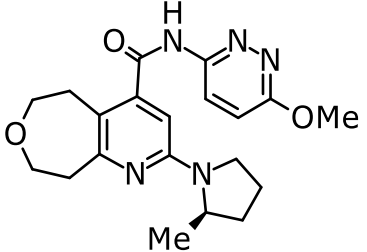
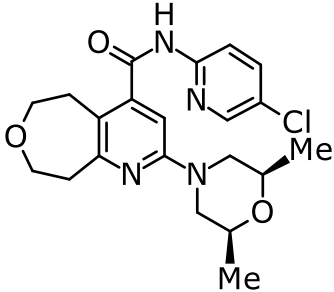
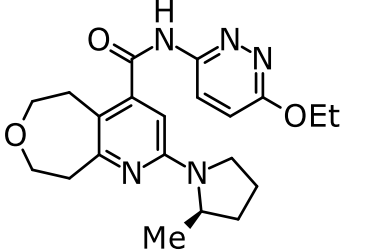
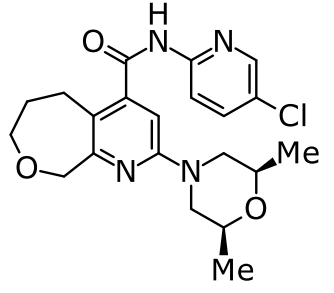
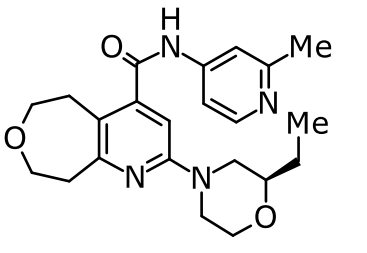
Tabla 12.

| Nro.<br>/Inf | Str | Nro.<br>/Inf      | Str |
|--------------|-----|-------------------|-----|
| Ej.<br>11    |     | Ej.<br>16         |     |
| Ej.<br>12    |     | Ej.<br>17<br>/HCl |     |
| Ej.<br>13    |     | Ej.<br>18<br>/HCl |     |
| Ej.<br>14    |     | Ej.<br>19<br>/FM  |     |
| Ej.<br>15    |     | Ej.<br>20         |     |

Tabla 13.

| Nro.<br>/Inf | Str | Nro.<br>/Inf | Str |
|--------------|-----|--------------|-----|
| Ej.<br>21    |     | Ej.<br>26    |     |
| Ej.<br>22    |     | Ej.<br>27    |     |
| Ej.<br>23    |     | Ej.<br>28    |     |
| Ej.<br>24    |     | Ej.<br>29    |     |
| Ej.<br>25    |     | Ej.<br>30    |     |

Tabla 14.

| Nro.<br>/Inf      | Str                                                                                 | Nro.<br>/Inf          | Str                                                                                   |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Ej.<br>31<br>/HCl |    | Ej. 36<br>/CHR        |    |
| Ej.<br>32<br>/TS  |   | Ej. 37<br>/PA<br>CHR  |   |
| Ej.<br>33<br>/BS  |  | Ej. 38<br>/CHR        |  |
| Ej.<br>34         |  | Ej. 39<br>/HCl<br>CHR |  |

|        |  |                       |  |
|--------|--|-----------------------|--|
| Ej. 35 |  | Ej. 40<br>/HCl<br>CHR |  |
|--------|--|-----------------------|--|

Tabla 15.

| Nro.<br>/Inf          | Str | Nro.<br>/Inf          | Str |
|-----------------------|-----|-----------------------|-----|
| Ej. 41<br>/CHR        |     | Ej. 46<br>/HCl<br>CHR |     |
| Ej. 42<br>/CHR        |     | Ej. 47<br>/HCl<br>CHR |     |
| Ej. 43<br>/HCl<br>CHR |     | Ej. 48<br>/HCl<br>CHR |     |
| Ej. 44<br>/HCl<br>CHR |     | Ej. 49<br>/CHR        |     |

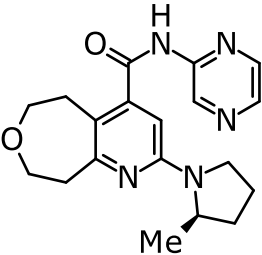
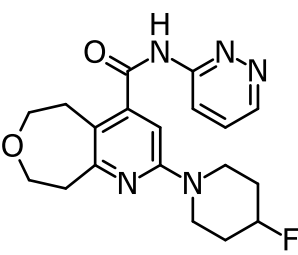
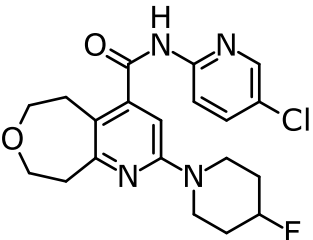
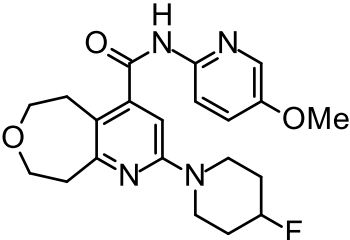
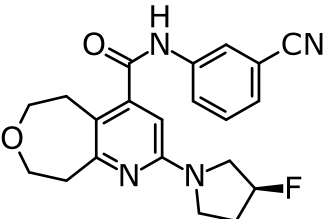
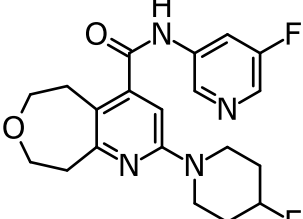
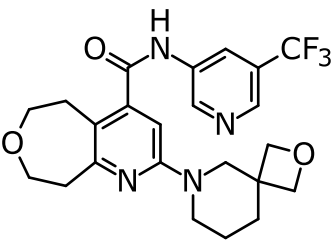
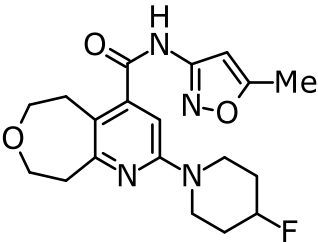
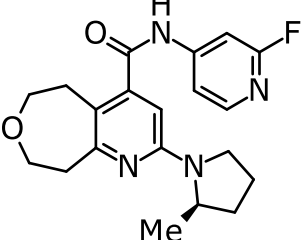
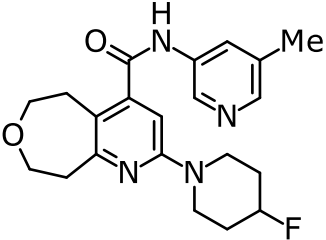
|                |                                                                                   |        |                                                                                     |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Ej. 45<br>/CHR |  | Ej. 50 |  |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|

Tabla 16.

| Nro.<br>/Inf             | Str                                                                                 | Nro.<br>/Inf      | Str                                                                                  |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Ej.<br>51                |    | Ej.<br>56<br>/HCl |    |
| Ej.<br>52<br>/CHR        |  | Ej.<br>57         |  |
| Ej.<br>53                |  | Ej.<br>58         |  |
| Ej.<br>54<br>/HCl<br>CHR |  | Ej.<br>59         |  |

|                              |  |           |  |
|------------------------------|--|-----------|--|
| Ej.<br>55<br><br>/HCl<br>CHR |  | Ej.<br>60 |  |
|------------------------------|--|-----------|--|

Tabla 17.

| Nro.<br>/Inf       | Str | Nro.<br>/Inf              | Str |
|--------------------|-----|---------------------------|-----|
| Ej. 61<br><br>/HCl |     | Ej. 66<br><br>/HCl<br>CHR |     |
| Ej. 62<br><br>/HCl |     | Ej. 67                    |     |
| Ej. 63<br><br>/CHR |     | Ej. 68<br><br>/HCl        |     |
| Ej. 64             |     | Ej. 69<br><br>/HCl<br>CHR |     |

|                |  |                       |  |
|----------------|--|-----------------------|--|
| Ej. 65<br>/HCl |  | Ej. 70<br>/HCl<br>CHR |  |
|----------------|--|-----------------------|--|

Tabla 18.

| Nro.<br>/Inf          | Str | Nro.<br>/Inf         | Str |
|-----------------------|-----|----------------------|-----|
| Ej. 71<br>/HCl<br>CHR |     | Ej. 75<br>/BS<br>CHR |     |
| Ej. 72<br>/HCl<br>CHR |     | Ej. 76<br>/BS<br>CHR |     |
| Ej. 73<br>/HCl<br>CHR |     | Ej. 77<br>/CHR       |     |
| Ej. 74<br>/HCl<br>CHR |     | Ej. 78<br>/HCl       |     |

Tabla 19.

| Nro. | Ref | Dat | Nro. | Ref | Dat |
|------|-----|-----|------|-----|-----|
|------|-----|-----|------|-----|-----|

|        |     |           |     |        |      |           |            |
|--------|-----|-----------|-----|--------|------|-----------|------------|
| Pr1    | Pr1 | ESI+      | 263 | Pr9    | Pr9  | ESI+      | 277        |
| Pr2    | Pr2 | APCI/ESI+ | 210 | Pr10   | Pr10 | ESI+      | 279        |
| Pr3    | Pr3 | ESI+      | 238 | Pr11   | Pr11 | ESI+      | 281        |
| Pr4    | Pr4 | APCI/ESI+ | 370 | Pr12   | Pr12 | ESI+      | 361        |
| Pr5    | Pr5 | ESI+      | 373 | Pr13   | Pr13 | ESI+      | 307        |
| Pr5-1  | Pr5 | ESI+      | 307 | Pr14   | Pr14 | ESI+      | 333        |
| Pr5-2  | Pr5 | ESI+      | 321 | Pr15   | Pr15 | ESI+      | 307        |
| Pr5-3  | Pr5 | ESI+      | 321 | Pr16   | Pr16 | ESI+      | 285,287    |
| Pr5-4  | Pr5 | ESI+      | 333 | Pr17   | Pr17 | ESI+      | 341        |
| Pr5-5  | Pr5 | APCI/ESI+ | 330 | Pr18   | Pr18 | ESI+      | 305        |
| Pr5-6  | Pr5 | ESI+      | 295 | Pr19   | Pr19 | APCI/ESI+ | 307        |
| Pr5-7  | Pr5 | ESI+      | 291 | Pr20   | Pr20 | ESI+      | 306        |
| Pr5-8  | Pr5 | ESI+      | 291 | Pr21   | Pr21 | ESI+      | 348        |
| Pr5-9  | Pr5 | APCI/ESI+ | 309 | Pr22   | Pr22 | APCI/ESI+ | 302        |
| Pr5-10 | Pr5 | ESI+      | 344 | Pr23   | Pr23 | ESI+      | 238[M+Na]+ |
| Pr6    | Pr6 | ESI+      | 335 | Pr23-1 | Pr23 | ESI+      | 238[M+Na]+ |
| Pr6-1  | Pr6 | ESI+      | 373 | Pr24   | Pr24 | APCI/ESI+ | 434        |
| Pr6-2  | Pr6 | ESI+      | 373 | Pr25   | Pr25 | ESI+      | 311        |
| Pr6-3  | Pr6 | ESI+      | 331 | Pr26   | Pr26 | ESI+      | 330        |
| Pr7    | Pr7 | APCI/ESI+ | 363 | Pr27   | Pr27 | ESI+      | 344        |
| Pr7-1  | Pr7 | APCI/ESI+ | 379 | Pr28   | Pr28 | ESI+      | 356        |
| Pr8    | Pr8 | ESI+      | 307 | Pr29   | Pr29 | ESI+      | 321        |
| Pr8-1  | Pr8 | ESI+      | 345 | Pr30   | Pr30 | ESI+      | 307        |
| Pr8-2  | Pr8 | ESI+      | 345 | Pr31   | Pr31 | ESI+      | 440,442    |
| Pr8-3  | Pr8 | ESI+      | 351 | Pr31-1 | Pr31 | ESI+      | 421        |
| Pr8-4  | Pr8 | ESI+      | 335 | Pr32   | Pr32 | ESI+      | 407        |
| Pr8-5  | Pr8 | ESI+      | 303 | Pr32-1 | Pr32 | ESI+      | 437        |
| Pr8-6  | Pr8 | ESI+      | 345 | Pr32-2 | Pr32 | ESI+      | 421        |
| Pr8-7  | Pr8 | ESI+      | 319 | Pr33   | Pr33 | ESI+      | 407        |
| Pr8-8  | Pr8 | ESI+      | 281 | Pr34   | Pr34 | ESI+      | 419        |
| Pr8-9  | Pr8 | ESI+      | 277 | Pr34-1 | Pr34 | ESI+      | 452,454    |
| Pr8-10 | Pr8 | ESI+      | 316 | Pr34-2 | Pr34 | ESI+      | 449        |
| Pr8-11 | Pr8 | ESI+      | 277 | Pr34-3 | Pr34 | ESI+      | 419        |
| Pr8-12 | Pr8 | ESI+      | 295 | Pr34-4 | Pr34 | ESI+      | 433        |
| Pr8-13 | Pr8 | ESI+      | 307 | Pr34-5 | Pr34 | ESI+      | 433        |
| Pr8-14 | Pr8 | ESI+      | 307 | Pr35   | Pr35 | ESI+      | 116        |
| Pr8-15 | Pr8 | ESI+      | 330 | Pr35-1 | Pr35 | ESI+      | 116        |
| Pr8-16 | Pr8 | ESI+      | 293 |        |      |           |            |

Tabla 20.

| Nro.  | Ref   | Dat  |     | Nro.   | Ref   | Dat       |     |
|-------|-------|------|-----|--------|-------|-----------|-----|
| Ej. 1 | Ej. 1 | ESI+ | 422 | Ej. 40 | Ej. 9 | ESI+      | 368 |
| Ej. 2 | Ej. 1 | ESI+ | 383 | Ej. 41 | Ej. 9 | ESI+      | 372 |
| Ej. 3 | Ej. 1 | ESI+ | 386 | Ej. 42 | Ej. 9 | ESI+      | 372 |
| Ej. 4 | Ej. 1 | ESI+ | 403 | Ej. 43 | Ej. 9 | APCI/ESI+ | 368 |

|        |        |           |         |        |        |           |          |
|--------|--------|-----------|---------|--------|--------|-----------|----------|
| Ej. 5  | Ej. 1  | ESI+      | 384     | Ej. 44 | Ej. 18 | ESI+      | 397      |
| Ej. 6  | Ej. 1  | ESI+      | 417     | Ej. 45 | Ej. 18 | ESI+      | 354      |
| Ej. 7  | Ej. 1  | ESI+      | 422     | Ej. 46 | Ej. 18 | ESI+      | 382      |
| Ej. 8  | Ej. 1  | ESI+      | 380     | Ej. 47 | Ej. 9  | ESI+      | 397      |
| Ej. 9  | Ej. 9  | ESI+      | 412     | Ej. 48 | Ej. 18 | ESI+      | 393      |
| Ej. 10 | Ej. 9  | ESI+      | 383     | Ej. 49 | Ej. 18 | ESI+      | 382      |
| Ej. 11 | Ej. 9  | ESI+      | 384     | Ej. 50 | Ej. 18 | ESI+      | 372      |
| Ej. 12 | Ej. 9  | ESI+      | 401     | Ej. 51 | Ej. 18 | ESI+      | 405, 407 |
| Ej. 13 | Ej. 9  | ESI+      | 457     | Ej. 52 | Ej. 18 | ESI+      | 381      |
| Ej. 14 | Ej. 9  | ESI+      | 389     | Ej. 53 | Ej. 18 | ESI+      | 463      |
| Ej. 15 | Ej. 9  | ESI+      | 414     | Ej. 54 | Ej. 18 | ESI+      | 371      |
| Ej. 16 | Ej. 9  | ESI+      | 428     | Ej. 55 | Ej. 18 | ESI+      | 382      |
| Ej. 17 | Ej. 9  | ESI+      | 445,447 | Ej. 56 | Ej. 18 | ESI+      | 401      |
| Ej. 18 | Ej. 18 | ESI+      | 417,419 | Ej. 57 | Ej. 18 | ESI+      | 389      |
| Ej. 19 | Ej. 18 | ESI+      | 424     | Ej. 58 | Ej. 18 | ESI+      | 375      |
| Ej. 20 | Ej. 18 | ESI+      | 401     | Ej. 59 | Ej. 18 | ESI+      | 385      |
| Ej. 21 | Ej. 18 | ESI+      | 408     | Ej. 60 | Ej. 18 | ESI+      | 440      |
| Ej. 22 | Ej. 18 | ESI+      | 423     | Ej. 61 | Ej. 18 | ESI+      | 401      |
| Ej. 23 | Ej. 18 | ESI+      | 401     | Ej. 62 | Ej. 18 | ESI+      | 386      |
| Ej. 24 | Ej. 18 | ESI+      | 401     | Ej. 63 | Ej. 18 | ESI+      | 382      |
| Ej. 25 | Ej. 18 | ESI+      | 422     | Ej. 64 | Ej. 18 | APCI/ESI+ | 401      |
| Ej. 26 | Ej. 18 | ESI+      | 387     | Ej. 65 | Ej. 18 | ESI+      | 401      |
| Ej. 27 | Ej. 18 | ESI+      | 403     | Ej. 66 | Ej. 18 | ESI+      | 397      |
| Ej. 28 | Ej. 18 | ESI+      | 439     | Ej. 67 | Ej. 18 | ESI+      | 393      |
| Ej. 29 | Ej. 18 | ESI+      | 407     | Ej. 68 | Ej. 18 | ESI+      | 393      |
| Ej. 30 | Ej. 18 | ESI+      | 442     | Ej. 69 | Ej. 69 | ESI+      | 368      |
| Ej. 31 | Ej. 18 | ESI+      | 451     | Ej. 70 | Ej. 69 | ESI+      | 368      |
| Ej. 32 | Ej. 32 | ESI+      | 417,419 | Ej. 71 | Ej. 69 | ESI+      | 368      |
| Ej. 33 | Ej. 33 | APCI/ESI+ | 417     | Ej. 72 | Ej. 69 | ESI+      | 382      |
| Ej. 34 | Ej. 1  | ESI+      | 417,419 | Ej. 73 | Ej. 69 | ESI+      | 382      |
| Ej. 35 | Ej. 1  | ESI+      | 383     | Ej. 74 | Ej. 69 | ESI+      | 382      |
| Ej. 36 | Ej. 1  | ESI+      | 384     | Ej. 75 | Ej. 69 | ESI+      | 405,407  |
| Ej. 37 | Ej. 1  | ESI+      | 384     | Ej. 76 | Ej. 69 | ESI+      | 405,407  |
| Ej. 38 | Ej. 1  | ESI+      | 398     | Ej. 77 | Ej. 69 | ESI+      | 409      |
| Ej. 39 | Ej. 1  | ESI+      | 397     | Ej. 78 | Ej. 18 | APCI/ESI+ | 372      |

Tabla 21.

| Nro.  | Dat                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ej. 1 | RMN1:1,44-1,61(2H,m),1,72-1,83(1H,m),1,92-2,05(1H,m),2,75-2,91(4H,m),3,00-3,10(2H,m),3,60-3,76(4H,m),4,17-4,24(1H,m),4,57-4,65(1H,m),6,63(1H,s),6,82(1H,s),7,74(1H,dd,J=9,0,4,8Hz),8,39(1H,d,J=8,7Hz),9,02(1H,dd,J=4,7,1,4Hz),11,5(1H,s),13,1(1H,brs)     |
| Ej. 7 | RMN1:1,46-1,59(2H,m),1,72-1,81(1H,m),1,95-2,04(1H,m),2,78-2,90(4H,m),3,03-3,10(2H,m),3,61-3,75(4H,m),4,17-4,24(1H,m),4,58-4,64(1H,m),6,63(1,6H,s),6,82(1H,s),7,74(1H,dd,J=9,0,4,8Hz),8,39(1H,d,J=9,0Hz),9,02(1H,dd,J=4,7,1,5Hz),11,5(1H,s),13,1(1,6H,brs) |

|        |                                                                                                                                                                                                                                |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ej. 9  | RMN1:1,19(12H,s),2,78-2,86(2H,m),3,11(2H,brs),3,44(4H,s),3,63-3,68(2H,m),3,68-3,74(2H,m),6,83(1H,brs),8,41-8,47(2H,m),9,41(1H,s),11,29(1H,s)                                                                                   |
| Ej. 12 | RMN1:1,15(6H,d,J=6,2Hz),2,35(2H,dd,J=12,6,10,7Hz),2,76-2,86(2H,m),3,00-3,09(2H,m),3,54-3,73(6H,m),4,11-4,20(2H,m),6,69(1H,brs),7,74-7,83(1H,m),8,15-8,24(1H,m),8,33-8,38(1H,m),11,01(1H,brs)                                   |
| Ej. 18 | RMN1:1,15(6H,d,J=6,4Hz),2,39-2,54(2H,m),2,78-2,85(2H,m),3,08-3,19(2H,m),3,55-3,68(4H,m),3,68-3,74(2H,m),4,19(2H,d,J=11,9Hz),6,87(1H,brs),7,97(1H,dd,J=8,9,2,7Hz),8,20(1H,d,J=8,9Hz),8,41(1H,d,J=2,5Hz),11,17(1H,brs)           |
| Ej. 37 | RMN1:1,17(3H,d,J=6,2Hz),1,61-1,72(1H,m),1,85-2,08(3H,m),2,75-2,86(2H,m),2,96-3,08(2H,m),3,22-3,34(1H,m),3,42-3,53(1H,m),3,56-3,76(4H,m),4,00(3H,s),4,06-4,18(1H,m),6,30(1H,s),7,29(1H,d,J=9,6Hz),8,28(1H,d,J=9,4Hz),11,3(1H,s) |
| Ej. 40 | RMN1:1,19(3H,d,J=6,2Hz),1,71-1,82(1H,m),1,96-2,21(3H,m),2,46(3H,s),2,79-2,89(2H,m),3,16-3,96(8H,m),4,40(1H,brs),7,06(1H,brs),8,37(1H,s),9,24(1H,s),11,51(1H,brs)                                                               |
| Ej. 55 | RMN1:1,19(3H,d,J=6,2Hz),1,70-1,82(1H,m),1,95-2,20(3H,m),2,45(3H,s),2,48(3H,s),2,79-2,88(2H,m),3,60-3,69(2H,m),3,69-3,80(2H,m),3,81-4,14(4H,m),4,39(1H,brs),7,01(1H,brs),9,10(1H,s),11,35(1H,brs)                               |
| Ej. 70 | RMN1:1,13-1,21(3H,m),1,40-1,54(1H,m),1,54-1,82(5H,m),2,86(2H,brs),3,28(2H,brs),3,60-3,70(2H,m),3,70-3,78(2H,m),4,12(1H,brs),7,13(1H,brs),8,41-8,51(2H,m),9,41(1H,brs),11,45(1H,brs)                                            |

Tabla 22.

| Nro.   | Dat                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ej. 76 | RMN1:1,48-1,64(1H,m),1,70-2,01(3H,m),2,73-2,87(2H,m),3,03-3,20(2H,m),3,35-3,47(1H,m),3,52-3,81(6H,m),3,90(1H,brs),4,70-4,89(1H,m),6,93(1H,brs),7,25-7,35(3H,m),7,55-7,62(2H,m),7,97(1H,dd,J=8,8,2,6Hz),8,20(1H,d,J=8,7Hz),8,42(1H,d,J=2,5Hz),11,21(1H,s) |
| Ej. 78 | RMN1:1,65-1,81(2H,m),1,85-2,04(2H,m),2,79-2,91(2H,m),3,07-3,21(2H,m),3,26-4,10(8H,m),4,79-5,02(1H,m),6,99(1H,s),7,77(1H,dd,J=9,0,4,7Hz),8,40(1H,d,J=9,1Hz),9,04(1H,d,J=4,7Hz),11,64(1H,s)                                                                |

## Aplicabilidad industrial.

- 5 Un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales tiene una actividad moduladora alostérica positiva (actividad PAM) sobre un receptor de acetilcolina nicotínico  $\alpha 7$  (receptor  $\alpha 7$  nACh), y puede esperarse que sea útil como un agente para la prevención o el tratamiento de demencia, deterioro cognitivo, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, CIAS, síntomas negativos de
- 10 esquizofrenia, enfermedades inflamatorias o dolor.