

## **DERIVADOS DE ESPIROCROMANO**

### **CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención está relacionada con compuestos de espirocromano farmacológicamente activos, o sales, metabolitos biológicamente activos, profármacos, racematos, enantiómeros, diastereómeros, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables de éstos, así como con composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso como moduladores de la actividad del receptor nicotínico de acetilcolina  $\alpha 7$  en un sujeto mamífero.

### **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

La acetilcolina (ACh) ejerce sus funciones como neurotransmisor en el sistema nervioso central (SNC) de los mamíferos al unirse a los receptores colinérgicos. El SNC de los mamíferos contiene dos tipos predominantes de receptores de ACh: muscarínicos (mAChR) y nicotínicos (nAChR), en función de la actividad agonista de la muscarina y la nicotina, respectivamente. Los receptores nicotínicos de acetilcolina son canales iónicos activados por ligandos que comprenden cinco subunidades (Purves et al., Neuroscience, 4<sup>a</sup> edición (2008), 122-126). Las subunidades de los receptores nicotínicos pertenecen a una familia multigénica y han sido divididas en dos grupos en función de sus secuencias de aminoácidos: las que contienen subunidades alfa y las que contienen subunidades beta. Los conjuntos pentaméricos de diversas combinaciones de subunidades dan como resultado una gran cantidad de subtipos de receptores con sendas propiedades farmacológicas. El ensamblaje de los subtipos más ampliamente expresados abarca los nAChR del tipo muscular ( $(\alpha 1)_2\beta 1\delta\epsilon$ ), el tipo ganglionar ( $(\alpha 3)_2(\beta 4)_3$ ) y el tipo del SNC ( $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$  o  $(\alpha 7)_5$ ) (Le Novère, N., et al., Journal of Molecular Evolution, 40 (1995), 155-

172). Se ha demostrado que las subunidades  $\alpha 7$  forman receptores funcionales cuando se expresan solas, por lo cual se supone que forman receptores pentaméricos homooligoméricos.

La activación del canal iónico del nAChR está controlada principalmente por la unión de ligandos a los sitios de unión agonistas convencionales, pero también está regulada por moduladores alostéricos negativos o positivos (NAM o PAM). El modelo del estado de transición alostérica del nAChR comprende al menos un estado de reposo, un estado activado y un estado de canal cerrado “insensibilizado”, en un proceso mediante el cual los receptores se tornan insensibles a los agonistas. Diversos ligandos del nAChR pueden estabilizar el estado conformacional del receptor al que se unen de manera preferencial. Por ejemplo, los agonistas ACh y (-)-nicotina estabilizan los estados activos y desensibilizados, respectivamente. Los cambios en la actividad de los receptores nicotínicos han sido asociados a diversas enfermedades. Se ha propuesto que los cambios en la actividad de los receptores nicotínicos median en los déficits cognitivos observados en enfermedades como la enfermedad de Alzheimer o la esquizofrenia. Los efectos de la nicotina del tabaco también están mediados por los receptores nicotínicos, y debido a que el efecto de la nicotina consiste en estabilizar los receptores en un estado insensibilizado, una mayor actividad de los receptores nicotínicos puede disminuir el deseo de fumar.

Sin embargo, el tratamiento con agonistas de receptores nicotínicos, que actúan en el mismo sitio que la ACh, es problemático debido a que la ACh no solamente activa el receptor, sino que también bloquea su actividad a través de procesos que abarcan desensibilización y bloqueo no competitivo. Además, la activación prolongada parece inducir una inactivación duradera. Por ende, puede

esperarse que los agonistas de ACh pierdan efectividad en una administración crónica.

Si bien el nAChR  $\alpha 7$  se caracteriza por su cinética de activación rápida y su permeabilidad alta al  $\text{Ca}^{2+}$  en comparación con otros subtipos (Delbono et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 280 (1997), 428-438), también experimenta una desensibilización rápida al exponerse a agonistas en el sitio ortostérico (Castro et al., Neurosci. Lett., 164 (1993), 137-140; Couturier et al., Neuron, 5 (1990), 847-856). A pesar de que se han desarrollado diversos agonistas con selectividad por  $\alpha 7$  y parciales en los últimos años, su eficacia clínica ha resultado subóptima debido al bloqueo del receptor posterior a la activación (desensibilización). Este problema puede superarse con un tratamiento con PAM, con lo cual puede mejorarse la activación del nAChR  $\alpha 7$  mediada por agonistas endógenos. La modulación positiva del nAChR  $\alpha 7$  ha dado como resultado beneficios cognitivos en diversos modelos preclínicos (Thomsen et al., Curr Pharm. Des., 16 (2010), 323-343; Lendvai et al., Brain Res. Bull., 93 (2013), 86-96).

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para tratar enfermedades y afecciones mediadas o asociadas a la modulación alostérica positiva del nAChR  $\alpha 7$ , incluyendo, entre otros, trastornos psicóticos, por ejemplo, esquizofrenia (Deutsch, S. I., et al., Schizophr. Res., 148 (2013), 138-144), trastorno esquizofreniforme (Rowe, A. R., et al., J. Psychopharmacol., 29 (2015), 197-211), trastorno esquizoafectivo (Martin, L. F., et al., Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet., 144B (2007), 611-614), trastorno de delirio (Carson, R., et al., Neuromolecular Med., 10 (2008), 377-384), trastorno psicótico breve, trastornos psicóticos debidos a condiciones médicas generales,

trastornos psicóticos inducidos por sustancias y trastornos psicóticos no especificados, deterioro cognitivo, incluyendo, entre otros, deterioro de las funciones cognitivas o deterioro cognitivo como resultado de un accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer (Lewis, A. S., et al., *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.*, 75 (2017), 45-53), enfermedad de Huntington (Foucault-Fruchard, L., et al., *Neural Regen. Res.*, 13 (2018), 737-741), enfermedad de Pick (Fehér, A., et al., *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 28 (2009), 56-62), demencia asociada al VIH (Capó-Vélez, C. M., et al., *Sci. Rep.*, 8 (2018), 1829), demencia frontotemporal (Minami, S. S., et al., *Biochem. Pharmacol.*, 97 (2015), 454-462), demencia con cuerpos de Lewy (Perry, E. K., et al., *Neuroscience*, 64 (1995), 385-395), demencia vascular (Putignano, S., et al., *Clin. Interv. Aging.*, 7 (2012), 113-118), enfermedades cerebrovasculares (Si, M. L., y Lee, T. J. F., *Circ. Res.*, 91 (2002), 62-69) y otros estados de demencia, demencia asociada a otros trastornos degenerativos (por ejemplo, esclerosis lateral amiotrófica (Kawamata et al., *Ther. Adv. Chronic. Dis.*, 2 (2011), 197-208)), otras afecciones agudas o subagudas que pueden causar deterioro cognitivo, incluyendo, entre otras, delirio (Sfera, A., et al., *Front. Med.*, 2 (2015), 56), lesiones cerebrales traumáticas (Shin, S. S., et al., *Neural Regen. Res.*, 10 (2015), 1552-1554), demencia senil (Whitehouse, P. J., et al., *Science*, 215 (1982), 1237-1239), deterioro cognitivo leve (Ikonomic, M. D., et al., *Arch. Neurol.*, 66 (2009), 646 -651), síndrome de Down (Deutsch, S. I., et al., *Clin. Neuropharmacol.*, 26 (2003), 277-283), depresión y déficits cognitivos relacionados con otras enfermedades, trastornos discinéticos (Parameswaran, N., et al., *Soc. Neurosci. Abstr.* (2007)), incluyendo, entre otros, enfermedad de Parkinson (Quik, M., et al., *Biochem. Pharmacol.*, 97 (2015), 399-407),

parkinsonismo inducido por neurolépticos y discinesia tardía (Terry, A. V., y Gearhart, D. A., *Eur. J. Pharmacol.*, 571 (2007), 29-32), depresión y trastornos en el estado de ánimo, incluyendo, entre otros, trastornos o episodios depresivos (Philip, N. S., et al., *Psychopharmacology*, 212 (2010), 1-12), trastornos bipolares (Leonard, S., y Freedman, R., *Biol. Psychiatry.*, 60 (2006), 115-122), trastornos ciclotímicos (Ancín, I., et al., *J. Affect. Disord.*, 133 (2011), 340-345) y trastornos bipolares no especificados, otros trastornos en el estado de ánimo (Shytle, R. D., et al., *Depression and Anxiety*, 16 (2002), 89-92), trastornos en el estado de ánimo inducidos por sustancias, trastornos en el estado de ánimo no especificados, trastornos de ansiedad (Picciotto, M. R., et al., *Neuropharmacology*, 96 (2015), 235-243), trastornos de pánico, ataques de pánico (Zvolensky, M. J., et al., *Clin. Psychol. Rev.*, 25 (2005), 761-789), trastorno obsesivo compulsivo (Tizabi, Y., et al., *Biol. Psychiatry*, 51 (2002), 164-171), trastorno de estrés postraumático (Sun, R., et al., *Neuroscience*, 344 (2017), 243-254), trastorno de estrés agudo (Mineur, Y. S., et al., *Neuropsychopharmacology*, 41 (2015), 1579-1587), trastorno de ansiedad generalizada (Cocores, J. A., *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry*, 10 (2008), 253-254), trastornos de ansiedad debidos a condiciones médicas generales, trastornos de ansiedad inducidos por sustancias, fobias y trastornos de ansiedad no especificados, trastornos relacionados con sustancias, por ejemplo, trastornos causados por el uso de sustancias o inducidos por sustancias, tales como, sin limitaciones, alcohol (de Fiebre, N. C., y de Fiebre, C. M., *Alcohol*, 31 (2003), 149-153; Diaper, A. M., et al., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 77 (2014), 302-314), nicotina (Leslie, F. M., et al., *Mol. Pharmacol.*, 83 (2013), 753-758), anfetaminas (Pubill, D., et al., *Pharmaceuticals*, 4 (2011), 822-847),

fenciclidina (Thomsen, M. S., et al., *Neuropharmacology*, 56 (2009), 1001-1009), opiáceos (Zhang, W., *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 8 (2015), 1871-1879), cannabis (Solinas, M., et al., *J. Neurosci.*, 27 (2007), 5615-5620), cocaína (Francis, M. M., et al., *Mol. Pharmacol.*, 60 (2001), 71-79), cafeína, alucinógenos, inhalables, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos o sustancias múltiples u otras, trastornos en el sueño (McNamara, J. P., et al., *Psychol. Health. Med.*, 19 (2014), 410-419), incluyendo, sin limitaciones, narcolepsia (Krahn et al., *J. Clin. Sleep. Med.*, 5 (2009), 390), disomnias, hipersomnia primaria, trastornos en el sueño relacionados con la respiración, trastornos en el sueño relacionados con el ritmo circadiano, disomnias no especificadas, parasomnias, trastorno de terror nocturno, trastorno de sonambulismo, parasomnias no especificadas, trastornos en el sueño relacionados con otros trastornos mentales (incluyendo, insomnio o hipersomnia relacionada con otros trastornos mentales), trastornos en el sueño debidos a condiciones médicas generales y trastornos en el sueño inducidos por sustancias, trastornos metabólicos o en la alimentación (Somm, E., *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 62 (2014), 62:87-101), incluyendo, entre otros, anorexia nerviosa (Cuesto, G., et al., *J. Neurogenet.*, 31 (2017), 266-287), bulimia nerviosa, obesidad (Lakhan, S. E., y Kirchgessner, A., *J. Transl. Med.*, 9 (2011), 129-139), trastorno de alimentación compulsiva, trastorno de alimentación excesiva y trastornos en la alimentación no especificados, diabetes mellitus (Marrero, M. B., et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 332 (2010), 173-180), colitis ulcerosa (Salaga et al., *JPET*, 356 (2016), 157-169), enfermedad de Crohn (Bencherif, M., et al., *Cell. Mol. Life Sci.*, 68 (2011), 931-949), síndrome del intestino irritable (Keszthelyi, D., et al., *Neurogastroenterol. Motil.*, 21 (2009), 1239-1249), trastornos del espectro autista (Deutsch et al., *Clin.*

Neuropharmacol., 33 (2010), 114-120), incluyendo, entre otros, trastorno autista, trastorno de Asperger, trastorno de Rett, trastorno desintegrativo infantil y trastornos generalizados del desarrollo no especificados, trastorno de déficit de atención con hiperactividad (Wilens, T. E., y Decker, M. W., Biochem. Pharmacol., 74 (2007), 1212-1223), trastornos de comportamiento perturbado, trastorno de oposición desafiante, trastornos de comportamiento disruptivo no especificados, trastornos de tics, incluyendo, sin limitaciones, trastorno de Tourette (Gotti, C., y Clementi, F., Prog. Neurobiol., 74 (2004), 363-396), trastornos en la personalidad (Kamens, H. M., et al., Behav. Genet., 46 (2016), 693-704), disfunciones sexuales, por ejemplo, trastornos en el deseo sexual, trastornos en la excitación sexual, trastornos orgásmicos, trastornos de dolor sexual, disfunciones sexuales no especificadas, parafilias, trastornos de identidad de género, infertilidad (Bray, C., et al., Biol. Reprod., 73 (2005), 807-814), síndrome premenstrual (Gündisch, D., y Eibl, C., Expert. Opin. Ther. Pat., 21 (2011), 1867-1896) o trastornos sexuales no especificados, trastornos en el sistema respiratorio, por ejemplo, tos (Canning, B. J., Am. J. Respir. Crit. Care Med., 195 (2017), A4498), asma (Santana, F. P. R., et al., Eur. Respir. J., 48 (2016), PA5066), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Maouche, K., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 110 (2013), 4099-4104) o inflamación pulmonar (Enioutina, E. Y., et al., PLoS One, 10 (2015), e0121128), trastornos en el sistema cardiovascular, por ejemplo, insuficiencia cardíaca (Mai, X. K., et al., J. Immunol., 200 (2018), 108.11), arritmia cardíaca (Mazloom, R., et al., PLoS One, 8 (2013), e82251) o hipertensión (Chen, J. K., et al., BMC Cardiovasc. Disord., 12 (2012), 38).

Los compuestos de la invención también son útiles para tratar inflamación, dolor inflamatorio o neuropático (Alsharari, S. D., et al., *Biochem. Pharmacol.*, 86 (2013), 1201-1207), artritis reumática (van Maanen, M. A., et al., *Arthritis & Rheumatism*, 60 (2009), 1272-1281), osteoartritis (Lee, S. E., *Neurosci. Lett.*, 548 (2013), 291-295), alergia (Yamamoto, T., et al., *PLoS One*, 9 (2014), e85888), sarcoidosis (Nicotine Treatment for Pulmonary Sarcoidosis: A Clinical Trial Pilot Study, Elliott Crouser MD, Investigador Principal, Universidad Estatal de Ohio, identificador ClinicalTrials.gov NCT02265874), psoriasis (Westman, M., et al., *Scand. J. Immunol.*, 70 (2009), 136-140), ataxia (Taslim. N., et al., *Behav. Brain. Res.*, 217 (2011), 282-292), distonía (Zimmerman, C. N., et al., *Front. Syst. Neurosci.*, 11 (2017), 43), lupus eritematoso sistémico (Fairley, A. S., y Mathis, K. W., *Physiol. Rep.*, 5 (2017), e13213), manía (Janowsky, D. S., et al., *Lancet*, 2 (1972), 632-635), síndrome de piernas inquietas (Buchfuhrer, M. J., *Neurotherapeutics*, 9 (2012), 776-790), parálisis supranuclear progresiva (Warren, N. M., et al., *Brain*, 128 (2005), 239-245), epilepsia (Bertrand, D., *Epilepsy. Curr.*, 2 (2002), 191-193), mioclonía (Leppik, I. E., *Epilepsy*, 44 (2003), 2-6), migraña (Liu, Q., et al., *J. Pain. Res.*, 11 (2018), 1129-1140), amnesia (Bali, Zs. K., et al., *Front Cell Neurosci.*, 11 (2017), 271), síndrome de fatiga crónica (Shan, Z. Y., et al., *J. Magn. Reson. Imaging*, 44 (2016), 1301-1311), cataplejía (Ebben, M. R., y Krieger, A. C., *J. Clin. Sleep Med.*, 8 (2012), 195-196), isquemia cerebral (Han, Z., et al., *J. Neurochem*, 131 (2014), 498-508), esclerosis múltiple (Di Bari, M., et al., *Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.*, 17 (2017), 109-115), encefalomielitis (Hao, J., et al., *Exp. Neurol.*, 227 (2011), 110-119), jetlag (Shi, M., et al., *eLife*, 3 (2014), e01473), angiopatía amiloide cerebral (Clifford, P. M., et al., *Brain Res.*, 1234 (2008), 158-171), sepsis (Ren, C., et al., *Int. J. Biol. Sci.*,

14 (2018), 748-759) o cualquier tipo de enfermedad o trastorno relacionado con la modulación alostérica positiva del nAChR  $\alpha 7$ .

Además, estos compuestos pueden combinarse con otros agentes terapéuticos, incluyendo, sin limitaciones, inhibidores de acetilcolinesterasa (tales como galantamina, rivastigmina, donepezil, tacrina, fenserina, ladostigil o ABT-089), agonistas o antagonistas del receptor de NMDA (tales como memantina, neramexano, EVT101 o AZD4282), anticuerpos anti-amiloides, incluyendo anticuerpos anti-amiloides monoclonales humanizados (tales como bapineuzumab, ACCOO1, CAD 106, AZD3102 o H12A11V1), inhibidores o moduladores de beta-secretasa (tales como verubecestat o AZD3293) o gamma-secretasa (tales como LY450139 o TAK 070), inhibidores de la fosforilación de tau, moduladores de la conformación de apoE4, inhibidores de p25/CDK5, antagonistas del receptor NK1/NK3, inhibidores de COX-2 (tales como celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, 406381 o 644784), inhibidores de LRRK2, inhibidores de HMG-CoA reductasa, NSAID (tales como ibuprofeno), vitamina E, inhibidores del transporte de glicina, antagonistas de los sitios de glicina (tales como lacosamida), agonistas de LXR  $\beta$ , moduladores del receptor de andrógenos, bloqueadores de la formación de oligómeros  $\beta$ , antagonistas de NR2B, compuestos antiinflamatorios (tales como (R)-flurbiprofeno, nitroflurbiprofeno, ND-1251, VP-025, HT-0712 o EHT-202), agonistas de PPAR gamma (tales como pioglitazona o rosiglitazona), antagonistas o agonistas inversos del receptor CB-1 (tales como AVE1625), agonistas de CB-2 (tales como 842166 o SAB378), antagonistas de VR-1 (tales como AMG517, 705498, 782443, PAC20030, VI 14380 o A425619), antagonistas del receptor de bradiquinina B1 (tales como SSR240612 o NVPSAA164), bloqueadores o antagonistas de canales de sodio

(tales como VX409 o SPI860), inhibidores de NOS (tales como SD6010 o 274150), antibióticos, secretágonos de hormonas de crecimiento (tales como ibutamoreno, mesilato de ibutamoreno o capromorelina), activadores de canales de potasio, agonistas o moduladores de AMPA (tales como CX-717, LY 451395, LY404187 o S-18986), inhibidores de GSK3 (tales como AZD1080, SAR502250 o CEP16805), agonistas neuronales nicotínicos, ligandos de MARK, agonistas o PAM de mAChR M<sub>1</sub> o M<sub>4</sub>, antagonistas, NAM o PAM de mGluR2, antagonistas de mGluR5 (tales como AZD9272), agonistas alfa-adrenérgicos, ligandos de ADAM-10, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, ciclopirrolonas, imidazopiridinas, pirazolopirimidinas, tranquilizantes menores, agonistas o antagonistas de melatonina, agentes melatonérgicos, antagonistas o agonistas de orexina, agonistas o antagonistas de prokineticina, antagonistas de canales de calcio tipo T, benzodiazepinas de triazolopiridinas, barbitúricos, antagonistas de 5-HT<sub>1A</sub> (tales como lecozotan), antagonistas de 5-HT<sub>2</sub>, agonistas de 5-HT<sub>4</sub> (tales como PRX-03140), antagonistas de 5-HT<sub>6</sub> (tales como GSK 742467, SGS-518, FK-962, SL-65.0155, SRA-333 o xaliprodeno), antagonistas o agonistas inversos de receptores de histamina H<sub>3</sub> (tales como S38093, aBT-834, ABT 829, GSK 189254 o CEP16795), inhibidores de PDE<sub>4</sub> (tales como HT0712), inhibidores de PDE<sub>9</sub> (tales como BI40936), inhibidores de PDE<sub>10</sub>, inhibidores de HDAC, antagonistas de KCNQ, agonistas inversos de GABA<sub>A</sub>, potenciadores de la señalización de GABA, agonistas de GABA, NAM o PAM de la subunidad alfa5 del receptor GABA<sub>A</sub>, antipsicóticos, inhibidores de MAO-B, inhibidores del transporte de dopamina, inhibidores del transporte de noradrenalina, agonistas o agonistas parciales D<sub>2</sub>, anticolinérgicos (tales como biperideno), inhibidores de COMT (tales como entacapona), antagonistas del receptor de adenosina A2a,

agonistas colinérgicos, agentes neurolépticos como los compuestos de fenotiazina, tioxanteno (tales como cloroprotixeno o tiotixeno), dibenzazepina heterocíclica (tales como clozapina), butirofenona (tales como haloperidol), difenilbutilpiperidina (tales como pimozida) o indolona (tales como molindolona), loxapina, sulpirida, risperidona, levodopa, bloqueadores de canales de calcio (tales como ziconotida o NMED160), inhibidores de MMP, agentes trombolíticos, analgésicos opiáceos (tales como codeína, fentanilo, hidromorfona, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, oxicodona, oximorfona, pentazocina o propoxifeno), pramipexol, ropinirol, factor inhibidor de neutrófilos, SSRI, SSNRI, fármacos antidepresivos tricíclicos, moduladores de norepinefrina, litio, valproato, gabapentina, pregabalina rizatriptán, zolmitriptán, naratriptán, sumatriptán y otros fármacos que afectan receptores o enzimas que incrementan la eficacia, seguridad o la comodidad o disminuyen los efectos secundarios o la toxicidad indeseable de los compuestos de la presente invención.

Los moduladores alostéricos positivos conocidos del receptor nicotínico de acetilcolina  $\alpha 7$  abarcan derivados de tiazol 2-anilina-4-arilo (WO 2007/031440 A2, JANSSEN PHARMACEUTICA NV), derivados de amida (WO 2009/100294 A2, ABBOT LAB.), 1,2,4-triazoles trisustituídos (WO 2009/115547 A1, JANSSEN PHARMACEUTICA NV), derivados de indol (WO 2009/127678 A1, GLAXO GROUP LTD. y WO 2009/127679 A1, GLAXO GROUP LTD.), derivados de aril amida sustituidos con tetrazol (WO 2009/043780 A1, HOFFMANN LA ROCHE), derivados de ciclopropi arilo amida (WO 2009/043784 A1, HOFFMANN LA ROCHE), pirazoles trisustituídos (WO 2009/135944 A1, JANSSEN PHARMACEUTICA NV), derivados de pirrol (WO 2014/141091 A1, LUPIN LTD.), derivados de ciclopropilbenceno (WO 2017/165256 A1, MERCK SHARP &

DOHME CORP.) y derivados de heteroarilo bicíclicos sustituidos (WO 2018/085171 A1, MERCK SHARP & DOHME CORP.).

La presente invención está relacionada con una nueva clase de compuestos que ejercen una modulación alostérica positiva del receptor nicotínico de acetilcolina  $\alpha 7$ .

### **DESCRIPCIÓN BREVE DE LOS DIBUJOS**

En los dibujos adjuntos se ilustra un ejemplo de una forma de realización de la invención, donde los números de referencia idénticos representan elementos idénticos o similares.

En la figura 1 se ilustran los resultados de un estudio de reconocimiento de sitio con un compuesto del ejemplo 1. Se representan los períodos de exploración en los brazos nuevos (N) y conocidos (O) de un laberinto en Y. Scop: escopolamina (1 mg/kg, intraperitoneal). +p<0,05; ++p<0,01; +++p<0,001.

En la figura 2 se ilustran los resultados de un estudio de reconocimiento de sitio con un compuesto del ejemplo 6. Se representan los períodos de exploración en los brazos nuevos (N) y conocidos (O) de un laberinto en Y. Scop: escopolamina (1 mg/kg, intraperitoneal). +p<0,05; ++p<0,01; +++p<0,001.

En la figura 3 se ilustran los resultados de un estudio de reconocimiento de sitio con un compuesto del ejemplo 7. Se representan los períodos de exploración en los brazos nuevos (N) y conocidos (O) de un laberinto en Y. Scop: escopolamina (1 mg/kg, intraperitoneal). +p<0,05; ++p<0,01; +++p<0,001.

En la figura 4 se ilustran los resultados de un estudio de reconocimiento de sitio con un compuesto del ejemplo 26. Se representan los períodos de exploración en los brazos nuevos (N) y conocidos (O) de un laberinto en Y. Scop: escopolamina (1 mg/kg, intraperitoneal). +p<0,05; ++p<0,01; +++p<0,001.

En la figura 5 se ilustran los resultados de un estudio de reconocimiento de sitio con un compuesto del ejemplo 41. Se representan los períodos de exploración en los brazos nuevos (N) y conocidos (O) de un laberinto en Y. Scop: escopolamina (1 mg/kg, intraperitoneal). +p<0,05; ++p<0,01; +++p<0,001.

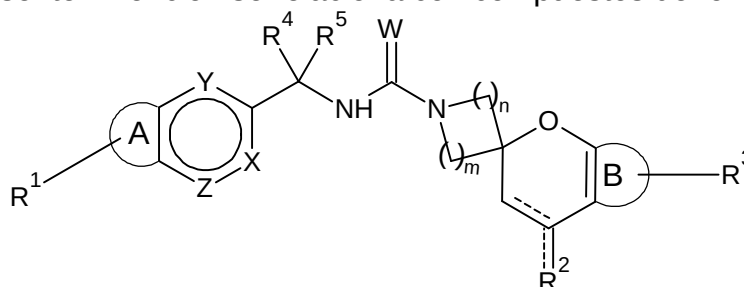
En la figura 6 se ilustran los resultados de un estudio de reconocimiento de sitio con un compuesto del ejemplo 43. Se representan los períodos de exploración en los brazos nuevos (N) y conocidos (O) de un laberinto en Y. Scop: escopolamina (1 mg/kg, intraperitoneal). +p<0,05; ++p<0,01; +++p<0,001.

En la figura 7 se ilustran los resultados de un estudio de reconocimiento de sitio con un compuesto del ejemplo 52. Se representan los períodos de exploración en los brazos nuevos (N) y conocidos (O) de un laberinto en Y. Scop: escopolamina (1 mg/kg, intraperitoneal). +p<0,05; ++p<0,01; +++p<0,001.

En la figura 8 se ilustran los resultados de un estudio de reconocimiento de sitio con un compuesto del ejemplo 61. Se representan los períodos de exploración en los brazos nuevos (N) y conocidos (O) de un laberinto en Y. Scop: escopolamina (1 mg/kg, intraperitoneal). +p<0,05; ++p<0,01; +++p<0,001.

## RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I),



(I)

donde

**A** es un heterociclo de cinco o seis miembros;

**B** es un carbociclo o heterociclo de seis miembros;

**X** es C o N;

**Y** es C o N;

**Z** es C o N;

**W** es O o S;

**R<sup>1</sup>** es H, C<sub>1-6</sub>alquilo, halógeno o haloC<sub>1-6</sub>alquilo;

**R<sup>2</sup>** es H o O;

**R<sup>3</sup>** es H, C<sub>1-6</sub>alquilo, halógeno, haloC<sub>1-6</sub>alquilo o C<sub>1-6</sub>alcoxi;

**R<sup>4</sup>** es H o C<sub>1-6</sub>alquilo;

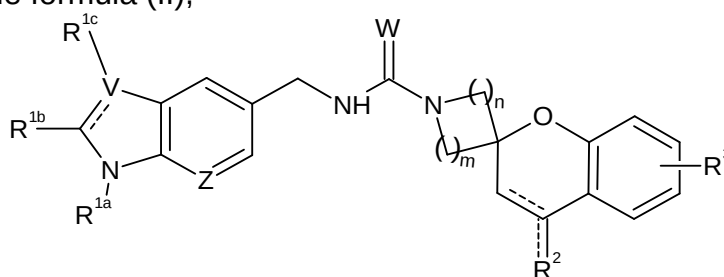
**R<sup>5</sup>** es H o C<sub>1-6</sub>alquilo;

**n y m** son en forma independiente 1 o 2;

**==** es un enlace simple o doble;

o sales farmacéuticamente aceptables, metabolitos biológicamente activos, profármacos, racematos, enantiómeros, diasterómeros, solvatos e hidratos de los mismos.

En un aspecto adicional, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (II),



(II)

donde

**V** es C o S;

**Z** es C o N;

**W** es O o S;

**R<sup>1a</sup>** es H, C<sub>1-6</sub>alquilo, o haloC<sub>1-6</sub>alquilo;

**R<sup>1b</sup>** es H, C<sub>1-6</sub>alquilo, halógeno, o haloC<sub>1-6</sub>alquilo;

**R<sup>1c</sup>** es H, C<sub>1-6</sub>alquilo, halógeno, o haloC<sub>1-6</sub>alquilo cuando V es C; o R<sup>1c</sup> se encuentra ausente cuando V es S;

**R<sup>2</sup>** es H o O;

**R<sup>3</sup>** es H, C<sub>1-6</sub>alquilo, halógeno, haloC<sub>1-6</sub>alquilo, o C<sub>1-6</sub>alcoxi;

**n y m** son en forma independiente 1 o 2;

**==** es un enlace simple o doble;

o sales farmacéuticamente aceptables, metabolitos biológicamente activos, profármacos, racematos, enantiómeros, diasterómeros, solvatos e hidratos de los mismos.

En un aspecto adicional, en la presente invención se provee un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II), según se lo definió con anterioridad, que puede usarse en el tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada a la actividad del receptor nicotínico de acetilcolina  $\alpha 7$ .

En un aspecto adicional, en la presente invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II), según se lo definió con anterioridad, en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada a la actividad del receptor nicotínico de acetilcolina  $\alpha 7$ .

En un aspecto adicional, en la presente invención se provee un método para tratar o prevenir una enfermedad asociada a la actividad del receptor nicotínico de acetilcolina  $\alpha 7$ , que comprende administrarle al mamífero que lo

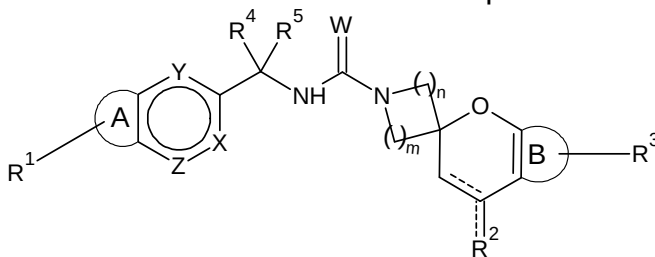
necesita una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II), según se lo definió con anterioridad.

En un aspecto adicional, los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II), según se los definió con anterioridad, pueden administrarse en combinación con otros compuestos útiles en el tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada a la actividad del receptor nicotínico de acetilcolina  $\alpha 7$ .

En un aspecto adicional, en la presente invención se provee un proceso para manufacturar compuestos de fórmula (II).

### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I),



(I)

donde:

**A** es un heterociclo de cinco o seis miembros;

**B** es un carbociclo o heterociclo de seis miembros;

**X** es C o N;

**Y** es C o N;

**Z** es C o N;

**W** es O o S;

**R<sup>1</sup>** es H, C<sub>1-6</sub>alquilo, halógeno o haloC<sub>1-6</sub>alquilo;

**R<sup>2</sup>** es H o O;

**R<sup>3</sup>** es H, C<sub>1-6</sub>alquilo, halógeno, haloC<sub>1-6</sub>alquilo o C<sub>1-6</sub>alcoxi;

**R<sup>4</sup>** es H o C<sub>1-6</sub>alquilo;

**R<sup>5</sup>** es H o C<sub>1-6</sub>alquilo;

**n y m** son en forma independiente 1 o 2;

**==** es un enlace simple o doble;

o sales farmacéuticamente aceptables, metabolitos biológicamente activos, profármacos, racematos, enantiómeros, diasterómeros, solvatos e hidratos de los mismos.

El término “heterociclo de cinco miembros”, como se lo utiliza en la presente, hace referencia a un sistema de anillos saturado, insaturado o aromático opcionalmente sustituido que tiene cinco átomos y que incorpora uno, dos, tres o cuatro heteroátomos (seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre). Los ejemplos de unidades heterocíclicas de cinco miembros incluyen, de manera no limitante, pirrolidinilo, pirrolilo, tetrahidrofurilo, dihidrofurilo, furilo, tetrahidrotiofenilo, tiofenilo, imidazolidinilo, imidazolilo, pirazolidinilo, pirazolilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiazolilo, isotiazolilo, dioxolanilo, ditiolanilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo.

El término “heterociclo de seis miembros”, como se lo utiliza en la presente, hace referencia a un sistema de anillos saturado, insaturado o aromático opcionalmente sustituido que tiene seis átomos y que incorpora uno, dos, tres o cuatro heteroátomos (seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre). Los ejemplos de heterociclos de seis miembros incluyen, de manera no limitante, piperidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, piranilo, tiopiranilo, piperazinilo, homopiperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo.

El término “carbociclo de seis miembros” como se lo utiliza en la presente, hace referencia a un sistema de anillos saturado, insaturado o aromático opcionalmente sustituido que tiene seis átomos de carbono incluyendo ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, y fenilo.

El término “halo” o “halógeno”, como se lo utiliza en la presente, por sí solo o como parte de otro grupo, hace referencia a fluoro, cloro, bromo o iodo.

El término “C<sub>1-6</sub>alquilo”, como se lo utiliza en la presente, por sí solo o como parte de otro grupo, hace referencia a un grupo hidrocarbonado saturado de cadena ramificada o lineal que tiene uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de carbono incluyendo, de manera no limitante, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, y *tert*-butilo.

El término “haloC<sub>1-6</sub>alquilo”, como se lo utiliza en la presente, hace referencia a al menos un halógeno, como se define precedentemente, unido a la porción molecular principal a través de un grupo “C<sub>1-6</sub>alquilo”, como se define precedentemente. Cuando se presentan varios halógenos, los halógenos pueden ser iguales o diferentes y los halógenos pueden unirse a diferentes átomos de carbono o varios halógenos pueden unirse al mismo átomo de carbono. Los grupos haloC<sub>1-6</sub>alquilo incluyen, de manera no limitante, difluorometilo, trifluorometilo y 2-cloroetilo.

El término “C<sub>1-6</sub>alcoxi”, como se lo utiliza en la presente, hace referencia a un grupo “C<sub>1-6</sub>alquilo”, como se define precedentemente, unido a la porción molecular principal a través de un átomo de oxígeno incluyendo, de manera no limitante, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi y *tert*-butoxi.

El término “farmacéuticamente aceptable” describe un ingrediente que es útil para preparar una composición farmacéutica, es generalmente seguro, no

tóxico y no es indeseable biológicamente o por otros motivos, e incluye aquellos aceptables para uso veterinario así como también para uso farmacéutico en humanos.

El término “sal farmacéuticamente aceptable” hace referencia a una sal de adición ácida o una sal de adición básica convencional, que preserva la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) y que puede formarse con ácidos orgánicos o inorgánicos o bases orgánicas o inorgánicas no tóxicas adecuadas. Los ejemplos de sales de adición ácida incluyen sales derivadas de ácidos inorgánicos, como por ejemplo, de manera no limitante, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido iodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico, ácido nítrico y ácido perclórico y derivadas de diversos ácidos orgánicos, como por ejemplo, de manera no limitante, ácido acético, ácido propiónico, ácido benzoico, ácido glicólico, ácido fenilacético, ácido salicílico, ácido malónico, ácido maleico, ácido oleico, ácido pamoico, ácido palmítico, ácido bencensulfónico, ácido toluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido glutámico, ácido fumárico y similares. Los ejemplos de sales de adición básica son sales derivadas de hidróxidos de amonio, potasio, sodio y amonio cuaternario como por ejemplo hidróxido de tetrametilamonio.

El término “profármaco” hace referencia a derivados de compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) de acuerdo con la invención que en sí no tienen un efecto terapéutico, pero que contienen grupos que, después de la degradación química o metabólica *in vivo* (biotransformación) se convierten en un “metabolito biológicamente activo” que es el responsable del efecto terapéutico. Dichos

grupos que se descomponen asociados con los compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) de la presente invención, en particular aquellos adecuados para profármacos, son conocidos en la especialidad y también pueden aplicarse para los compuestos de la presente invención (Rautio et al., *Nature Reviews - Drug Discovery* 2008, 7:255-270).

El término "hidrato" significa combinaciones no covalentes entre agua y soluto.

El término "solvato" significa combinaciones no covalentes entre solvente y soluto. Los solventes incluyen, de manera no limitante, etanol, 2-propanol, acetonitrilo y tetrahidrofurano.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descrito a continuación puede ocurrir pero no necesariamente, y que la descripción incluye instancias donde el evento o circunstancia ocurre e instancias en las que no ocurre.

"Opcionalmente sustituido" significa no sustituido o sustituido con uno o más de los sustituyentes descritos en la presente. En este contexto, "uno o más" significa desde uno hasta la cantidad máxima de sustituyentes, es decir, desde el reemplazo de un hidrógeno hasta el reemplazo de todos los hidrógenos. Se prefieren uno, dos o tres sustituyentes sobre un átomo dado.

"Tratar" o "tratamiento" de un estado de enfermedad incluye:

- a) prevenir el estado de enfermedad, por ejemplo causar que los síntomas clínicos del estado de enfermedad no se desarrollen en un sujeto que puede estar expuesto o predispuesto al estado de enfermedad, pero que aún no experimenta o exhibe síntomas del estado de enfermedad,

- b) inhibir el estado de enfermedad, por ejemplo, detener el desarrollo del estado de enfermedad o sus síntomas clínicos, o
- c) aliviar el estado de enfermedad, por ejemplo, causar una regresión temporaria o permanente del estado de enfermedad o sus síntomas clínicos.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde

**A** es heterociclo de cinco miembros, donde los miembros del anillo se seleccionan entre el grupo que consiste en carbono, nitrógeno, oxígeno, y azufre;  
**B** es un carbociclo o heterociclo de seis miembros, donde los miembros del anillo se seleccionan entre el grupo que consiste en carbono, nitrógeno, oxígeno, y azufre;

**X** es C;

**Y** es C;

**Z** es C o N;

**W** es O o S;

**R<sup>1</sup>** es H, C<sub>1-6</sub>alquilo, halógeno o haloC<sub>1-6</sub>alquilo;

**R<sup>2</sup>** es H o O;

**R<sup>3</sup>** es H, C<sub>1-6</sub>alquilo, halógeno, haloC<sub>1-6</sub>alquilo o C<sub>1-6</sub>alcoxi;

**R<sup>4</sup>** es H;

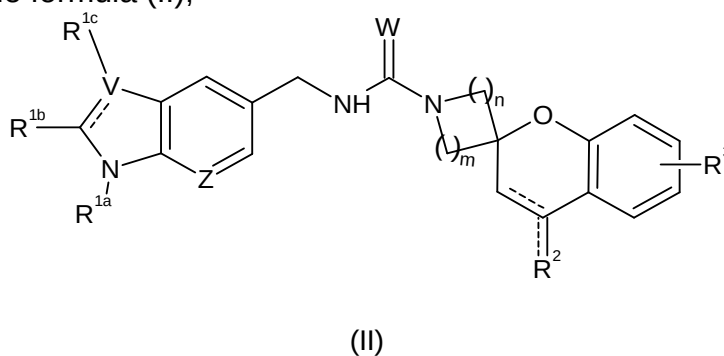
**R<sup>5</sup>** es H;

**n y m** son en forma independiente 1 o 2;

— es un enlace simple o doble;

o sales farmacéuticamente aceptables, metabolitos biológicamente activos, profármacos, racematos, enantiómeros, diasterómeros, solvatos e hidratos de los mismos.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (II),



donde

**V** es C o S;

**Z** es C o N;

**W** es O o S;

**R<sup>1a</sup>** es H, C<sub>1-6</sub>alquilo, o haloC<sub>1-6</sub>alquilo;

**R<sup>1b</sup>** es H, C<sub>1-6</sub>alquilo, halógeno, o haloC<sub>1-6</sub>alquilo;

**R<sup>1c</sup>** es H, C<sub>1-6</sub>alquilo, halógeno, o haloC<sub>1-6</sub>alquilo cuando V es C; o R<sup>1c</sup> se encuentra ausente cuando V es S;

**R<sup>2</sup>** es H o O;

**R<sup>3</sup>** es H, C<sub>1-6</sub>alquilo, halógeno, haloC<sub>1-6</sub>alquilo, o C<sub>1-6</sub>alcoxi;

**n y m** son en forma independiente 1 o 2;

== es un enlace simple o doble;

o sales farmacéuticamente aceptables, metabolitos biológicamente activos, profármacos, racematos, enantiómeros, diasterómeros, solvatos e hidratos de los mismos.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (II), donde

**V** es C o S;

**Z** es C o N;

**W** es O o S;

**R<sup>1a</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, o haloC<sub>1-4</sub>alquilo;

**R<sup>1b</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, halógeno, o haloC<sub>1-4</sub>alquilo;

**R<sup>1c</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, halógeno, o haloC<sub>1-4</sub>alquilo cuando V es C; o R<sup>1c</sup> se encuentra ausente cuando V es S;

**R<sup>2</sup>** es H;

**R<sup>3</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, halógeno, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, o C<sub>1-4</sub>alcoxi;

**n y m** son en forma independiente 1 o 2;

$\text{---}$  es una unión simple cuando se une a R<sup>2</sup>, y un enlace simple o doble dentro del anillo;

o sales farmacéuticamente aceptables, metabolitos biológicamente activos, profármacos, racematos, enantiómeros, diasterómeros, solvatos e hidratos de los mismos.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (II), donde

**V** es C o S;

**Z** es C o N;

**W** es O o S;

**R<sup>1a</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, o haloC<sub>1-4</sub>alquilo;

**R<sup>1b</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, halógeno, o haloC<sub>1-4</sub>alquilo;

**R<sup>1c</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, halógeno, o haloC<sub>1-4</sub>alquilo cuando V es C; o R<sup>1c</sup> se encuentra ausente cuando V es S;

**R<sup>2</sup>** es H;

**R<sup>3</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, halógeno, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, o C<sub>1-4</sub>alcoxi;

**n y m** son 1;

**==** es una unión simple cuando se une a R<sup>2</sup>, y un enlace simple o doble dentro del anillo;

o sales farmacéuticamente aceptables, metabolitos biológicamente activos, profármacos, racematos, enantiómeros, diasterómeros, solvatos e hidratos de los mismos.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (II), donde

**V** es C o S;

**Z** es C o N;

**W** es O o S;

**R<sup>1a</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, o haloC<sub>1-4</sub>alquilo;

**R<sup>1b</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, halógeno, o haloC<sub>1-4</sub>alquilo;

**R<sup>1c</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, halógeno, o haloC<sub>1-4</sub>alquilo cuando V es C; o R<sup>1c</sup> se encuentra ausente cuando V es S;

**R<sup>2</sup>** es H;

**R<sup>3</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, halógeno, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, o C<sub>1-4</sub>alcoxi;

**n y m** son 2;

**==** es una unión simple cuando se une a R<sup>2</sup>, y un enlace simple o doble dentro del anillo;

o sales farmacéuticamente aceptables, metabolitos biológicamente activos, profármacos, racematos, enantiómeros, diasterómeros, solvatos e hidratos de los mismos.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (II), donde

**V** es C o S;

**Z** es C o N;

**W** es O o S;

**R<sup>1a</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, o haloC<sub>1-4</sub>alquilo;

**R<sup>1b</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, halógeno, o haloC<sub>1-4</sub>alquilo;

**R<sup>1c</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, halógeno, o haloC<sub>1-4</sub>alquilo cuando V es C; o R<sup>1c</sup> se encuentra ausente cuando V es S;

**R<sup>2</sup>** es H;

**R<sup>3</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, halógeno, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, o C<sub>1-4</sub>alcoxi;

**n** es 1;

**m** es 2;

— es una unión simple cuando se une a R<sup>2</sup>, y un enlace simple o doble dentro del anillo;

o sales farmacéuticamente aceptables, metabolitos biológicamente activos, profármacos, racematos, enantiómeros, diasterómeros, solvatos e hidratos de los mismos.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (II), donde

**V** es C o S;

**Z** es C o N;

**W** es O o S;

**R<sup>1a</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, o haloC<sub>1-4</sub>alquilo;

**R<sup>1b</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, halógeno, o haloC<sub>1-4</sub>alquilo;

**R<sup>1c</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, halógeno, o haloC<sub>1-4</sub>alquilo cuando V es C; o R<sup>1c</sup> se encuentra ausente cuando V es S;

**R<sup>2</sup>** es O;

**R<sup>3</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, halógeno, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, o C<sub>1-4</sub>alcoxi;

**n y m** son en forma independiente 1 o 2;

**==** es una unión doble cuando se une a R<sup>2</sup>, y una unión simple dentro del anillo;

o sales farmacéuticamente aceptables, metabolitos biológicamente activos, profármacos, racematos, enantiómeros, diasterómeros, solvatos e hidratos de los mismos.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (II), donde

**V** es C o S;

**Z** es C o N;

**W** es O o S;

**R<sup>1a</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, o haloC<sub>1-4</sub>alquilo;

**R<sup>1b</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, halógeno, o haloC<sub>1-4</sub>alquilo;

**R<sup>1c</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, halógeno, o haloC<sub>1-4</sub>alquilo cuando V es C; o R<sup>1c</sup> se encuentra ausente cuando V es S;

**R<sup>2</sup>** es O;

**R<sup>3</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, halógeno, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, o C<sub>1-4</sub>alcoxi;

**n y m** son 1;

$\equiv$  es una unión doble cuando se une a  $R^2$ , y una unión simple dentro del anillo;

o sales farmacéuticamente aceptables, metabolitos biológicamente activos, profármacos, racematos, enantiómeros, diasterómeros, solvatos e hidratos de los mismos.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (II), donde

**V** es C o S;

**Z** es C o N;

**W** es O o S;

**R<sup>1a</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, o haloC<sub>1-4</sub>alquilo;

**R<sup>1b</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, halógeno, o haloC<sub>1-4</sub>alquilo;

**R<sup>1c</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, halógeno, o haloC<sub>1-4</sub>alquilo cuando V es C; o **R<sup>1c</sup>** se encuentra ausente cuando V es S;

**R<sup>2</sup>** es O;

**R<sup>3</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, halógeno, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, o C<sub>1-4</sub>alcoxi;

**n y m** son 2;

$\equiv$  es una unión doble cuando se une a  $R^2$ , y una unión simple dentro del anillo;

o sales farmacéuticamente aceptables, metabolitos biológicamente activos, profármacos, racematos, enantiómeros, diasterómeros, solvatos e hidratos de los mismos.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (II), donde

**V** es C o S;

**Z** es C o N;

**W** es O o S;

**R<sup>1a</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, o haloC<sub>1-4</sub>alquilo;

**R<sup>1b</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, halógeno, o haloC<sub>1-4</sub>alquilo;

**R<sup>1c</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, halógeno, o haloC<sub>1-4</sub>alquilo cuando V es C; o R<sup>1c</sup> se encuentra ausente cuando V es S;

**R<sup>2</sup>** es O;

**R<sup>3</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, halógeno, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, o C<sub>1-4</sub>alcoxi;

**n** es 1;

**m** es 2;

**==** es una unión doble cuando se une a R<sup>2</sup>, y una unión simple dentro del anillo;

o sales farmacéuticamente aceptables, metabolitos biológicamente activos, profármacos, racematos, enantiómeros, diasterómeros, solvatos e hidratos de los mismos.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (II), donde

**V** es C;

**Z** es C o N;

**W** es O;

**R<sup>1a</sup>** es H, C<sub>1-6</sub>alquilo, o haloC<sub>1-6</sub>alquilo;

**R<sup>1b</sup>** es H, C<sub>1-6</sub>alquilo, halógeno, o haloC<sub>1-6</sub>alquilo;

**R<sup>1c</sup>** es H, C<sub>1-6</sub>alquilo, halógeno, o haloC<sub>1-6</sub>alquilo;

**R<sup>2</sup>** es H o O;

**R<sup>3</sup>** es H, C<sub>1-6</sub>alquilo, halógeno, o haloC<sub>1-6</sub>alquilo;

**n y m** son en forma independiente 1 o 2;

**==** es un enlace simple o doble;

o sales farmacéuticamente aceptables, metabolitos biológicamente activos, profármacos, racematos, enantiómeros, diasterómeros, solvatos e hidratos de los mismos.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (II), donde

**V** es C;

**Z** es C o N;

**W** es O;

**R<sup>1a</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, o haloC<sub>1-4</sub>alquilo;

**R<sup>1b</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, halógeno, o haloC<sub>1-4</sub>alquilo;

**R<sup>1c</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, halógeno, o haloC<sub>1-4</sub>alquilo;

**R<sup>2</sup>** es H o O;

**R<sup>3</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, halógeno, o haloC<sub>1-4</sub>alquilo;

**n y m** son en forma independiente 1 o 2;

**==** es un enlace simple o doble;

o sales farmacéuticamente aceptables, metabolitos biológicamente activos, profármacos, racematos, enantiómeros, diasterómeros, solvatos e hidratos de los mismos.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (II), donde

**V** es C;

**Z** es C o N;

**W** es O o S;

**R<sup>1a</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, o haloC<sub>1-4</sub>alquilo;

**R<sup>1b</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, halógeno, o haloC<sub>1-4</sub>alquilo;

**R<sup>1c</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, halógeno, o haloC<sub>1-4</sub>alquilo;

**R<sup>2</sup>** es O;

**R<sup>3</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, halógeno, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, o C<sub>1-4</sub>alcoxi;

**n y m** son 1;

**==** es una unión doble cuando se une a R<sup>2</sup>, y una unión simple dentro del anillo;

o sales farmacéuticamente aceptables, metabolitos biológicamente activos, profármacos, racematos, enantiómeros, diasterómeros, solvatos e hidratos de los mismos.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (II), donde

**V** es C;

**Z** es C o N;

**W** es O o S;

**R<sup>1a</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, o haloC<sub>1-4</sub>alquilo;

**R<sup>1b</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, halógeno, o haloC<sub>1-4</sub>alquilo;

**R<sup>1c</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, halógeno, o haloC<sub>1-4</sub>alquilo;

**R<sup>2</sup>** es O;

**R<sup>3</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, halógeno, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, o C<sub>1-4</sub>alcoxi;

**n y m** son 2;

**==** es una unión doble cuando se une a R<sup>2</sup>, y una unión simple dentro del anillo;

o sales farmacéuticamente aceptables, metabolitos biológicamente activos, profármacos, racematos, enantiómeros, diasterómeros, solvatos e hidratos de los mismos.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (II), donde

**V** es C;

**Z** es C o N;

**W** es O o S;

**R<sup>1a</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, o haloC<sub>1-4</sub>alquilo;

**R<sup>1b</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, halógeno, o haloC<sub>1-4</sub>alquilo;

**R<sup>1c</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, halógeno, o haloC<sub>1-4</sub>alquilo

**R<sup>2</sup>** es O;

**R<sup>3</sup>** es H, C<sub>1-4</sub>alquilo, halógeno, haloC<sub>1-4</sub>alquilo, o C<sub>1-4</sub>alcoxi;

**n** es 1;

**m** es 2;

**==** es una unión doble cuando se une a R<sup>2</sup>, y una unión simple dentro del anillo;

o sales farmacéuticamente aceptables, metabolitos biológicamente activos, profármacos, racematos, enantiómeros, diasterómeros, solvatos e hidratos de los mismos.

En una forma de realización, la presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) seleccionados entre el grupo de:

6'-Fluoro-*N*-[(2-metil-1*H*-indol-5-il)metil]-4'-oxo-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-[1]benzopiran]-1-carboxamida;

6-cloro-*N*-[(1-metil-1*H*-indol-5-il)metil]-4-oxo-3,4-dihidroespiro[1-benzopiran-2,4'-piperidin]-1'-carboxamida;

6'-cloro-*N*-[(1-metil-1*H*-indol-5-il)metil]-4'-oxo-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-[1]benzopiran]-1-carboxamida;

7'-fluoro-*N*-[(1-metil-1*H*-indol-5-il)metil]-4'-oxo-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-[1]benzopiran]-1-carboxamida;

*N*-[(1-metil-1*H*-indol-5-il)metil]-4'-oxo-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-[1]benzopiran]-1-carboxamida;

6-cloro-*N*-[(1-metil-1*H*-indol-5-il)metil]-3,4-dihidroespiro[1-benzopiran-2,4'-piperidin]-1'-carboxamida;

*N*-[(3-cloro-1-metil-1*H*-indol-5-il)metil]-6'-fluoro-4'-oxo-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-[1]benzopiran]-1-carboxamida;

6'-cloro-*N*-[(1*H*-indol-5-il)metil]-4'-oxo-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-[1]benzopiran]-1-carboxamida;

6'-fluoro-*N*-[(1-metil-1*H*-indol-5-il)metil]-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-[1]benzopiran]-1-carboxamida;

6'-fluoro-*N*-[(1-metil-1*H*-indol-5-il)metil]espiro[azetidin-3,2'-cromen]-1-carboxamida;

*N*-[(1-metil-1*H*-indol-5-il)metil]-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-[1]benzopiran]-1-carboxamida;

6'-cloro-*N*-[(2-metil-1*H*-indol-5-il)metil]-4'-oxo-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-[1]benzopiran]-1-carboxamida;

6',8'-difluoro-*N*-[(2-metil-1*H*-indol-5-il)metil]-4'-oxo-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-[1]benzopiran]-1-carboxamida;

7'-cloro-*N*-[(2-cloro-1*H*-indol-5-il)metil]-4'-oxo-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-[1]benzopiran]-1-carboxamida;

7'-cloro-*N*-[(2-metil-1*H*-indol-5-il)metil]-4'-oxo-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-[1]benzopiran]-1-carboxamida;

7'-fluoro-*N*-[(2-metil-1*H*-indol-5-il)metil]-4'-oxo-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-[1]benzopiran]-1-carboxamida;

*N*-[(2-metil-1*H*-indol-5-il)metil]-4'-oxo-6'-(trifluorometil)-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-[1]benzopiran]-1-carboxamida;

*N*-[(1-metil-1*H*-indol-5-il)metil]-4'-oxo-7'-(trifluorometil)-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-[1]benzopiran]-1-carboxamida;

*N*-[(2-metil-1*H*-indol-5-il)metil]-4'-oxo-7'-(trifluorometil)-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-[1]benzopiran]-1-carboxamida;

6',8'-dicloro-*N*-[(2-metil-1*H*-indol-5-il)metil]-4'-oxo-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-[1]benzopiran]-1-carboxamida;

7'-fluoro-4'-oxo-*N*-{[2-(trifluorometil)-1*H*-indol-5-il]metil}-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-[1]benzopiran]-1-carboxamida;

*N*-{[2-(difluorometil)-1*H*-indol-5-il]metil}-7'-fluoro-4'-oxo-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-[1]benzopiran]-1-carboxamida;

o sales farmacéuticamente aceptables, metabolitos biológicamente activos, profármacos, racematos, enantiómeros, diasterómeros, solvatos e hidratos de los mismos.

En un aspecto adicional, en la presente invención se provee un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II), según se lo definió con anterioridad, que puede usarse en el tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada a la actividad del receptor nicotínico de acetilcolina  $\alpha 7$ .

En un aspecto adicional, en la presente invención se provee el uso de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II), según se lo definió con anterioridad, en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad asociada a la actividad del receptor nicotínico de acetilcolina  $\alpha 7$ .

En un aspecto adicional, en la presente invención se provee un método para tratar o prevenir una enfermedad asociada a la actividad del receptor nicotínico de acetilcolina  $\alpha 7$ , que comprende administrarle al mamífero que lo necesita una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II), según se lo definió con anterioridad.

En una forma de realización, la enfermedad asociada a la actividad del receptor nicotínico de acetilcolina  $\alpha 7$  se selecciona del grupo que consiste en trastornos psicóticos, incluyendo, entre otros, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno de delirio, trastorno psicótico breve, trastornos psicóticos debidos a condiciones médicas generales, trastornos psicóticos inducidos por sustancias y trastornos psicóticos no especificados, deterioro cognitivo, incluyendo, entre otros, deterioro cognitivo como resultado de un accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, demencia asociada al VIH, demencia frontotemporal, demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular, enfermedades cerebrovasculares y otros estados de demencia, demencia asociada a otros trastornos degenerativos, incluyendo, sin limitaciones, esclerosis lateral amiotrófica, otras afecciones agudas o subagudas que pueden causar deterioro cognitivo, incluyendo, entre otras, delirio, lesiones cerebrales traumáticas, demencia senil, deterioro cognitivo leve, síndrome de Down, depresión y déficits cognitivos relacionados con otras enfermedades, trastornos

discinéticos, incluyendo, entre otros, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolépticos y discinesia tardía, depresión y trastornos en el estado de ánimo, incluyendo, entre otros, trastornos o episodios depresivos, trastornos bipolares, trastornos ciclotímicos y trastornos bipolares no especificados, otros trastornos en el estado de ánimo, trastornos en el estado de ánimo inducidos por sustancias, trastornos en el estado de ánimo no especificados, trastornos de ansiedad, trastornos de pánico, ataques de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, trastornos de ansiedad debidos a condiciones médicas generales, trastornos de ansiedad inducidos por sustancias, fobias y trastornos de ansiedad no especificados, trastornos relacionados con sustancias, incluyendo, entre otros, trastornos debidos al uso de sustancias o inducidos por sustancias, tales como, sin limitaciones, alcohol, nicotina, anfetaminas, fenciclidina, opiáceos, cannabis, cocaína, cafeína, alucinógenos, inhalables, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, sustancias múltiples u otras, trastornos en el sueño, incluyendo, sin limitaciones, narcolepsia, disomnias, hipersomnia primaria, trastornos en el sueño relacionados con la respiración, trastornos en el sueño relacionados con el ritmo circadiano, disomnias no especificadas, parasomnias, trastorno de terror nocturno, trastorno de sonambulismo, parasomnias no especificadas, trastornos en el sueño relacionados con otros trastornos mentales, trastornos en el sueño debidos a condiciones médicas generales y trastornos en el sueño inducido por sustancias, trastornos metabólicos o en la alimentación, incluyendo, entre otros, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, obesidad, trastorno de alimentación compulsiva, trastorno de alimentación excesiva y trastornos en la alimentación no

especificados, diabetes mellitus, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, trastornos del espectro autista, incluyendo, entre otros, trastorno autista, trastorno de Asperger, trastorno de Rett, trastorno desintegrativo infantil y trastornos generalizados del desarrollo no especificados, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, trastornos de comportamiento perturbado, trastorno de oposición desafiante, trastornos de comportamiento disruptivo no especificados, trastornos de tics, incluyendo, sin limitaciones, trastorno de Tourette, trastornos en la personalidad, disfunciones sexuales, por ejemplo, trastornos en el deseo sexual, trastornos en la excitación sexual, trastornos orgásmicos, trastornos de dolor sexual, disfunciones sexuales no especificadas, parafilias, trastornos de identidad de género, infertilidad, síndrome premenstrual o trastornos sexuales no especificados, trastornos en el sistema respiratorio, por ejemplo, tos, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o inflamación pulmonar, trastornos en el sistema cardiovascular, por ejemplo, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca o hipertensión, inflamación, dolor neuropático o inflamatorio, artritis reumática, osteoartritis, alergia, sarcoidosis, psoriasis, ataxia, distonía, lupus eritematoso sistémico, manía, síndrome de piernas inquietas, parálisis supranuclear progresiva, epilepsia, mioclonía, migraña, amnesia, síndrome de fatiga crónica, cataplejía, isquemia cerebral, esclerosis múltiple, encefalomielitis, jetlag, angiopatía amiloide cerebral y sepsis.

En una forma de realización, la enfermedad asociada a la actividad del receptor nicotínico de acetilcolina  $\alpha 7$  se selecciona del grupo que consiste en deterioro cognitivo, esquizofrenia y autismo.

La invención también está relacionada con terapias combinadas donde se administra un compuesto de la invención o una composición o una formulación

farmacéutica que lo contiene junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para el tratamiento de una o más de las afecciones mencionadas. Estos agentes terapéuticos pueden seleccionarse entre inhibidores de acetilcolinesterasa, agonistas o antagonistas del receptor de NMDA, anticuerpos anti-amiloides, incluyendo anticuerpos anti-amiloides monoclonales humanizados, inhibidores o moduladores de beta-secretasa o gamma-secretasa, inhibidores de la fosforilación de tau, moduladores de la conformación de apoE4, inhibidores de p25/CDK5, antagonistas del receptor NK1/NK3, inhibidores de COX-2, inhibidores de LRRK2, inhibidores de HMG-CoA reductasa, NSAID, vitamina E, inhibidores del transporte de glicina, antagonistas de los sitios de glicina, agonistas de LXR  $\beta$ , moduladores del receptor de andrógenos, bloqueadores de la formación de oligómeros  $\beta$ , antagonistas de NR2B, compuestos antiinflamatorios, agonistas de PPAR gamma, antagonistas o agonistas inversos del receptor CB-1, agonistas de CB-2, antagonistas de VR-1, antagonistas del receptor de bradiquinina B1, bloqueadores o antagonistas de canales de sodio, inhibidores de NOS, antibióticos, secretágonos de hormonas de crecimiento, activadores de canales de potasio, agonistas o moduladores de AMPA, agonistas neuronales nicotínicos, ligandos de MARK, agonistas o PAM de mAChR  $M_1$  o  $M_4$ , antagonistas, NAM o PAM de mGluR2, antagonistas de mGluR5, agonistas alfa-adrenérgicos, ligandos de ADAM-10, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, ciclopirrolonas, imidazopiridinas, pirazolopirimidinas, tranquilizantes menores, agonistas o antagonistas de melatonina, agentes melatonérgicos, antagonistas o agonistas de orexina, agonistas o antagonistas de prokineticina, antagonistas de canales de calcio tipo T, benzodiazepinas de triazolopiridinas, barbitúricos, antagonistas de 5-HT<sub>1A</sub>,

antagonistas de 5-HT<sub>2</sub>, agonistas de 5-HT<sub>4</sub>, antagonistas de 5-HT<sub>6</sub>, antagonistas o agonistas inversos de receptores de histamina H<sub>3</sub>, inhibidores de PDE<sub>4</sub>, inhibidores de PDE<sub>9</sub>, inhibidores de PDE<sub>10</sub>, inhibidores de HDAC, antagonistas de KCNQ, agonistas inversos de GABA<sub>A</sub>, potenciadores de la señalización de GABA, agonistas de GABA, NAM o PAM de la subunidad alfa5 del receptor GABA<sub>A</sub>, antipsicóticos, inhibidores de MAO-B, inhibidores del transporte de dopamina, inhibidores del transporte de noradrenalina, agonistas o agonistas parciales D<sub>2</sub>, anticolinérgicos, inhibidores de COMT, antagonistas del receptor de adenosina A<sub>2a</sub>, agonistas colinérgicos, agentes neurolépticos, loxapina, sulpirida, risperidona, levodopa, bloqueadores de canales de calcio, inhibidores de MMP, agentes trombolíticos, analgésicos opiáceos, pramipexol, ropinirol, factor inhibidor de neutrófilos, SSRI, SSNRI, fármacos antidepresivos tricíclicos, moduladores de norepinefrina, litio, valproato, gabapentina, pregabalina rizatriptán, zolmitriptán, naratriptán o sumatriptán.

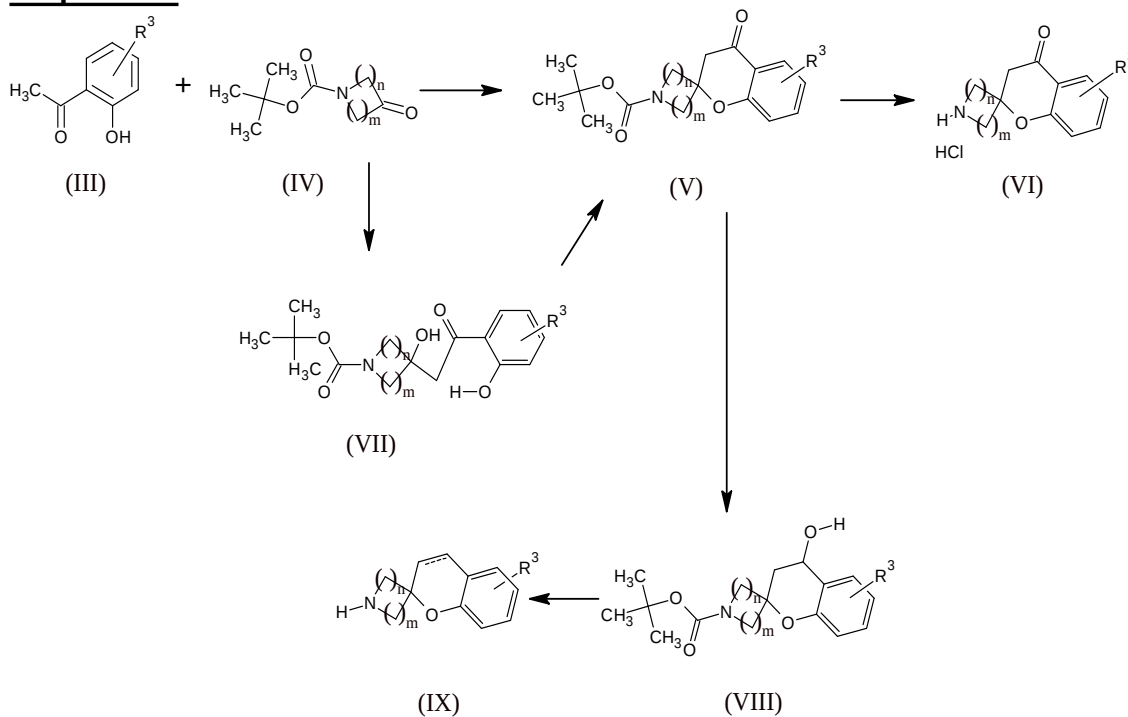
En una forma de realización, los agentes terapéuticos se seleccionan del grupo que consiste en inhibidores de la acetilcolinesterasa, antagonistas del receptor de NMDA, inhibidores de la beta secretasa, antipsicóticos, NAM o PAM de la subunidad alfa5 del receptor GABA<sub>A</sub>, antagonistas del receptor de histamina H<sub>3</sub>, antagonistas del receptor de 5-HT<sub>6</sub>, agonistas o PAM de mAChR M1 o M4, antagonistas, NAM o PAM de mGluR2 y levodopa.

En un aspecto adicional la presente invención provee un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula (II) de acuerdo con la siguiente ruta de reacción:

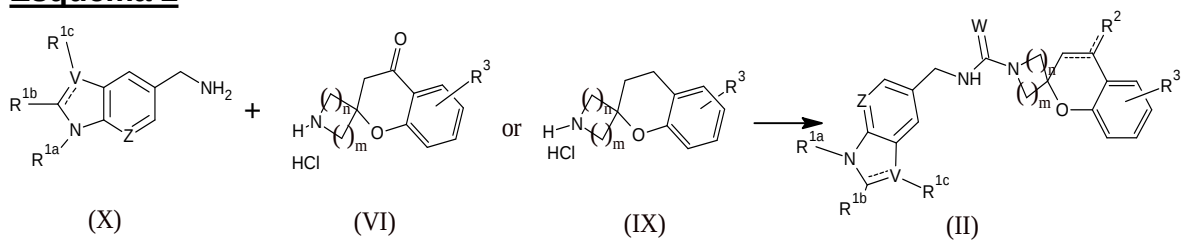
Los compuestos de acuerdo con la presente invención se sintetizaron de acuerdo con las rutas y esquemas de síntesis descritos a continuación.

A lo largo de la divulgación, las fórmulas generales se designan con números romanos (I), (II), (III) etc.

### Esquema 1

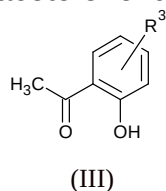


### Esquema 2

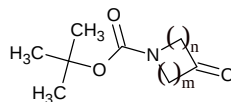


### Esquema 1

Hacer reaccionar un derivado de acetofenona de fórmula (III)

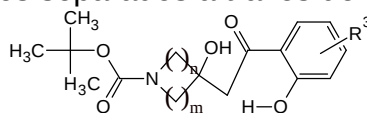


donde el significado de  $R^3$  se describe precedentemente para el compuesto de fórmula (II), con un derivado de cetona alifática cíclica que contiene nitrógeno de fórmula (IV)



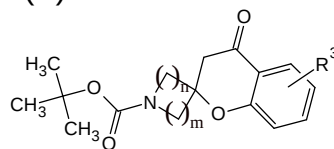
(IV)

donde el significado de  $n$  y  $m$  se describe precedentemente para el compuesto de fórmula (II), en dos pasos separados a través de la fórmula (VII)



(VII)

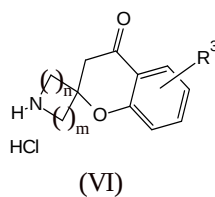
donde el significado de  $n$  y  $m$  se describe precedentemente para el compuesto de fórmula (II), o directamente en un paso para dar el compuesto espirocromanona de fórmula (V)



(V)

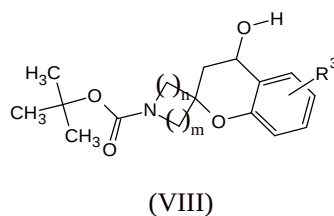
donde el significado de  $R^3$ ,  $n$  y  $m$  es como se describe precedentemente para la fórmula (II), que luego se hace reaccionar con

a.) cloruro de hidrógeno para dar el derivado sal de espirocromanona de fórmula (VI)

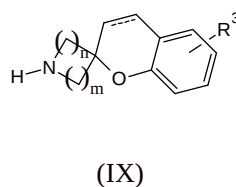


donde el significado de  $R^3$ ,  $n$  y  $m$  es como se describe precedentemente para la fórmula (II), o

b.) hidruros complejos para dar el derivado espirocromanol apropiado de fórmula (VIII)



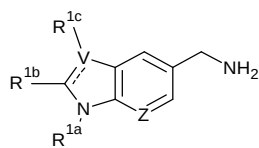
donde el significado de  $R^3$ ,  $n$  y  $m$  es como se describe precedentemente para la fórmula (II), luego el compuesto de fórmula (VIII) se reduce con trietilfosfina para dar el derivado 3,4-dihidroespirocromeno/espirocromeno de fórmula (IX)



donde el significado de  $R^3$ ,  $n$  y  $m$  es como se describe precedentemente para la fórmula (II).

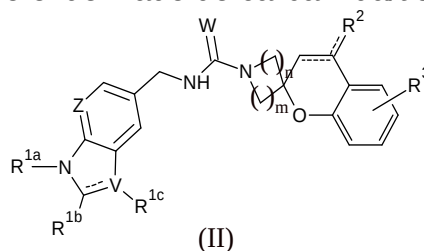
## **Esquema 2**

Luego, el derivado de fórmula (IX) o fórmula (VI) así obtenido se hace reaccionar con los derivados de amina heterocíclica de fórmula (X)



(X)

donde el significado de R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, V y Z es como se describe precedentemente para la fórmula (II), dando el derivado de carbamida/tiocarbamida de fórmula (II)



(II)

donde los significados de R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, V, Z, n, m y W son como se describe precedentemente para la fórmula (II).

La síntesis de espirocroman-4-ona protegida de fórmula (V) puede llevarse a cabo por diferentes rutas:

a) La condensación de derivados de acetofenona de fórmula (III) con derivados de cetona alifática cíclica que contiene nitrógeno de fórmula (IV) preferiblemente se realiza en un solvente adecuado, por ejemplo, metanol, preferiblemente en presencia de pirrolidina. La reacción preferiblemente se realiza al punto de ebullición del solvente. El tiempo de reacción necesario es 15-20 horas. Luego de las reacciones se realiza la cromatografía en capa delgada. La mezcla de reacción se detiene mediante evaporación del solvente. El producto de fórmula (V) se aísla por extracción con un solvente orgánico adecuado, o mediante filtración, después de retirar el solvente orgánico, o mediante cromatografía en columna.

b) La reacción de un derivado de acetofenona de fórmula (III) con derivados de cetona alifática cíclica que contiene nitrógeno de fórmula (IV) preferiblemente se realiza en un solvente adecuado, por ejemplo, tetrahidrofurano, preferiblemente en presencia de una base fuerte, por ejemplo, diisopropilamida de litio. La reacción se realiza a una temperatura en el rango de -20 °C a temperatura ambiente. El tiempo de reacción necesario es 3-4 horas. El progreso de la reacción se monitorea por cromatografía en capa delgada. La mezcla de reacción se detiene mediante la adición de solución saturada de cloruro de amonio. El producto de fórmula (VII) se aísla por extracción con un solvente orgánico adecuado y mediante filtración, después de retirar el solvente orgánico.

La deshidrociclización de los derivados de fórmula (VII) preferiblemente se realiza en solventes adecuados, por ejemplo, en presencia de anhídrido trifluoroacético y DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno).

Salvo que se especifique lo contrario, un especialista en la materia podrá seleccionar fácilmente solventes, temperatura y otras condiciones de reacción. Los procedimientos específicos se proveen la sección de Ejemplos. Las reacciones pueden procesarse adicionalmente de manera convencional, por ejemplo, retirando el solvente del residuo y purificando adicionalmente de acuerdo con metodologías generalmente conocidas en la especialidad, incluyendo, de manera no limitante, cristalización, extracción, trituración y cromatografía.

Las sales de espirocroman-4-ona desprotegidas deseadas de fórmula (VI) pueden obtenerse usando diferentes metodologías del arte anterior. Preferiblemente se realiza en EtOAc con ácido clorhídrico en el rango de 0 °C a

temperatura ambiente. El tiempo de reacción necesario es 2-3 horas. El progreso de la reacción se monitorea por cromatografía en capa delgada, y el producto se aísla mediante filtración.

La reducción de los derivados de fórmula (V) (grupo carbonilo de espirocetona) preferiblemente se realiza en solventes adecuados, por ejemplo etanol con  $\text{NaBH}_4$ . El progreso de la reacción se monitorea por TLC. El espirocroman-4-ol crudo se aísla eliminando el solvente, luego el residuo se particiona entre DCM y agua, y se evapora la fase orgánica para obtener el compuesto del título, que se usa sin purificación en el paso siguiente.

La desoxigenación reductiva de los derivados de espirocroman-4-ol de fórmula (VIII) se realiza por el método de reducción conocido llamado "hidrogenación iónica": se tratan los derivados hidroxilo con el sistema  $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{CF}_3\text{COOH}$  a  $90^\circ\text{C}$  durante 6-18 horas. El progreso de la reacción se monitorea por cromatografía en capa delgada. La mezcla de reacción se evapora, el residuo se trata con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , y el producto de fórmula (IX) se aísla por extracción con un solvente orgánico adecuado.

La mayor parte de los derivados de amina primaria de fórmula (X) están disponibles comercialmente o pueden sintetizarse a partir de materiales de partida y reactivos disponibles comercialmente por un especialista en la materia usando diferentes métodos descritos en el arte anterior. La síntesis de algunos derivados de amina de fórmula (X) novedosos se describe en la sección de Ejemplos.

Los compuestos de fórmula (II) precedentes pueden prepararse por la activación de los compuestos de amina primaria de fórmula (X) apropiados usando procedimientos y reactivos estándar, por ejemplo, CDI (1,1'-

carbonildiimidazol), cloroformatos o 1,1'-tiocarbonildiimidazol en solventes adecuados, por ejemplo, DCM bajo atmósfera de argón seguido por la adición del reactivo (fórmula (VI) o fórmula (IX)). La reacción se realiza a una temperatura en el rango de 0 °C a temperatura ambiente. El tiempo de reacción necesario es 15-20 horas. El progreso de las reacciones se monitorea por cromatografía en capa delgada. El tratamiento posterior de la mezcla de reacción puede realizarse por diferentes métodos, usualmente se detiene por la adición de agua. El producto se aísla por extracción con un solvente orgánico adecuado, y se purifica mediante cristalización o cromatografía en columna.

Dentro del alcance de la invención se incluyen todas las formas marcadas con isótopos posibles de los compuestos.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, intraarticular, intratecal, intraperitoneal, intraventricular directa, intracerebroventricular, mediante una inyección intramedular, por inyección o infiltración intracisternal o a través de una inyección o un implante subcutáneo), oftálmica, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica, y pueden formularse solos o combinados, en formas de dosificación individuales apropiadas que comprenden excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados para cada vía de administración.

Como alternativa, los compuestos pueden administrarse de manera local en lugar de sistémica, por ejemplo, inyectándolos en el área renal o cardíaca, frecuentemente en una formulación de liberación modificada. Además, los compuestos pueden administrarse usando sistemas de administración dirigidos, por ejemplo, liposomas recubiertos con anticuerpos con especificidad por tejidos

determinados. Los liposomas son absorbidos selectivamente por los órganos seleccionados.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención suelen contener entre 0,01 y 500 mg del ingrediente activo en una forma de dosificación individual. Sin embargo, es posible que la cantidad del ingrediente activo en algunas composiciones exceda los límites superiores o inferiores definidos con anterioridad.

Los compuestos pueden administrarse en un régimen de entre 1 y 4 veces por día, preferiblemente una o dos veces por día.

El nivel y el régimen de dosificación pueden ajustarse para proveer la respuesta terapéutica óptima. Sin embargo, ha de comprenderse que el nivel y la frecuencia de dosificación específicos para un paciente particular pueden variar y dependen de diversos factores, que abarcan la actividad del compuesto empleado, su estabilidad metabólica, la duración de su acción, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente, la modalidad y el cronograma de administración, la velocidad de excreción del compuesto, las combinaciones de fármacos empleadas, la gravedad de la afección y la naturaleza general del receptor de la terapia.

En un aspecto adicional de la invención, se provee la manufactura farmacéutica de medicamentos que contienen compuestos de fórmula (I) o fórmula (II) o sales, metabolitos biológicamente activos, profármacos, racematos, enantiómeros, diastereómeros, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables de éstos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse como diversas formas de dosificación farmacéuticas, lo que abarca,

entre otras, formas de dosificación orales sólidas, por ejemplo, tabletas (por ejemplo, bucales, sublinguales, efervescentes, masticables, orodispersables o liofilizadas), cápsulas, grageas, pastillas, películas bucodispersables, gránulos o polvos, formas de dosificación orales líquidas, por ejemplo, soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes, elixires o gotas orales, formas de dosificación parenterales, por ejemplo, inyecciones intravenosas, inyecciones intramusculares o inyecciones subcutáneas, y otras formas de dosificación, por ejemplo, gotas para los ojos, preparaciones semisólidas para los ojos, gotas o aerosoles nasales, formas de dosificación transdérmicas, supositorios, cápsulas rectales, soluciones rectales, emulsiones o suspensiones.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden manufacturarse según cualquier abordaje convencional, por ejemplo, mezcla, disolución, emulsión, suspensión, captura, liofilización, extrusión, laminado, aplicación de películas, granulación, trituración, encapsulación, elaboración de grageas o producción de tabletas.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden formularse de cualquier manera convencional, usando uno o más excipientes fisiológicamente aceptables. Puede usarse cualquier abordaje y excipiente conocido en la técnica.

Los excipientes apropiados para preparar las formas de dosificación pueden seleccionarse entre las siguientes categorías: rellenos para tabletas y cápsulas, aglutinantes para tabletas y cápsulas, agentes modificadores de la liberación, desintegrantes, deslizantes, lubricantes, edulcorantes, agentes para enmascarar el sabor, agentes aromatizantes, agentes de recubrimiento, agentes tensioactivos, antioxidantes, agentes amortiguadores, agentes formadores de complejos, agentes emulsionantes, auxiliares de liofilización, agentes de

microencapsulación, bases para ungüentos, potenciadores de la penetración, agentes solubilizantes, solventes, bases para supositorios y agentes de suspensión.

En una forma de realización, la invención está relacionada con el uso de excipientes específicos que son útiles para mejorar la solubilidad, la disolución, la penetración, la absorción y/o la biodisponibilidad de uno o más ingredientes activos, por ejemplo, polímeros hidrófilos, excipientes para una extrusión con calor, agentes tensioactivos, agentes amortiguadores, agentes formadores de complejos, agentes emulsionantes, auxiliares de liofilización, superdesintegrantes, agentes de microencapsulación, potenciadores de la penetración, agentes solubilizantes, co-solventes o agentes de suspensión.

Los ingredientes y los abordajes de manufactura descritos con anterioridad son meramente representativos. También pueden usarse otros materiales y abordajes de procesamiento similares y conocidos en la técnica.

## **EJEMPLOS**

La invención se define adicionalmente en los siguientes Ejemplos. Debe comprenderse que los Ejemplos se proveen sólo a modo ilustrativo. A partir de la discusión precedente y los Ejemplos, un especialista en la materia puede reconocer las características esenciales de la invención, y sin alejarse del espíritu y el alcance de la misma, puede realizar diversos cambios y modificaciones para adaptar la invención a diversos usos y condiciones. Como resultado, la invención no se encuentra limitada por los ejemplos ilustrativos provistos a continuación en la presente, sino que se define por las reivindicaciones adjuntas a la misma.

En general, los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II) pueden prepararse de acuerdo con el conocimiento general de los especialistas en la materia y/o usando métodos provistos en la sección de Ejemplos y/o Intermediarios a continuación. Un especialista en la materia puede seleccionar fácilmente solventes, temperaturas, presiones y otras condiciones de reacción. Los materiales de partida están disponibles comercialmente y/o pueden ser preparados por los especialistas en la materia.

La presente invención a continuación se ilustra por medio de los siguientes ejemplos no limitantes.

En los siguientes ejemplos “temperatura ambiente” denota una temperatura en el rango desde 20 °C hasta 25 °C.

Las abreviaturas usadas en los ejemplos específicos tienen los siguientes significados:

|                      |                                              |
|----------------------|----------------------------------------------|
| AcOH                 | ácido acético                                |
| abs.                 | absoluto                                     |
| ac.                  | acuoso                                       |
| atm                  | atmósfera                                    |
| Boc <sub>2</sub> O   | dicarbonato de di-tert-butilo                |
| BH <sub>3</sub> .THF | solución de complejo borano tetrahidrofurano |
| CDI                  | 1,1'-carbonildiimidazol                      |
| DBU                  | 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno           |
| DCE                  | 1,2-dicloroetano                             |
| DCM                  | diclorometano                                |
| DIPEAN               | N,N-diisopropiletilamina                     |
| DMF                  | N,N'-dimetilformamida                        |

DMSO dimetilsulfóxido

EtOAc acetato de etilo

Et<sub>3</sub>SiH trietilsilano

ESI ionización por electroaspersión

HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetansulfónico)

HPLC cromatografía líquida de alto rendimiento

LC-MS cromatografía líquida acoplada con espectroscopía de masa

MeOH metanol

*n*-BuLi solución de *n*-butillitio

NMP N-metil-2-pirrolidona

PCC clorocromato de piridinio

sat. saturado

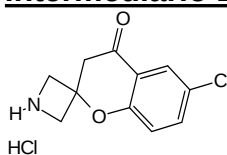
TEA trietilamina

TFA ácido trifluoroacético

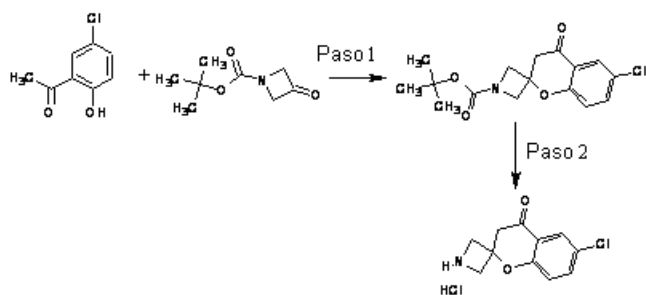
THF tetrahidrofurano

TLC cromatografía en capa delgada

### **Intermediario 1**



**clorhidrato de 6'-cloro-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-[1]benzopiran]-4'-ona**



Paso 1: 6'-cloro-4'-oxo-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-[1]benzopiran]-1-carboxilato de *tert*-butilo

Una solución de 3,42 g (20 mmol) 3-oxoazetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, 3,41g (20 mmol) de 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etan-1-ona y 1,42 g (1,67 mL, 20 mmol) de pirrolidina en metanol (20 mL) se sometió a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, el residuo marrón se disolvió en diclorometano (120 mL), y se particionó con HCl 1 N, luego la fase orgánica se lavó con agua (2x50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con DCM: MeOH para dar 3,02 g (46 %) del compuesto del título.

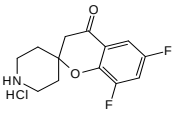
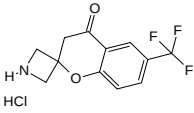
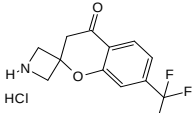
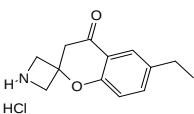
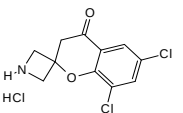
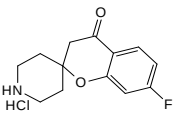
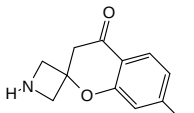
Paso 2: clorhidrato de 6'-cloro-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-[1]benzopiran]-4'-ona

A la solución de 3,0 g (8,9 mmol) de 6'-cloro-4'-oxo-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-[1]benzopiran]-1-carboxilato de *tert*-butilo (del paso previo) en EtOAc (30 mL), se agregó ácido clorhídrico en EtOAc 20 % (30 mL) a 0 °C en 10 minutos. Luego de la adición, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. Luego la mezcla de reacción se concentró hasta aproximadamente 15 mL al vacío, y se diluyó con éter dietílico (20 mL). El cristal marrón claro precipitado se retiró por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó para dar 2,0 g (90 %) del compuesto del título.

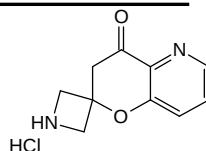
Los compuestos de la Tabla 1 se prepararon a partir de la acetofenona y la cetona alifática cíclica que contiene nitrógeno apropiadas en presencia de pirrolidina de acuerdo con el método descrito para el Intermediario 1.

Tabla 1

| Intermediario | Estructura |
|---------------|------------|
| <b>2</b>      |            |
| <b>3</b>      |            |
| <b>4</b>      |            |
| <b>5</b>      |            |
| <b>6</b>      |            |
| <b>7</b>      |            |
| <b>8</b>      |            |
| <b>9</b>      |            |
| <b>10</b>     |            |

|           |                                                                                      |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>11</b> |    |
| <b>12</b> |    |
| <b>13</b> |    |
| <b>14</b> |    |
| <b>15</b> |    |
| <b>16</b> |  |
| <b>17</b> |  |

### **Intermediario 18**



**clorhidrato de 3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-piran[3,2-b]piridin]-4'-ona**

Paso 1: 4'-oxo-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-piran[3,2-b]piridin]-1-carboxilato de *tert*-butilo

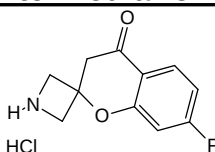
Una solución de 1-(3-hidroxipiridin-2-il)etanona (160 mg; 1,17 mmol), N-*tert*-butoxicarbonil-3-azetidinona (205 mg, 1,2 mmol) y pirrolidina (0,1 mL, 1,2 mmol) en tolueno (4 mL) se agitó a reflujo durante 28 horas. Al completarse la reacción (monitoreo mediante TLC), la mezcla se concentró bajo vacío, y el

residuo marrón oscuro obtenido se particionó entre EtOAc (30 mL) y ácido clorhídrico 1 N (10 mL). Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron en forma sucesiva con agua (2x 20 mL), solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) y salmuera (20 mL). El residuo obtenido luego de la evaporación del solvente se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice usando n-hexano en EtOAc 30 % como eluyente, para dar 100 mg (29 %) del compuesto del título.

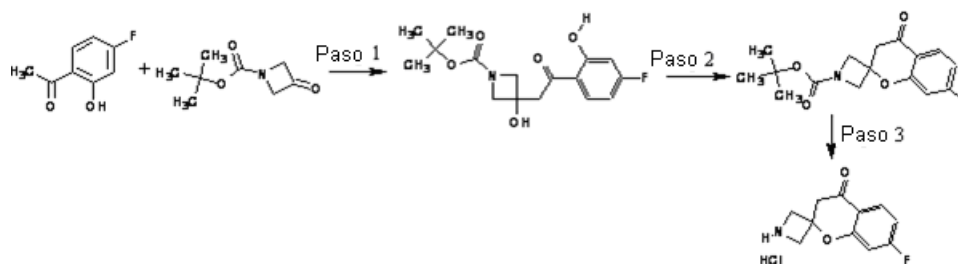
**Paso 2: clorhidrato de 3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-piran[3,2-b]piridin]-4'-ona**

A la solución de 113 mg (0,389 mmol) de 4'-oxo-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-piran[3,2-b]piridin]-1-carboxilato de *tert*-butilo (del paso previo) en EtOAc (2 mL), se agregó ácido clorhídrico en EtOAc 20 % (2 mL) a 0 °C en 10 minutos. Después de la adición, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. Luego la mezcla de reacción se concentró hasta aproximadamente 15 mL al vacío, y se diluyó con éter dietílico (3 mL). El cristal marrón claro precipitado se retiró por filtración, se lavó con éter dietílico, y se secó para dar 80 mg (91 %) del compuesto del título.

**Intermediario 19**



**clorhidrato de 7'-fluoro-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-[1]benzopiran]-4'-ona**



**Paso 1: 3-[2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-2-oxoetil]-3-hidroxiacetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**

A una solución de diisopropilamina (17,7 mL, 125 mmol) en THF (50 mL) enfriada a -15 °C, se agregó *n*-BuLi en hexano 2,5 M (50 mL) por goteo bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a -15 °C durante 30 minutos. Luego se agregó una solución de 8,96 g (58,14 mmol) de 4'-fluoro-2'-hidroxiacetofenona en THF (50 mL) por goteo, y la mezcla se agitó a -15 °C durante 1 hora, y luego se trató con una solución de 3-oxoazetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (12,9 g, 75,6 mmol) en THF (50 mL) por goteo durante 20 minutos, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se detuvo mediante la adición de solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (100 mL). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x90 mL), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (120 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter diisopropílico (50 mL), los cristales blancos precipitados se retiraron por filtración, se lavó con éter diisopropílico, y se secó para dar 16,79 g (89 %) del compuesto del título.

**Paso 2: 7'-fluoro-4'-oxo-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-[1]benzopiran]-1-carboxilato de *tert*-butilo**

A una solución de 14,2 g (43,6 mmol) de 3-[2-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-2-oxoetil]-3-hidroxiacetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en piridina seca (35 mL), se

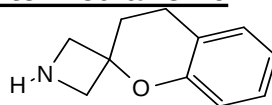
agregó 14,48 g (9,58 mL, 68,12 mmol) de anhídrido trifluoroacético por goteo bajo una atmósfera de nitrógeno a - 10 °C. Después de la adición, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante entre 1 y 2 horas. Luego la mezcla de reacción se diluyó con etanol (80 mL), y se trató con 49 g (48 mL) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Durante la adición, la temperatura de la mezcla se elevó a 50 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en EtOAc (160 mL), y se lavó con agua (2x80 mL), HCl 1 N (80 mL), solución de NaHCO<sub>3</sub> 1 M (80 mL) y salmuera (40 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró con una mezcla de éter dietílico y *n*-hexano (1:1, 40 mL), los cristales blancos precipitados se retiraron por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó para dar 4,9 g (36 %) del compuesto del título.

El licor madre evaporado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar otros 2,05 g (15 %) del compuesto del título.

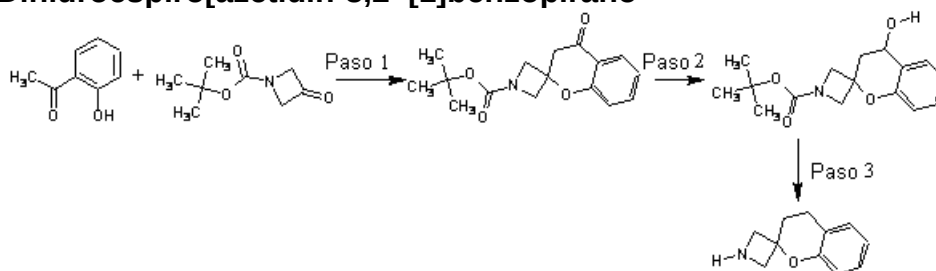
Paso 3: clorhidrato de 7'-fluoro-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-[1]benzopiran]-4'-ona

A la solución de 6,05 g (19,7 mmol) de 7'-fluoro-4'-oxo-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-[1]benzopiran]-1-carboxilato de *tert*-butilo (del paso previo) en EtOAc (60 mL), se agregó HCl en EtOAc 20 % (60 mL) a 0 °C durante 10 minutos. Después de la adición, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó a esta temperatura durante 2 horas. Luego el volumen de la mezcla de reacción se redujo a 15-20 mL al vacío, y se diluyó con éter dietílico (30 mL). Los cristales blancos precipitados se retiraron por filtración, se lavó con éter dietílico, y se secó para dar 4,53 g (94 %) del compuesto del título.

### Intermediario 20



### **3',4'-Dihidroespiro[azetidin-3,2'-[1]benzopirano**



#### Paso 1. 4'-oxo-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-[1]benzopiran]-1-carboxilato de *tert*-butilo

Este intermediario se preparó a partir de la 2-hidroxi-acetofenona apropiada y 3-oxoazetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo con pirrolidina de acuerdo con el método descrito para el Intermediario 1.

#### Paso 2. 4'-hidroxi-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-[1]benzopiran]-1-carboxilato de *tert*-butilo

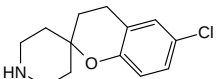
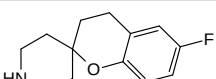
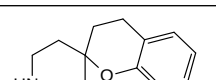
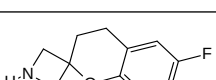
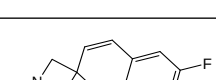
A la solución de 400 mg (1,38 mmol) de 4'-oxo-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-[1]benzopiran]-1-carboxilato de *tert*-butilo en MeOH (5 mL), se agregó NaBH<sub>4</sub> (52,3 mg, 1,38 mmol) en porciones bajo enfriamiento con agua helada. Después de la adición, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó a esta temperatura durante 4 horas. Luego la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en EtOAc (15 mL), se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró al vacío, para dar 320 mg (79 %) del compuesto del título. El espirocroman-4-ol crudo obtenido se usó en el siguiente paso sin purificación.

#### Paso 3. 3',4'-Dihidroespiro[azetidin-3,2'-[1]benzopirano

A la solución de 4'-hidroxi-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-[1]benzopiran]-1-carboxilato de *tert*-butilo (292 mg, 1 mmol) en ácido trifluoroacético (4 mL), se agregó Et<sub>3</sub>SiH (450 mg, 4 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas. Luego la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en agua, y el pH se ajustó a 9 por la adición de solución de NaOH 1,5 N. La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x), los extractos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró al vacío, para dar 80 mg (50 %) del compuesto del título. El derivado de 3,4-dihidroespirocromeno crudo obtenido se usó en el siguiente paso sin purificación.

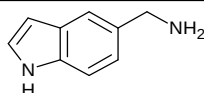
Los compuestos de la Tabla 2 se prepararon a partir de la secuencia de reacción de espirocroman-4-ona, espirocroman-4-ol, 3,4-dihidroespirocromeno apropiada por medio de los métodos descritos para el Intermediario 20.

Tabla 2

| Intermediario | Estructura                                                                           |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>21</b>     |  |
| <b>22</b>     |  |
| <b>23</b>     |  |
| <b>24</b>     |  |
| <b>25</b>     |  |

Los Intermediarios 24 y 25 provenientes de la reacción de desoxigenación reductiva de 6'-fluoro-4'-hidroxi-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-[1]benzopiran]-1-carboxilato de tert-butilo se usaron en el siguiente paso sin separación.

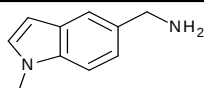
**Intermediario 26**



**(1*H*-indol-5-il)metanamina**

El compuesto está disponible comercialmente de Sigma Aldrich (nro. de catálogo: 655864).

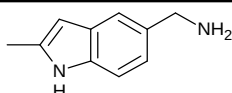
**Intermediario 27**



**(1-Metil-1*H*-indol-5-il)metanamina**

El compuesto está disponible comercialmente de Maybridge (nro. de catálogo: CC41413DA).

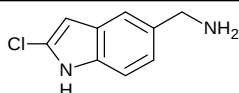
**Intermediario 28**



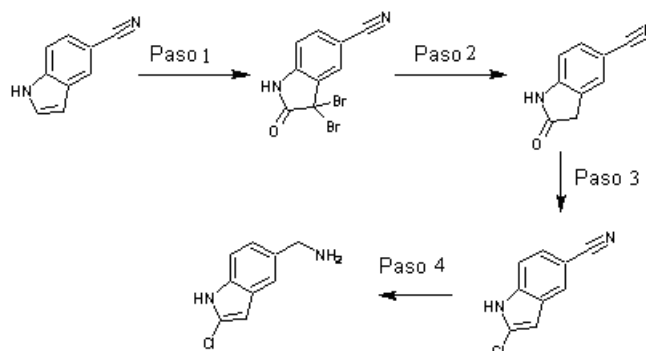
**(2-Metil-1*H*-indol-5-il)metanamina**

El compuesto está disponible comercialmente de Enamine (nro. de catálogo: EN300-209649).

**Intermediario 29**



**(2-Cloro-1*H*-indol-5-il)metanamina**



#### Paso 1: 3,3-Dibromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

A una solución agitada de 1H-indol-5-carbonitrilo (7,10 g; 50 mmol, Combi-Blocks) en *tert*-butanol (250 mL), se agregó bromo (42,5 g; 13,5 mL, 275 mmol) por goteo (20 min) a 25 °C y se agitó durante 1,5 horas. Una vez completa la reacción, la mezcla de reacción se concentró bajo vacío. Este residuo se diluyó con EtOAc (400 mL), y se agregó agua (75 mL). La fase orgánica se lavó con agua (2x100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se agitó con éter diisopropílico (100 mL) durante 30 minutos. Los cristales precipitados se retiraron por filtración, se lavó con éter diisopropílico, y se secó para dar 12,89 g (81 %) del compuesto del título como un sólido marrón rojizo.

#### Paso 2: 2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

A una suspensión de 3,3-dibromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo (12,89 g; 40,8 mmol) en AcOH (270 mL), se agregó Zn en polvo (16,3 g; 250 mmol) en porciones (aprox. 2 g cada una). La temperatura de la mezcla no se dejó superar 35 °C y se agitó durante 2 horas a 30 °C. Una vez completa la reacción, la mezcla de reacción se concentró bajo vacío. Este residuo se suspendió en EtOAc (300 mL), se retiró por filtración, el sólido se agitó con EtOAc (150 mL) nuevamente, luego se retiró por filtración. La fase orgánica combinada

se concentró al vacío. El residuo se agitó con solución de HCl 1 N (100 mL) durante 1 hora, se retiró por filtración, se lavó con agua (2x5 mL), y se secó para dar 3,86 g (60 %) del compuesto del título.

**Paso 3: 2-Cloro-1*H*-indol-5-carbonitrilo**

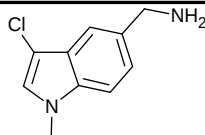
A una suspensión agitada de 2-oxoindolin-5-carbonitrilo (5,8 g; 36,9 mmol) en DCE (23 ml), se agregó POCl<sub>3</sub> (11,5 g, 6,95 mL; 74,79 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 30 minutos a 90 °C. Luego de enfriar la reacción, se agregó imidazol (2,75 g, 44,55 mmol) y se calentó adicionalmente a 90 °C durante 2 horas. Una vez completa la reacción, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (110 mL) y se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con THF: *n*-Hexano 9:1 para dar 4,58 g (70 %) del compuesto del título como un sólido amarillo.

**Paso 4: (2-Cloro-1*H*-indol-5-il)metanamina**

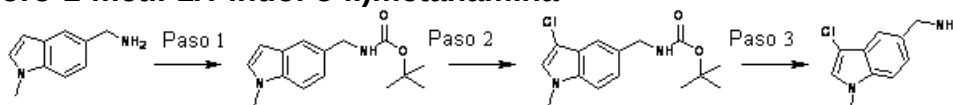
A una solución agitada de 2-cloro-1*H*-indol-5-carbonitrilo (4,48 g; 25,3 mmol) en THF seco (23 mL), se agregó LiAlH<sub>4</sub> (1 M en THF; 45 mL; 45 mol) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se sometió a reflujo a 65 °C durante 2 horas. El análisis por TLC mostró la formación del producto. La mezcla de reacción se detuvo con EtOAc (20 mL) a 0 °C y se agregó solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (15 mL) por goteo. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó exhaustivamente con acetato de etilo (100 mL). El material filtrado se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó

mediante cristalización desde EtOAc (50 mL) para dar 3,9 g (85 %) del compuesto del título como un sólido blanco opaco.

### **Intermediario 30**



### **(3-Cloro-1-metil-1*H*-indol-5-il)metanamina**



#### **Paso 1: *N*-[(1-metil-1*H*-indol-5-il)metil]carbamato de *tert*-butilo**

A una solución agitada de (1-metil-1*H*-indol-5-il)metanamina (640 mg; 3,995 mmol) y DIPEA (1,03g; 1,39 mL, 7,98 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL), se agregó una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (Boc<sub>2</sub>O) (1,74 g; 7,97 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El análisis por TLC mostró la formación del producto. La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) y se lavó con agua (50 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash para dar 786 mg (76 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

#### **Paso 2: *N*-[(3-cloro-1-metil-1*H*-indol-5-il)metil]carbamato de *tert*-butilo**

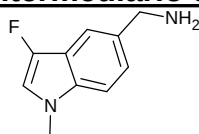
A una solución agitada de *N*-[(1-metil-1*H*-indol-5-il)metil]carbamato de *tert*-butilo (160 mg; 0,615 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL), se agregó *N*-clorosuccinimida (82 mg; 0,61 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. El análisis por TLC mostró la formación del producto. La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL), y

se lavó con agua (20 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (15 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash para dar 145 mg (80 %) del compuesto del título como un aceite.

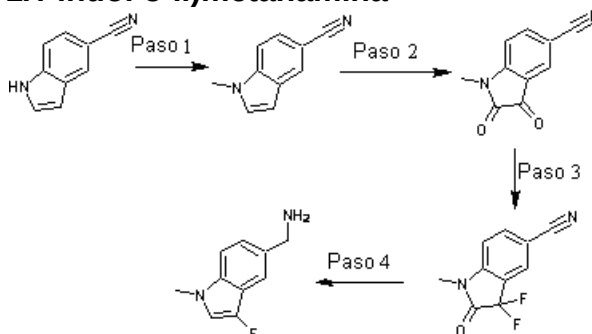
### Paso 3: (3-Cloro-1-metil-1*H*-indol-5-il)metanamina

A la solución de *N*-[(3-cloro-1-metil-1*H*-indol-5-il)metil]carbamato de *tert*-butilo (72 mg, 0,244 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (3 mL), se agregó CF<sub>3</sub>COOH (300 mg; 0,2 mL, 3 mmol) a 0-2 °C bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez completa la reacción (monitoreo mediante TLC) la mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL), el pH se ajustó a 10 por la adición de solución de NaOH 1 N (bajo enfriamiento), la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x15 mL), la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, se eluyó con MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 10 %, para dar 49 mg del compuesto del título como un sólido amarillo.

### Intermediario 31



### (3-Fluoro-1-metil-1*H*-indol-5-il)metanamina



Paso 1: 1-Metil-1*H*-indol-5-carbonitrilo

A una solución de 1*H*-indol-5-carbonitrilo (2,09 g, 14,7 mmol) en DMF (16 mL), se agregó NaH (840 mg, 60 % en aceite, 21 mmol) con agitación vigorosa a 0 °C bajo atmósfera de argón. La solución se agitó durante 30 minutos, luego se agregó yodometano (9,12 g, 4 mL, 63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se detuvo con agua (50 mL), y se extrajo con EtOAc (3x120 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavó con agua (2x50 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró al vacío, y el tolueno seco se evaporó del residuo para dar 2,3 g del compuesto del título como un sólido blanco opaco, usado en el siguiente paso sin purificación.

Paso 2: 1-Metil-2,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-carbonitrilo

A la solución de 1-metil-1*H*-indol-5-carbonitrilo (1,38 g, 8,83 mmol) en acetonitrilo (40 mL), se agregó PCC (7,6 g, 35,2 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 7 horas. Una vez completa la reacción (monitoreo mediante TLC), la mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se particionó entre H<sub>2</sub>O y EtOAc. El material insoluble se retiró por filtración, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y el solvente se evaporó hasta secar. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice eluyendo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar 760 mg del compuesto del título como un sólido anaranjado.

Paso 3: 3,3-Difluoro-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-carbonitrilo

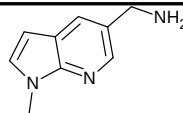
A la solución de trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (Deoxofluor, 50 % en tolueno, 5 mL, 10 mmol) se agregó 1-metil-2,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-carbonitrilo (502 mg, 2,7 mmol) bajo atmósfera de argón, luego se agregaron 25 µL de EtOH abs., y la mezcla se calentó a 90 °C durante 1 hora.

La reacción se detuvo mediante MeOH (1 mL) y se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL), luego la mezcla se volcó sobre solución saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> fría, y el producto se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y el solvente se evaporó hasta secar. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, se eluyó con un gradiente de EtOAc/hexano 0-20 % para dar 322 mg del compuesto del título como un sólido amarillo.

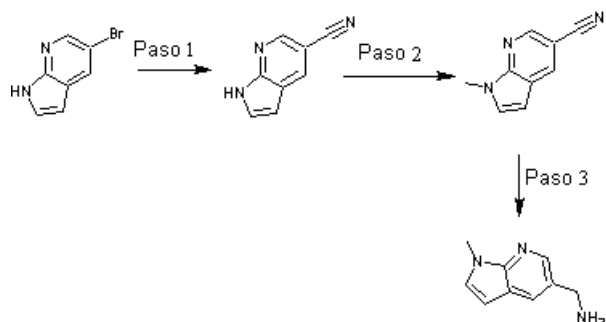
**Paso 4: (3-Fluoro-1-metil-1*H*-indol-5-il)metanamina**

A la solución de 3,3-difluoro-1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-carbonitrilo (510 mg, 2,45 mmol) en THF seco (10 mL), se agregó BH<sub>3</sub>.THF (1 M en THF) (7,5 mL, 7,5 mmol) a 0-2 °C bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez completa la reacción (monitoreo mediante TLC), se agregó MeOH (10 mL) bajo enfriamiento, y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (50 mL), se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (25 mL), luego con salmuera (25 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, se eluyó con MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 10 % para dar 70 mg del compuesto del título como un sólido amarillo claro.

**Intermediario 32**



**{1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il}metanamina**



El compuesto 5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina está disponible comercialmente de Combi Blocks (nro. de catálogo: EN-0206) y la azaindolina deseada se prepara en la secuencia de pasos ilustrada precedentemente.

Paso 1: 1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo

El intermediario se prepara como se describe en EP 1782811 A1 (EISAI R&D MAN CO LTD).

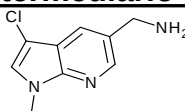
Paso 2: 1-Metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo

El intermediario se prepara como se describe en WO 2009/155017 A2 (MERCK & CO INC).

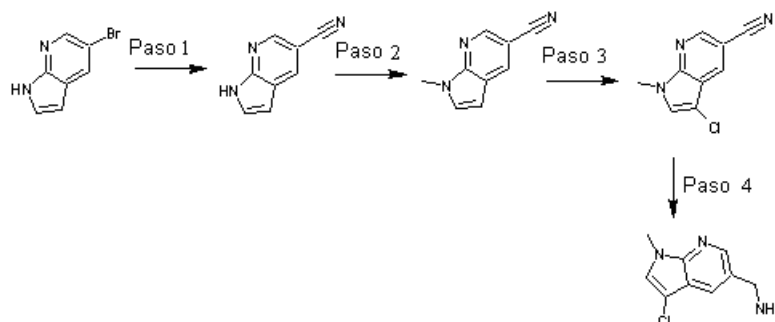
Paso 3: {1-Metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il}metanamina

El intermediario se prepara como se describe en WO 2012/042915 A1 (RAQUALIA PHARMA INC).

### **Intermediario 33**



**{3-Cloro-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il}metanamina**



El compuesto 5-bromo-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina está disponible comercialmente de Combi Blocks (nro. de catálogo: EN-0206), y el derivado 3-cloroazaindol deseado se prepara en la secuencia de pasos ilustrada precedentemente.

Paso 1: 1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo

El intermediario se prepara como se describe en EP 1782811 A1 (EISAI R&D MAN CO LTD)

Paso 2: 1-Metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo

El intermediario se prepara como se describe en WO 2009/155017 A2 (MERCK & CO INC)

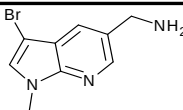
Paso 3: 3-Cloro-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo

A una solución de 1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo (600 mg, 3,69 mmol) en DMF (14 mL), se agregó *N*-clorosuccinimida (502 mg, 3,76 mmol) con agitación vigorosa a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una vez completa la reacción (monitoreo mediante TLC), la mezcla se concentró al vacío (el tolueno seco se evaporó del residuo varias veces). El residuo se disolvió en una mezcla de éter dietílico - EtOAc (1:1, 40 mL), y se lavó con agua (3x15 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar 670 mg del compuesto del título, usado en el siguiente paso sin purificación.

Paso 4: {3-Cloro-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il}metanamina

El intermediario se prepara como se describe en WO 2012/042915 A1 (RAQUALIA PHARMA INC).

**Intermediario 34**



**{3-Bromo-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il}metanamina**

Paso 1-2:

Los intermediarios se prepararon en una secuencia de pasos descrita para el Intermediario 33, por los mismos métodos que los descritos en EP 1782811 A1 (EISAI R&D MAN CO LTD) y WO 2009/155017 A2 (MERCK & CO INC).

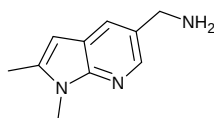
Paso 3: 3-Bromo-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo

A una solución de 1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo (358 mg, 2,28 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6,5 mL), se agregó *N*-bromosuccinimida (446 mg, 2,51 mmol) con agitación vigorosa a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una vez completa la reacción (monitoreo mediante TLC) la mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) y se lavó con agua (3x20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar 670 mg del compuesto del título, usado en el siguiente paso sin purificación.

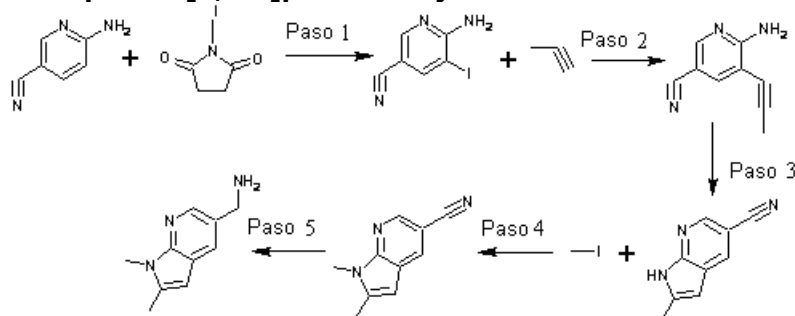
Paso 4: {3-Bromo-1-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il}metanamina

El intermediario se prepara como se describe en WO 2012/042915 A1 (RAQUALIA PHARMA INC).

**Intermediario 35**



### **{1,2-Dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il}metanamina**



#### **Paso 1: 6-Amino-5-iodopiridin-3-carbonitrilo**

A una solución de 2-amino-5-cianopiridina (500 mg, 4,2 mmol) en DMF (5 mL), se agregó ácido trifluoroacético (574 mg, 386  $\mu$ L, 1,2 equivalentes mol). A temperatura ambiente se agregó *N*-iodosuccinimida (1,04 g, 4,62 mmol, 1,1 equivalentes mol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 horas. La conversión completa se verificó por TLC. Luego de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente el producto se precipitó agregando la mezcla de reacción sobre agua. Después de neutralizar con  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  y NaOH 1 N el compuesto del título (660 mg) se recogió mediante filtración como un sólido marrón. Se usó en el siguiente paso sin purificación.

#### **Paso 2: 6-Amino-5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-carbonitrilo**

A la mezcla degasificada de 6-amino-5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-carbonitrilo (329 mg, 1,34 mmol), bis'(trifenilfosfin)dicloropaladio(0) (95 mg, 0,134 mmol), ioduro de cobre (I) (128 mg, 0,671 mmol) y trietilamina (976 mg, 1,34 mL, 9,64 mmol) en THF abs. se agregó (18 mL) una solución de propino (3-4 % en THF; 13,2 mL) a través de un septum a 0-5 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0-5 °C, luego durante otras 18 horas a temperatura ambiente. La

reacción se detuvo mediante la adición de solución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . El sólido se retiró mediante filtración y la almohadilla se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica combinada se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice, se eluyó con EtOAc en ciclohexano 40 % para dar 150 mg del compuesto del título como un sólido amarillo (71 %).

**Paso 3: 2-Metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo**

A una solución de 6-amino-5-(prop-1-in-1-il)piridin-3-carbonitrilo (300 mg, 1,91 mmol) en DMF (5 mL), se agregó tert-butoxido de potasio (428 mg, 3,82 mmol, 2 equivalentes mol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 5,5 horas. La conversión completa se verificó por TLC. Luego de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente la mezcla se volcó sobre agua y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica combinada se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar 279 mg (93 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. Se usó en el siguiente paso sin purificación.

**Paso 4: 1,2-Dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo**

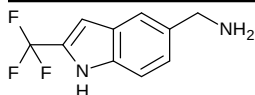
A la solución de 2-metil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo (279 mg, 1,78 mmol) en DMF (7,5 mL), se agregó hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) (92 mg, 2,31 mmol, 1,3 equivalentes mol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 minutos, luego se agregó yodometano (380 mg, 167  $\mu\text{L}$ ) en DMF (1,5 mL) por goteo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La conversión completa se verificó por TLC. La mezcla se volcó sobre agua y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x20 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró al vacío, para dar 298 mg

(98 %) del compuesto del título como un sólido amarillo. Se usó en el siguiente paso sin purificación.

**Paso 5: 1-(1,2-Dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-il)metanamina**

A una solución de 1,2-dimetil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-carbonitrilo (297 mg, 1,73 mmol) en una mezcla de MeOH (100 mL) y solución de amoníaco en agua 25 % (25 mL), se agregó Raney-Ni (200 mg) y la mezcla se agitó a 1 atm de H<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, y el material filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 226 mg (74 %) del compuesto del título como un sólido amarillo.

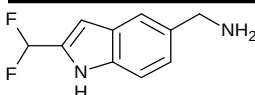
**Intermediario 36**



**[2-(Trifluorometil)-1*H*-indol-5-il]metanamina**

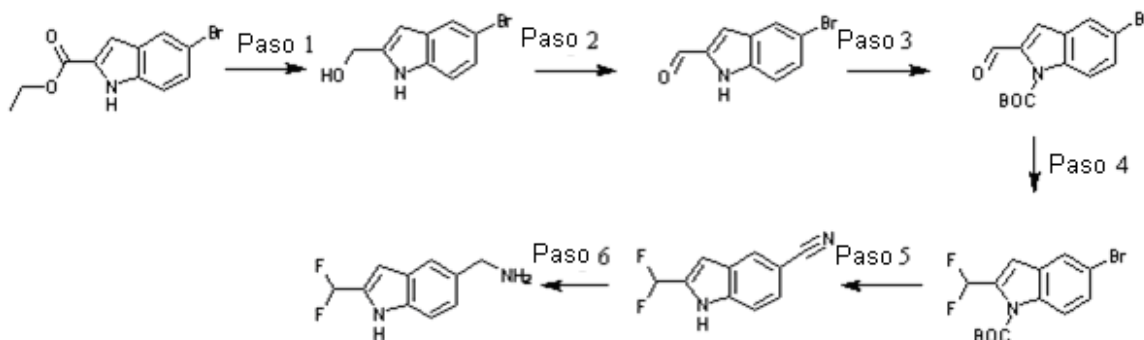
El intermediario se prepara como se describe en WO 2009/127678 A1 (GLAXO GROUP LTD).

**Intermediario 37**



**[2-(difluorometil)-1*H*-indol-5-il]metanamina**

El compuesto 5-bromo-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo está disponible comercialmente de Aldrich (nro. de catálogo: 724718) y la 2-difluorometilindol-amina deseada se prepara en una secuencia de pasos ilustrada a continuación.



#### Paso 1: (5-Bromo-1H-indol-2-il)metanol

A la solución de 5-bromo-1H-indol-2-carboxilato de etilo (2,08 g, 7,77 mmol) en THF seco (30 mL), se agregó solución de  $\text{LiAlH}_4$  (1 M en THF) (7,0 mL, 7,0 mmol) a 0-2 °C bajo atmósfera de argón, luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Una vez completa la reacción (monitoreo mediante TLC), se agregó solución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL) bajo enfriamiento, y la mezcla se extrajo con EtOAc (2x50 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró al vacío, para dar 1,73 g del compuesto crudo como un sólido marrón claro. Se usó en el siguiente paso sin purificación.

#### Paso 2: 5-Bromo-1H-indol-2-carbaldehído

A la solución (5-bromo-1H-indol-2-il)metanol (1,0 g, 4,42 mmol) en acetonitrilo seco (20 mL), se agregó  $\text{MnO}_2$  (1,92 g, 22,1 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una vez completa la reacción (monitoreo mediante TLC), la suspensión se retiró por filtración, y se lavó con EtOAc (5x15 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El sólido marrón crudo se cristalizó a partir de acetona para dar 656 mg (66 % del compuesto del título).

#### Paso 3: 5-bromo-2-formil-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo

A una solución agitada de 5-bromo-1*H*-indol-2-carbaldehído (518 mg; 2,2 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (27 mg; 0,22 mmol) en acetonitrilo (20 mL), se agregó Boc<sub>2</sub>O (965 mg; 4,4 mmol) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El análisis por TLC mostró la formación del producto. La mezcla de reacción se evaporó hasta secar, y el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash para dar 664 mg (93 %) del compuesto del título como un sólido amarillo.

Paso 4: 5-bromo-2-(difluorometil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo

A la solución de 5-bromo-2-formil-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (657 mg, 2,027 mmol) en diclorometano seco (20 mL), se agregó solución de Deoxo-Fluor® (bis(2-metoxietil)(trifluorosulphanil)amina) 50 % en THF (6,28 g, 14,2 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una vez completa la reacción (monitoreo mediante TLC), la mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash para dar 642 mg (91 %) del compuesto del título como un aceite amarillo.

Paso 5: 2-(Difluorometil)-1*H*-indol-5-carbonitrilo

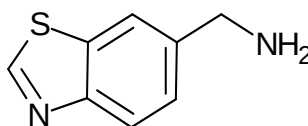
A la solución de 5-bromo-2-(difluorometil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (639 mg, 1,848 mmol) en NMP (15 mL), se agregó cianuro de zinc (326 mg, 2,77 mmol) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (214 mg, 0,184 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 horas, luego a 90 °C durante 3 horas bajo atmósfera de argón. El progreso de la reacción se monitoreó por TLC. La mezcla se volcó sobre agua (100 mL), y se extrajo con EtOAc (3x30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (4x50 mL) y salmuera. La fase

orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash para dar 241 mg (68 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

**Paso 6: [2-(Difluorometil)-1*H*-indol-5-il]metanamina**

A una solución de 2-(difluorometil)-1*H*-indol-5-carbonitrilo (211 mg, 1,08 mmol) en una mezcla de MeOH (24 mL) y solución de amoníaco en agua 25 % (6 mL), se agregó Raney-Ni (100 mg) y la mezcla se agitó a 1 atm de H<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, luego se lavó con MeOH (3x10 mL), y luego el material filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 218 mg (aproximadamente 100 %) del compuesto del título como un sólido marrón claro.

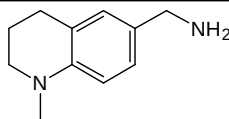
**Intermediario 38**



**1-(1,3-benzotiazol-6-il)metanamina**

El intermediario se prepara como se describe en WO 2011/079804 A1 (HUTCHISON MEDIPHARMA LTD) o US 20100298314 A1 (SCHERING CORP).

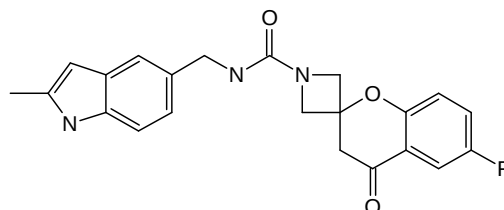
**Intermediario 39**



**1-(1-Metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)metanamina**

El compuesto está disponible comercialmente de Enamine (nro. de catálogo: EN300-57206).

**Ejemplo 1**



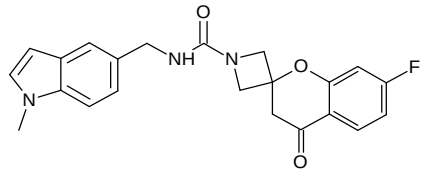
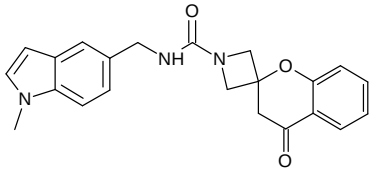
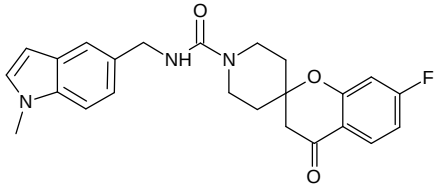
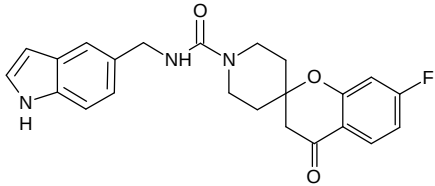
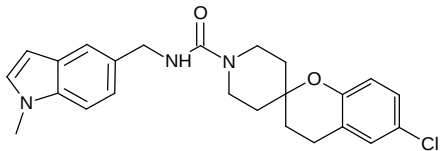
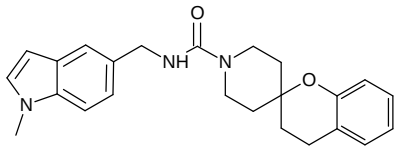
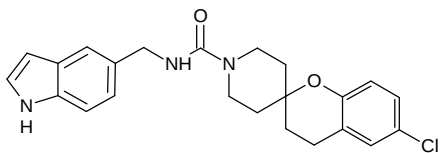
**6'-Fluoro-N-[(2-metil-1*H*-indol-5-il)metil]-4'-oxo-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-[1]benzopiran]-1-carboxamida**

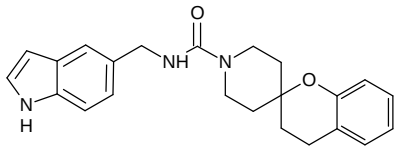
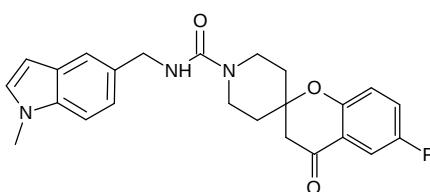
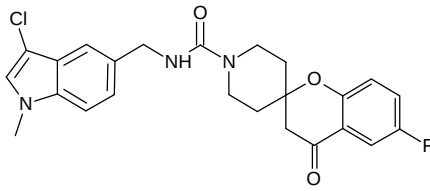
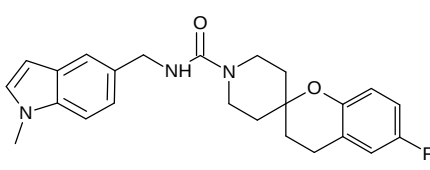
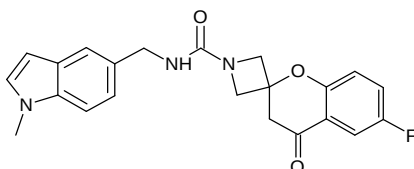
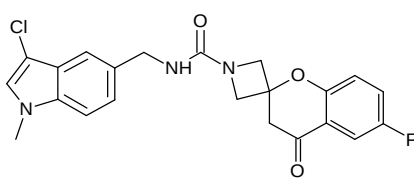
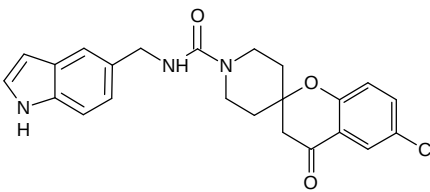
A la mezcla de 800 mg (5,0 mmol) de 2-(metil-1*H*-indol-5-il)metanamina (Intermediario 26) y 1,295 g (1,75 mL, 10 mmol) de DIPEA en 120 mL de diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), se agregó cloroformiato de 4-nitrofenilo (1020 mg, 5,06 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de argón. La suspensión color amarillo claro se agitó durante 1 hora bajo esta condición. Después del período de activación, se agregó la mezcla de clorhidrato de 6'-fluoro-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-[1]benzopiran]-4'-ona (1,22 g, 5 mmol, Intermediario 6) y 1,75 mL de DIPEA (7,75 mmol) en 30 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Después de la adición, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 22 horas. Una vez completa la reacción (monitoreo mediante TLC), la mezcla se lavó con agua (2x40 mL), luego con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró al vacío, para dar 1,8 g del compuesto crudo. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y MeOH (10:1) para dar 1,02 g (50 %) del compuesto del título. LC-MS (ESI) *m/z* [M+H]<sup>+</sup> = 394,1

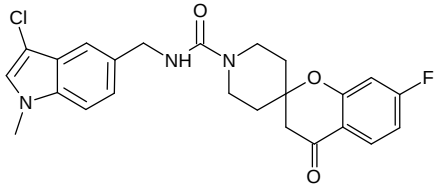
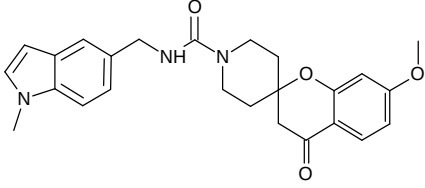
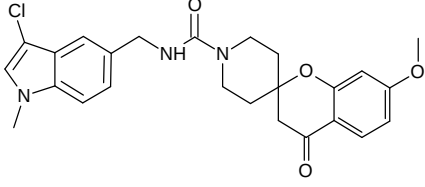
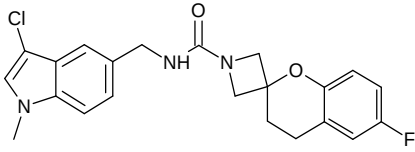
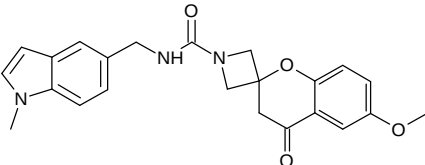
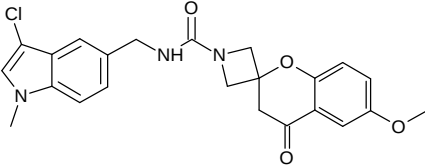
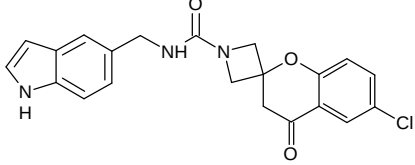
Los siguientes ejemplos de la Tabla 3 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1.

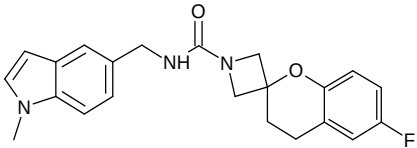
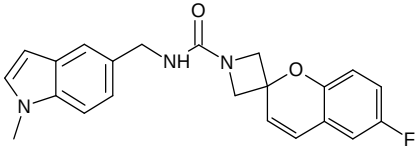
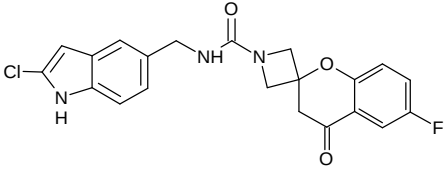
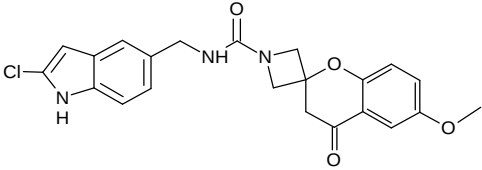
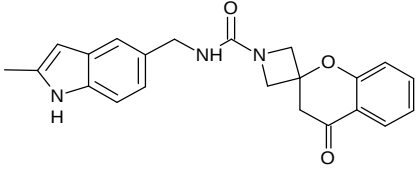
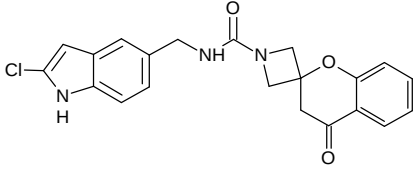
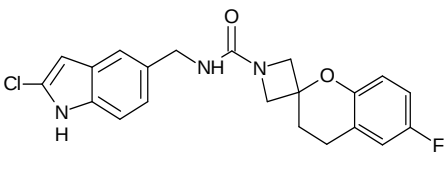
Tabla 3

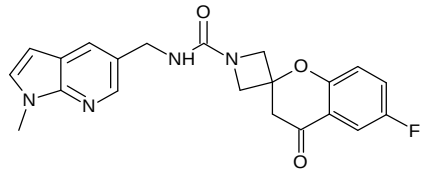
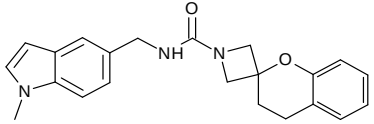
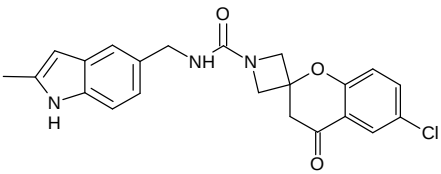
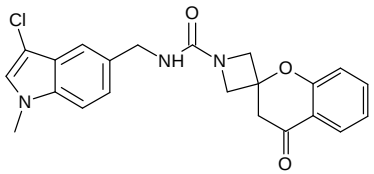
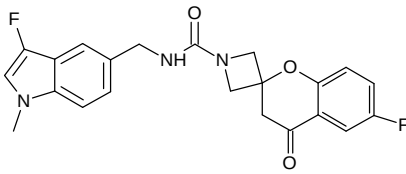
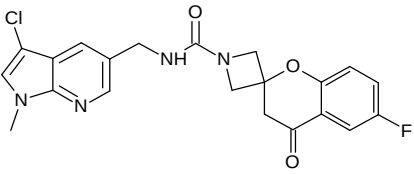
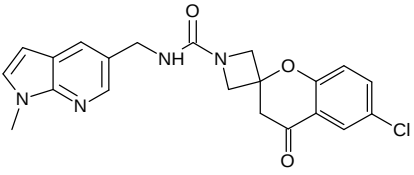
| Ejemplo          | Estructura | Intermediarios   | LC-MS<br>(ESI)<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|------------------|------------|------------------|--------------------------------------|
| 2                |            | Int. 28 e Int. 2 | 438,2                                |
| 3                |            | Int. 28 e Int. 1 | 410,1                                |
| 4                |            | Int. 27 e Int. 5 | 404,2                                |
| 5                |            | Int. 27 e Int. 3 | 424,1                                |
| 5-A <sup>a</sup> |            | Int. 27 e Int. 3 | 424,1                                |
| 5-B <sup>a</sup> |            | Int. 27 e Int. 3 | 424,1                                |

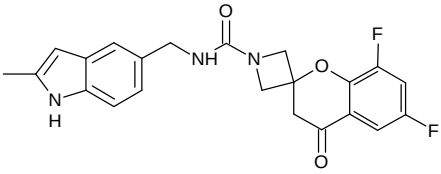
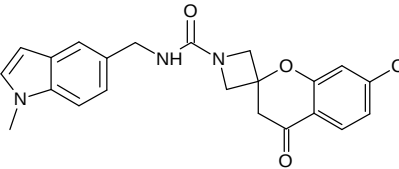
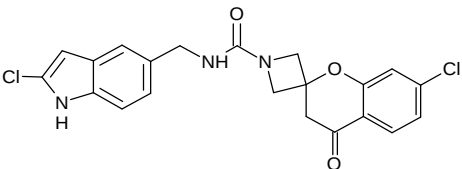
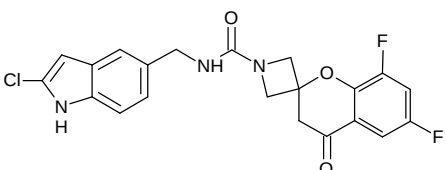
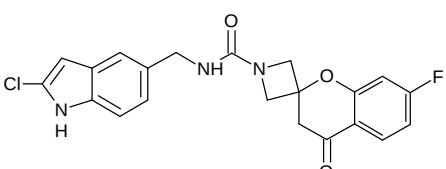
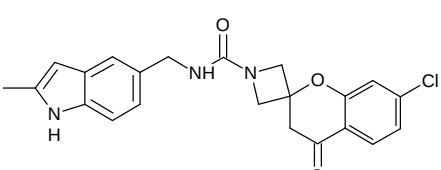
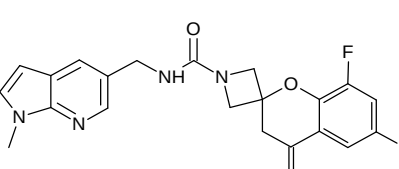
|           |                                                                                     |                   |       |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------|
| <b>6</b>  |    | Int. 27 e Int. 19 | 394,1 |
| <b>7</b>  |    | Int. 27 e Int. 4  | 376,2 |
| <b>8</b>  |    | Int. 27 e Int. 16 | 422,2 |
| <b>9</b>  |  | Int. 26 e Int. 16 | 408,2 |
| <b>10</b> |  | Int. 27 e Int. 21 | 424,2 |
| <b>11</b> |  | Int. 27 e Int. 23 | 390,2 |
| <b>12</b> |  | Int. 26 e Int. 21 | 410,2 |

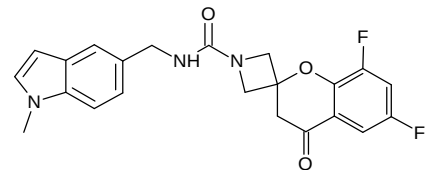
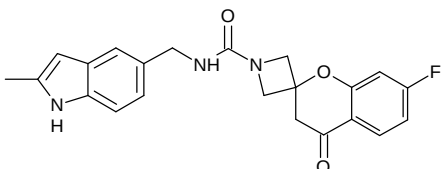
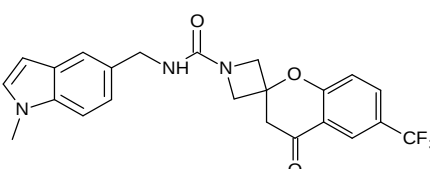
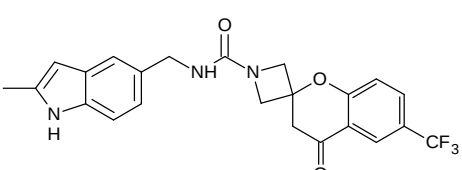
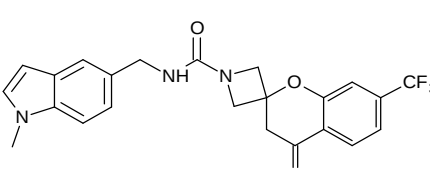
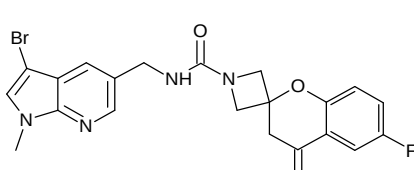
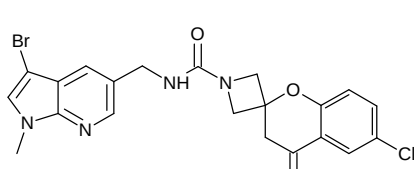
|           |                                                                                     |                   |       |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------|
| <b>13</b> |    | Int. 26 e Int. 23 | 376,2 |
| <b>14</b> |    | Int. 27 e Int. 7  | 422,2 |
| <b>15</b> |    | Int. 30 y Int,7   | 456,2 |
| <b>16</b> |  | Int. 27 e Int. 22 | 408,2 |
| <b>17</b> |  | Int. 27 e Int. 6  | 394,1 |
| <b>18</b> |  | Int. 30 e Int. 6  | 428,1 |
| <b>19</b> |  | Int. 26 e Int. 2  | 424,1 |

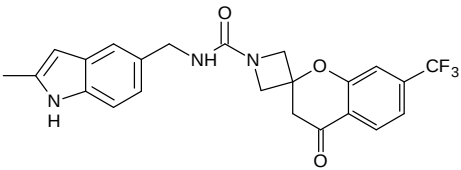
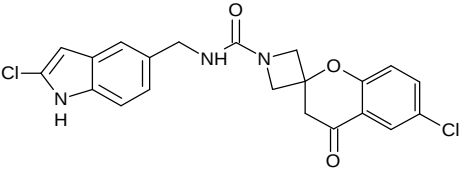
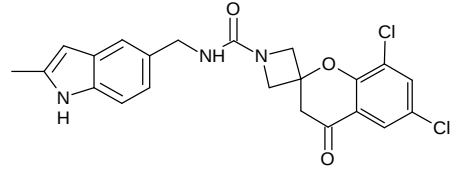
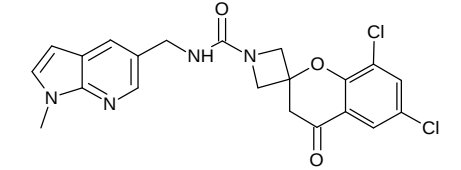
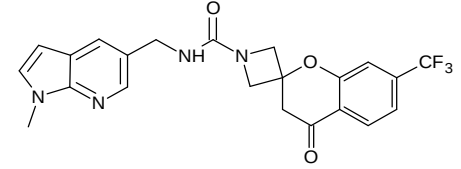
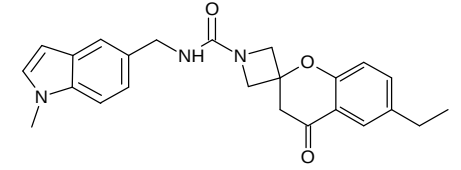
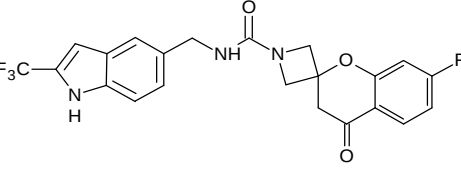
|           |                                                                                     |                   |       |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------|
| <b>20</b> |    | Int. 30 e Int. 7  | 456,2 |
| <b>21</b> |    | Int. 27 e Int. 9  | 434,2 |
| <b>22</b> |    | Int. 30 e Int. 9  | 468,2 |
| <b>23</b> |  | Int. 30 e Int. 24 | 414,1 |
| <b>24</b> |  | Int. 27 e Int. 8  | 406,2 |
| <b>25</b> |  | Int. 30 e Int. 8  | 440,1 |
| <b>26</b> |  | Int. 26 e Int. 1  | 396,1 |

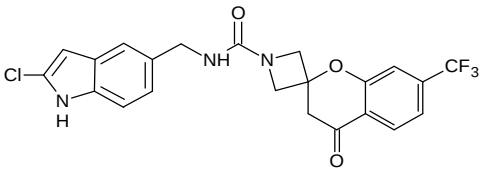
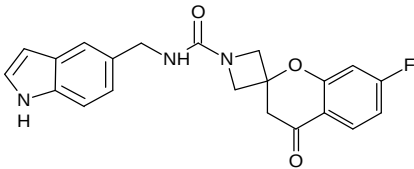
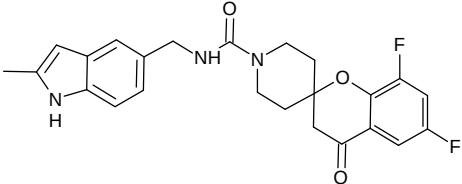
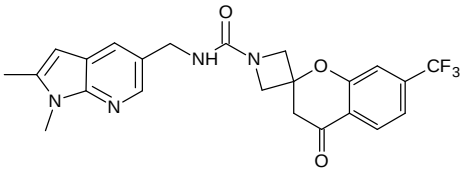
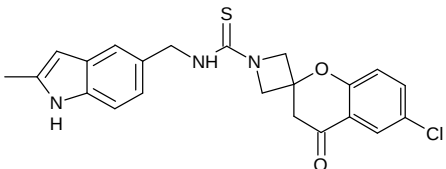
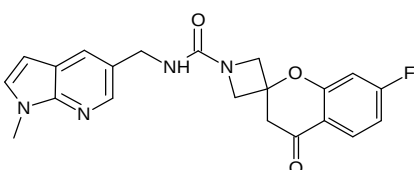
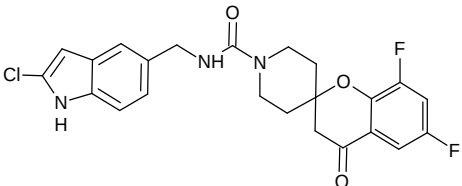
|           |                                                                                     |                   |       |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------|
| <b>27</b> |    | Int. 27 e Int. 24 | 380,2 |
| <b>28</b> |    | Int. 27 e Int. 25 | 378,2 |
| <b>29</b> |    | Int. 29 e Int. 6  | 414,1 |
| <b>30</b> |  | Int. 29 e Int. 8  | 426,1 |
| <b>31</b> |  | Int. 28 e Int. 4  | 376,2 |
| <b>32</b> |  | Int. 29 e Int. 4  | 396,1 |
| <b>33</b> |  | Int. 29 e Int. 24 | 400,1 |

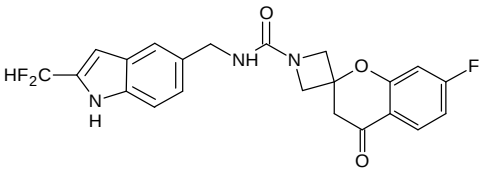
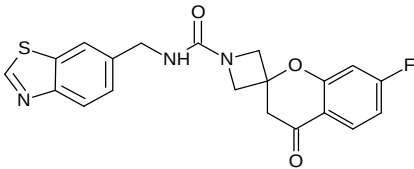
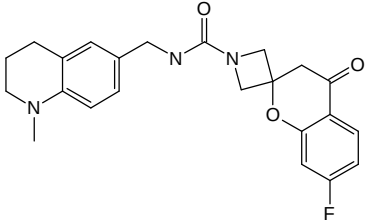
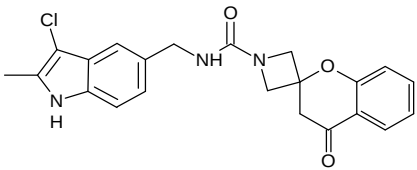
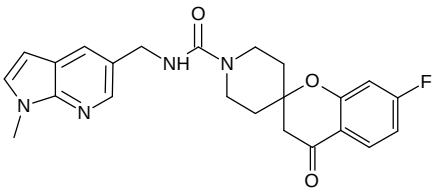
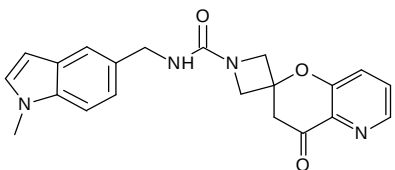
|           |                                                                                     |                   |       |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------|
| <b>34</b> |    | Int. 32 e Int. 6  | 395,2 |
| <b>35</b> |    | Int. 27 e Int. 20 | 362,2 |
| <b>36</b> |    | Int. 28 e Int. 1  | 410,1 |
| <b>37</b> |  | Int. 30 e Int. 4  | 410,1 |
| <b>38</b> |  | Int. 31 e Int. 6  | 412,2 |
| <b>39</b> |  | Int. 33 e Int. 6  | 429,1 |
| <b>40</b> |  | Int. 32 e Int. 1  | 411,1 |

|           |                                                                                     |                   |       |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------|
| <b>41</b> |    | Int. 28 e Int. 10 | 412,2 |
| <b>42</b> |    | Int. 27 e Int. 17 | 410,1 |
| <b>43</b> |    | Int. 29 e Int. 17 | 430,1 |
| <b>44</b> |  | Int. 29 e Int. 10 | 432,2 |
| <b>45</b> |  | Int. 29 e Int. 19 | 414,1 |
| <b>46</b> |  | Int. 28 e Int. 17 | 410,2 |
| <b>47</b> |  | Int. 32 e Int. 10 | 413,2 |

|           |                                                                                     |                   |       |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------|
| <b>48</b> |    | Int,27 y Int,10   | 421,1 |
| <b>49</b> |    | Int. 28 e Int. 19 | 394,2 |
| <b>50</b> |    | Int. 27 e Int. 12 | 444,1 |
| <b>51</b> |  | Int. 28 e Int. 12 | 444,2 |
| <b>52</b> |  | Int. 27 e Int. 13 | 444,1 |
| <b>53</b> |  | Int. 34 e Int. 6  | 473,1 |
| <b>54</b> |  | Int. 34 e Int. 1  | 489,1 |

|    |                                                                                     |                   |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------|
| 55 |    | Int. 28 e Int. 13 | 444,1 |
| 56 |    | Int. 29 e Int. 1  | 430,1 |
| 57 |    | Int. 28 e Int. 15 | 444,1 |
| 58 |  | Int. 32 e Int. 15 | 445,1 |
| 59 |  | Int. 32 e Int. 13 | 445,2 |
| 60 |  | Int. 27 e Int. 14 | 404,2 |
| 61 |  | Int. 36 e Int. 19 | 448,2 |

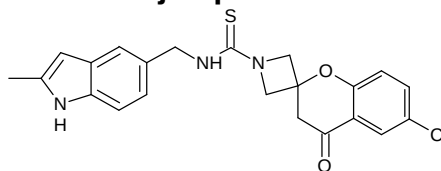
|                       |                                                                                     |                   |       |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------|
| <b>62</b>             |    | Int. 29 e Int. 13 | 464,1 |
| <b>63</b>             |    | Int. 26 e Int. 19 | 380,1 |
| <b>64</b>             |    | Int. 28 e Int. 11 | 440,2 |
| <b>65</b>             |  | Int. 35 e Int. 13 | 459,1 |
| <b>66<sup>b</sup></b> |  | Int. 28 e Int. 1  | 426,2 |
| <b>67</b>             |  | Int. 32 e Int. 19 | 395,1 |
| <b>68</b>             |  | Int. 29 e Int. 11 | 460,2 |

|                       |                                                                                     |                   |       |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------|
| <b>69</b>             |    | Int. 37 e Int. 19 | 430,3 |
| <b>70</b>             |    | Int. 38 e Int. 19 | 398,2 |
| <b>71<sup>c</sup></b> |    | Int. 39 e Int. 19 | 410,2 |
| <b>72<sup>d</sup></b> |  | Ejemplo 31        | 410,1 |
| <b>73</b>             |  | Int. 32 e Int. 16 | 423,2 |
| <b>74<sup>e</sup></b> |  | Int. 27 e Int. 18 | 377,2 |

<sup>a</sup>La forma racémica del compuesto del título del Ejemplo 5 se preparó a partir del Intermediario 26 y el Intermediario 3 de acuerdo con los métodos descritos para el Ejemplo 1. Los dos enantiómeros (A y B) se separaron usando HPLC quiral preparativa. Su configuración absoluta no fue determinada.

b,c,d,e Las síntesis se proveen a continuación, respectivamente.

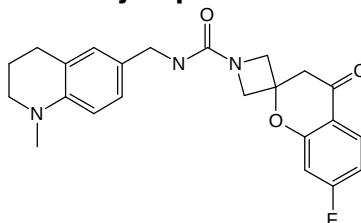
#### Ejemplo 66<sup>b</sup>



#### 6'-Cloro-N-[(2-metil-1H-indol-5-il)metil]-4'-oxo-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-[1]benzopiran]-1-carbotioamida

A una solución de 80,1 mg (0,5 mmol) de 2-(metil-1*H*-indol-5-il)metanamina (Intermediario 28) en 2 mL de DMF, se agregó 1,1'-tiocarbonil-diimidazol (98 mg, 0,55 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. La solución color amarillo parduzco se agitó durante 1 hora bajo esta condición. Después del período de activación, se agregó la mezcla de clorhidrato de 6'-cloro-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-[1]benzopiran]-4'-ona (130 mg, 0,5 mmol, Intermediario 1) y 0,131 mL de DIPEA (0,75 mmol) en 2 mL de DMF, y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 20 horas. Una vez completa la reacción (monitoreo mediante TLC), la mezcla se volcó sobre agua (8 mL) y se extrajo con EtOAc (2x15 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y MeOH (10:1) para dar 100 mg (47 %) del compuesto del título. LC-MS (ESI) *m/z* [M+H]<sup>+</sup> = 426,2

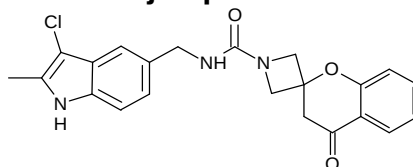
#### Ejemplo 71<sup>c</sup>



**7'-Fluoro-N-[(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)metil]-4'-oxo-3',4'-dihidrooespiro[azetidin-3,2'-[1]benzopiran]-1-carboxamida**

A la mezcla de 88 mg (0,5 mmol) de 1-(1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)metanamina (Intermediario 39) y 175  $\mu$ L (1,0 mmol) de DIPEA en 20 mL de diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), se agregó cloroformiato de 4-nitrofenilo (111 mg, 0,55 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de argón. La suspensión color amarillo claro se agitó durante 1,5 horas bajo esta condición. Después del período de activación, se agregó la mezcla de clorhidrato de 7'-fluoro-3',4'-dihidrooespiro[azetidin-3,2'-[1]benzopiran]-4'-ona (122 mg, 0,5 mmol, Intermediario 19) y 131  $\mu$ L de DIPEA (0,75 mmol) en 5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Después de la adición, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó a esta temperatura durante 24 horas. Una vez completa la reacción (monitoreo mediante TLC), la mezcla se lavó con agua (2x20 mL), luego con salmuera. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar 300 mg del compuesto crudo. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y MeOH (99:1), para dar 30 mg (15 %) del compuesto del título. LC-MS (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+ = 410,2$

**Ejemplo 72<sup>d</sup>**

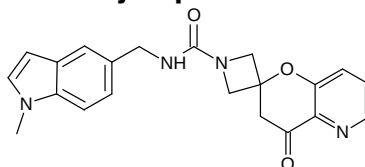


**N-[(3-Cloro-2-metil-1H-indol-5-il)metil]-4'-oxo-3',4'-dihidrooespiro[azetidin-3,2'-[1]benzopiran]-1-carboxamida**

A una solución de N-[(2-metil-1H-indol-5-il)metil]-4'-oxo-3',4'-dihidrooespiro[azetidin-3,2'-[1]benzopiran]-1-carboxamida (Ejemplo 31) (100 mg,

0,266 mmol) en DCM (2 mL), se agregó N-clorosuccinimida (36 mg, 0,266 mmol) con agitación vigorosa a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una vez completa la reacción (monitoreo mediante TLC), la mezcla se diluyó con DCM (20 mL), y se lavó con agua (3x15 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 35 mg del compuesto del título. LC-MS (ESI)  $m/z$   $[M+H]^+ = 410,1$

#### Ejemplo 74<sup>e</sup>



#### **N-[(1-metil-1H-indol-5-il)metil]-4'-oxo-3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-piran[3,2-b]piridine]-1-carboxamida**

A la mezcla de 56 mg (0,35 mmol) de (1-metil-1H-indol-5-il)metanamina (Intermediario 27) y 122  $\mu$ L (0,7 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) en 10 mL de diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), se agregó cloroformiato de 4-nitrofenilo (71 mg, 0,35 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de argón. La suspensión color amarillo claro se agitó durante 1 hora bajo esta condición. Después del período de activación, se agregó la mezcla de clorhidrato de 3',4'-dihidroespiro[azetidin-3,2'-piran[3,2-b]piridin]-4'-ona (80 mg, 0,35 mmol, Intermediario 18) y 92  $\mu$ L de DIPEA (0,53 mmol) en 2 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Después de la adición, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó a esta temperatura durante 24 horas. Una vez completa la reacción (monitoreo mediante TLC), la mezcla se lavó con agua (2x10 mL), luego con salmuera. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró al vacío,

para dar 60 mg del compuesto crudo. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y MeOH (99:1) para dar 7 mg (5 %) del compuesto del título. LC-MS (ESI) m/z [M+H]<sup>+</sup> = 377,2

#### Preparación de composiciones farmacéuticas.

En los siguientes ejemplos de formulación se ilustran composiciones farmacéuticas representativas de la invención. Sin embargo, la invención no está limitada a las composiciones farmacéuticas descritas.

### **(A) Formas de dosificación orales sólidas**

#### ***I. Tabletas***

|                                     |          |
|-------------------------------------|----------|
| Ingrediente(s) activo(s)            | 0,01-90% |
| Relleno                             | 1-99,9%  |
| Aglutinante                         | 0-20%    |
| Desintegrante                       | 0-20%    |
| Lubricante                          | 0-10%    |
| Otro(s) excipiente(s) específico(s) | 0-50%    |

#### ***II. Películas orodispersables***

|                                     |          |
|-------------------------------------|----------|
| Ingrediente(s) activo(s)            | 0,01-90% |
| Agente formador de película         | 1-99,9%  |
| Plastificante                       | 0-40%    |
| Otro(s) excipiente(s) específico(s) | 0-50%    |

### **(B) Formas de dosificación orales líquidas**

#### ***III. Suspensiones orales***

|                          |          |
|--------------------------|----------|
| Ingrediente(s) activo(s) | 0,01-50% |
| Vehículo líquido         | 10-99,9% |
| Agente humectante        | 0-50%    |

|                     |                     |
|---------------------|---------------------|
| Espesante           | 0-50%               |
| Agente amortiguador | cantidad suficiente |
| Agente osmótico     | 0-50%               |
| Conservantes        | cantidad suficiente |

#### **IV. Jarabes**

|                          |          |
|--------------------------|----------|
| Ingrediente(s) activo(s) | 0,01-50% |
| Solvente                 | 10-99,9% |
| Componente de azúcar     | 1-20%    |
| Agentes saborizantes     | 0-10%    |

#### **(C) Formas de dosificación parenterales**

##### **V. inyecciones intravenosas**

|                          |                     |
|--------------------------|---------------------|
| Ingrediente(s) activo(s) | 0,01-50%            |
| Solvente                 | 10-99,9%            |
| Co-solvente              | 0-99,9%             |
| Agente osmótico          | 0-50%               |
| Agente amortiguador      | cantidad suficiente |

#### **(D) Otras formas de dosificación**

##### **VI. Supositorios**

|                          |                     |
|--------------------------|---------------------|
| Ingrediente(s) activo(s) | 0,01-50%            |
| Base para supositorios   | 1-99,9%             |
| Agentes tensioactivos    | 0-20%               |
| Lubricantes              | 0-20%               |
| Conservantes             | cantidad suficiente |

##### **VII. Gotas o aerosoles nasales**

|                          |          |
|--------------------------|----------|
| Ingrediente(s) activo(s) | 0,01-50% |
|--------------------------|----------|

|                              |                     |
|------------------------------|---------------------|
| Agua                         | 0-99,9%             |
| Solvente                     | 0-99,9%             |
| Co-solvente                  | 0-99,9%             |
| Agente osmótico              | 0-20%               |
| Potenciador de la viscosidad | 0-20%               |
| Agente amortiguador          | cantidad suficiente |
| Conservantes                 | cantidad suficiente |

## **ACTIVIDAD BIOLÓGICA**

### **Estudio de la $[Ca^{2+}]_i$ con el receptor de acetilcolina nicotínico $\alpha 7$ humano**

Células: células 293 Flp-In donde se expresaba de manera estable nAChR  $\alpha 7$  humano y RIC-3 humano (células  $\alpha 7$  generadas en el laboratorio).

Materiales: placas de 96 cavidades recubiertas con PDL (Falcon), el medio de cultivo, el amortiguador del estudio, DMSO, el kit para FLIPR Calcium 5 (Molecular Devices), probenecid, agonistas y los PAM evaluados.

|                                                                       |                          |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Medio de cultivo                                                      | Amortiguador del estudio |
| MEM (Medio de Eagle modificado por Dulbecco, Gibco)                   | NaCl 140 mM              |
| FBS al 10% (suero bovino fetal, Gibco)                                | KCl 5 mM                 |
| Glutamina al 1% (Sigma G)                                             | HEPES 10 mM              |
| 50 $\mu$ g/ml de higromicina B-2 mM                                   | MgCl <sub>2</sub>        |
| 800 $\mu$ g/ml de G418-2                                              | CaCl <sub>2</sub> mM     |
| Solución antimicótica de penicilina-estreptomicina al 1% (PSA, Sigma) | Glucosa 10 mM            |
|                                                                       | Probenecid 2 mM          |

pH 7,4

Descripción breve del método (fluorimetría con  $\text{Ca}_{2+}$ ).

Se cultivaron células  $\alpha 7$  donde se expresaba de manera estable nAChR  $\alpha 7$  humano en el medio detallado con anterioridad y se las separó dos veces por semana. Para realizar las mediciones fluorométricas de la concentración de iones de  $\text{Ca}^{2+}$  en el citosol ( $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ), se sembraron células en microplacas de 96 cavidades a razón de 60000 por cavidad y se las mantuvo en una incubadora de cultivo de tejidos a  $37^\circ\text{C}$  durante la noche, bajo una atmósfera con 95% de aire/5% de  $\text{CO}_2$ . El medio de recubrimiento fue idéntico al medio de cultivo. Se aspiraron 50  $\mu\text{l}$  del medio de cultivo con un lavador de células (BioTek Elx405UCVWS). Se agregaron manualmente 50  $\mu\text{l}$ /cavidad del kit Calcium 5, diluido al medio en el amortiguador del estudio usando una pipeta de 8 canales. Después del período de incubación (20 minutos a  $37^\circ\text{C}$ ), se agregaron manualmente 50  $\mu\text{l}$ /cavidad del amortiguador del estudio con el vehículo (con 4% de DMSO) o los PAM de  $\alpha 7$  de referencia (el cuádruple de la concentración final) y se incubaron las células durante otros 10 minutos a  $37^\circ\text{C}$ . Se monitorearon los cambios en la  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  en la referencia y evocados por el agonista-evocó con un dispositivo FlexStation II (Molecular Devices, Sunnyvale, CA), un fluorómetro lector de placas de 8 canales integrados con la capacidad de aplicar de líquidos. Las mediciones de la fluorescencia se realizaron a  $37^\circ\text{C}$ . Se excitó el colorante a 485 nm y se tomaron muestras bajo emisión a 525 nm a intervalos de 1,4 segundos. El valor basal se registró durante 20 segundos, a lo que siguió una estimulación con agonistas. Se agregaron 50  $\mu\text{l}$  de una solución concentrada 4x del agonista a las células usando el pipeteador del dispositivo FlexStation II y se monitoreó la fluorescencia durante otros 40 segundos. La concentración final de

DMSO en todos los tratamientos fue 1%. Para este propósito, se preparó una serie de soluciones madre de DMSO con todos los compuestos evaluados. Se la almacenó a 0°C y se la sometió a diluciones ulteriores en el amortiguador del estudio para obtener la concentración final deseada inmediatamente antes de la medición. La evaluación de la respuesta versus la concentración de los agonistas y los PAM se realizó en presencia de concentraciones de saturación de PAM (en su mayoría PNU-120596 5  $\mu$ M) y agonistas (en su mayoría PNU-282987 1  $\mu$ M). Los resultados se expresaron como valores de  $\Delta F/F$  usando el software SoftMax Pro (Molecular Devices), donde F fue la fluorescencia remanente previa a la aplicación del agonista y  $\Delta F$  fue el incremento en la fluorescencia en un momento específico ( $\Delta F$  fue el valor de la intensidad de la fluorescencia máxima después de la estimulación, menos el valor de la intensidad de la fluorescencia promedio antes de la estimulación). En todos los experimentos, los tratamientos se evaluaron en múltiples cavidades en paralelo, y para el análisis se usaron los valores medios de  $\Delta F/F$ .

En la tabla 4 se detallan los valores de la  $EC_{50}$  obtenidos para los PAM en el estudio de la  $[Ca^{2+}]_i$ .

Tabla 4

| Ejemplo        | $EC_{50}$ (nM) |
|----------------|----------------|
| 1              | 120            |
| 3              | 120            |
| 5              | 210            |
| 5 <sup>a</sup> | 430            |
| 5b             | 400            |
| 6              | 190            |

|    |      |
|----|------|
| 7  | 230  |
| 10 | 100  |
| 21 | 280  |
| 25 | 230  |
| 26 | 390  |
| 37 | 130  |
| 38 | 220  |
| 39 | 730  |
| 41 | 60   |
| 43 | 360  |
| 50 | 150  |
| 52 | 130  |
| 53 | 850  |
| 58 | 470  |
| 59 | 500  |
| 65 | 750  |
| 69 | 120  |
| 71 | 2300 |

### **Farmacología in vivo (estudio de reconocimiento de sitio)**

Animales: ratones NMRI macho (Toxicoop, Hungría).

Sustancias: la escopolamina se disolvió en solución salina y se administró en una dosis intraperitoneal de 1 mg/kg; los compuestos evaluados se administraron 30 minutos antes de la fase de adquisición (T1), y la escopolamina se administró después de la fase de adquisición, en un volumen de 0,1 ml/10 g.

El procedimiento se realizó en un laberinto en Y de plexiglás transparente (cada brazo tenía una longitud de 40 cm, un ancho interno de 11 cm y una altura de 30 cm). Se colocaron numerosas señales visuales alrededor de los brazos y se las mantuvo constantes durante el experimento. El estudio comprendió dos fases (T1 y T2) separadas por un intervalo de 30 minutos. Los ratones se colocaron en el brazo inicial del laberinto al comienzo de cada fase. En T1, uno de los brazos simétricos del laberinto estuvo cerrado (por lo cual sería novedoso en T2), y a los animales se les permitió que exploraran el laberinto durante 5 minutos (fase de adquisición). En T2, los ratones tuvieron acceso libre a los tres brazos durante 2 minutos (fase de recuperación). Se determinó el tiempo dedicado a la exploración en los brazos novedosos y conocidos durante T2. Las diferencias en los períodos de exploración entre los brazos conocidos y novedosos del laberinto para cada grupo se determinó con un MANOVA, seguido por un estudio post hoc de Duncan.

En la tabla 5 se representa la reversión de la amnesia inducida por la escopolamina en el estudio de reconocimiento de sitio en ratones.

Tabla 5

|            | Dosis (intraperitoneal) |         |          |
|------------|-------------------------|---------|----------|
|            | 1 mg/kg                 | 3 mg/kg | 10 mg/kg |
| Ejemplo 1  | ++                      | -       | -        |
| Ejemplo 6  | +                       | ++      | +++      |
| Ejemplo 7  | +++                     | +++     | +++      |
| Ejemplo 26 | -                       | +       | -        |
| Ejemplo 41 | +                       | +       | -        |
| Ejemplo 43 | +                       | +++     | +++      |

|            |   |    |     |
|------------|---|----|-----|
| Ejemplo 52 | - | -  | +   |
| Ejemplo 61 | - | ++ | +++ |

+p<0,05; ++p<0,01; +++p<0,001

Se observaron diferencias significativas (+p<0,05; ++p<0,01; +++p<0,001) en los períodos de exploración entre los brazos novedosos y conocidos del laberinto.