

DERIVADOS DE TIADIAZINA

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención está relacionada con compuestos de tiazina 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, 4ª 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 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 β , moduladores del receptor de andrógenos, bloqueadores de la formación de oligómeros β , 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 M₁ o M₄, 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_{1A} (tales como lecozotan), antagonistas de 5-HT₂, agonistas de 5-HT₄ (tales como PRX-03140), antagonistas de 5-HT₆ (tales como GSK 742467, SGS-518, FK-962, SL-65.0155, SRA-333 o xaliprodeno), antagonistas o agonistas inversos de receptores de histamina H₃ (tales como S38093, aBT-834, ABT 829, GSK 189254 o CEP16795), inhibidores de PDE₄ (tales como HT0712), inhibidores de PDE₉ (tales como BI40936), inhibidores de PDE₁₀, inhibidores de HDAC, antagonistas de KCNQ, agonistas inversos de GABA_A, potenciadores de la señalización de GABA, agonistas de GABA, NAM o PAM de la subunidad alfa5 del receptor GABA_A, antipsicóticos, inhibidores de MAO-B, inhibidores del transporte de dopamina, inhibidores del transporte de noradrenalina, agonistas o agonistas parciales D₂, 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 21. 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 29. 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 33. 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.

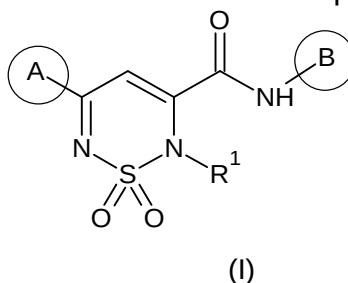
En la figura 5 se ilustran los resultados de un estudio de reconocimiento de sitio con un compuesto del ejemplo 37. Se representan los períodos de exploración en los brazos nuevos (N) y conocidos (O) de un laberinto en Y. Scop: escopolamina (1 mg/kg, intraperitoneal). +p<0,05; ++p<0,01; +++p<0,001.

En la figura 6 se ilustran los resultados de un estudio de reconocimiento de sitio con un compuesto del ejemplo 86. 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 89. 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),



donde

A es un carbociclilo saturado, insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico, fusionado o en puente, o un heterociclilo saturado, insaturado o aromático monocíclico o bicíclico, fusionado o en puente, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, o haloC₁₋₆alquilo;

B es un carbociclilo saturado, insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico, fusionado o en puente, o un heterociclilo saturado, insaturado o aromático

monocíclico o bicíclico, fusionado o en puente, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, haloC₁₋₆alquilo, CN, C(O)C₁₋₆alquilo, o haloC₁₋₆alcoxi;

R¹ es C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquenilo, haloC₁₋₆alquilo, C₃₋₈cicloalquilC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, o C₄₋₆heterociclilo;

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), 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), 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 $\alpha 7$.

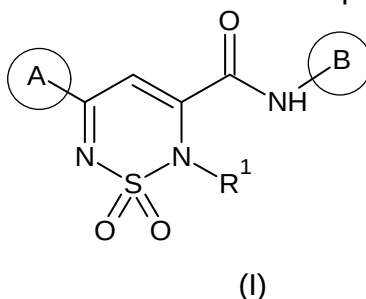
En un aspecto adicional, en la presente invención se provee un método para tratar o prevenir una enfermedad asociada a la actividad del receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$, que comprende administrarle al mamífero que lo necesita una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I),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

En un aspecto adicional, los compuestos de fórmula (I) 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 (I).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

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



donde

A es un carbociclilo saturado, insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico, fusionado o en puente, o un heterociclilo saturado, insaturado o aromático monocíclico o bicíclico, fusionado o en puente, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, o haloC₁₋₆alquilo;

B es un carbociclilo saturado, insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico, fusionado o en puente, o un heterociclilo saturado, insaturado o aromático monocíclico o bicíclico, fusionado o en puente, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, haloC₁₋₆alquilo, CN, C(O)C₁₋₆alquilo, o haloC₁₋₆alcoxi;

R¹ es C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquenilo, haloC₁₋₆alquilo, C₃₋₈cicloalquilC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, o C₄₋₆heterociclilo;

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

El término “carbociclilo saturado, insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico, fusionado o en puente” hace referencia, solo o en combinación con otros grupos, a un sistema de anillos monovalente monocíclico o bicíclico, fusionado o en puente, saturado, monoinsaturado, o biinsaturado, o aromático que comprende entre 3 y 10 átomos de carbono del anillo. Los carbociclos saturados incluyen grupos carbocíclicos monovalentes monocíclicos o bicíclicos, fusionados o en puente, saturados que comprenden entre 3 y 10 átomos de carbono del anillo. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[3.1.0]hexanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo o adamantanilo y similares. Los carbociclos insaturados incluyen grupos carbocíclicos monovalentes monocíclicos o bicíclicos, fusionados o en puente, monoinsaturados, o biinsaturados que comprenden entre 4 y 10 átomos de carbono del anillo. Los ejemplos incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo y similares. Los carbociclos aromáticos incluyen grupos carbocíclicos monovalentes, monocíclicos o bicíclicos aromáticos que comprenden entre 6 y 10 átomos de carbono del anillo. Los ejemplos incluyen fenilo y naftilo.

El término “heterociclilo saturado, insaturado o aromático monocíclico o bicíclico, fusionado o en puente” hace referencia, solo o en combinación con otros grupos, a un sistema de anillos monovalente monocíclico o bicíclico, fusionado o en puente, saturado, monoinsaturado, o biinsaturado, o aromático

que comprende entre 3 y 12 átomos del anillo, que tiene al menos un anillo que comprende uno, dos o tres o cuatro heteroátomos del anillo, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, preferiblemente nitrógeno y oxígeno. Los heterociclos saturados incluyen grupos heterocíclicos monovalentes monocíclicos o bicíclicos, fusionados o en puente, saturados que comprenden entre 3 y 12 átomos del anillo, que tienen al menos un anillo que comprende uno, dos o tres o cuatro heteroátomos del anillo, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, preferiblemente nitrógeno y oxígeno. Los ejemplos incluyen, azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, izoxasolidinilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, decahidroquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, azaadamantanilo. Los heterociclos insaturados incluyen grupos heterocíclicos monovalentes monocíclicos o bicíclicos, fusionados o en puente, monoinsaturados, o biinsaturados que comprenden entre 5 y 12 átomos del anillo, que tienen al menos un anillo que comprende uno, dos o tres o cuatro heteroátomos del anillo, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, preferiblemente nitrógeno y oxígeno. Los ejemplos incluyen pirrolinilo, pirazolinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, indolilo, isoindolilo, azaindolilo, benzodioxolilo, pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo. Los heterociclos aromáticos incluyen grupos heterocíclicos monovalentes, monocíclicos o bicíclicos aromáticos que comprenden entre 5 y 12 átomos del anillo, que tienen al menos un anillo que comprende uno, dos o tres o cuatro heteroátomos del anillo, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, preferiblemente nitrógeno y oxígeno. Los ejemplos incluyen, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, furilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo,

tiazolilo, piridilo, piridazilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo.

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 yodo.

El término “C₁₋₆alquilo”, 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 “haloC₁₋₆alquilo”, 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 “C₁₋₆alquilo”, 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 haloC₁₋₆alquilo incluyen, de manera no limitante, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo y 2-cloroetilo.

El término “C₁₋₆alcoxi”, como se lo utiliza en la presente, hace referencia a un grupo C₁₋₆alquilo, 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 “haloC₁₋₆alcoxi”, 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 “C₁₋₆alcoxi”, 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 haloC₁₋₆alcoxi incluyen, de manera no limitante, trifluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluoroetoxilo.

El término “C₁₋₆alquenilo”, como se lo utiliza en la presente, hace referencia a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada de entre dos y seis átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, por ejemplo, un enlace doble sp carbono-carbono, donde el radical alquenilo incluye radicales que tienen orientaciones “cis” y “trans”, o, de manera alternativa, orientaciones “E” y “Z”. Los ejemplos incluyen, de manera no limitante, etilenilo o vinilo (—CH=CH_2), alilo ($\text{—CH}_2\text{CH=CH}_2$), y similares.

El término “C₃₋₈cicloalquilo”, como se lo utiliza en la presente, por sí solo o como parte de otro grupo, hace referencia a ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo.

El término “C₃₋₈cicloalquilC₁₋₆alquilo”, como se lo utiliza en la presente, hace referencia a un grupo C₃₋₈cicloalquilo, como se define precedentemente, unido a la porción molecular principal a través de un grupo “C₁₋₆alquilo”, como se define precedentemente, incluyendo, de manera no limitante, ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo.

El término “C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo” como se lo utiliza en la presente hace referencia a un grupo C₁₋₆alcoxi, como se define precedentemente, unido a la porción molecular principal a través de un grupo “C₁₋₆alquilo”, como se define precedentemente, incluyendo, de manera no limitante, -C₂H₅-O-CH₃, -CH₃-O-C₂H₅, -CH₃-O-CH₃, -C₂H₅-O-C₂H₅, -C₃H₇-O-CH₃, -CH₃-O-C₃H₇, -C₃H₇-O-C₂H₅, -C₂H₅-O-C₃H₇.

El término “C₄₋₆heterociclilo”, como se lo utiliza en la presente, hace referencia a una unidad opcionalmente sustituida, que consiste en 4-6 átomos formando uno a dos anillos, que incorporan uno, dos o tres o cuatro heteroátomos, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos de unidades heterociclilo incluyen, de manera no limitante, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiadiazolidinilo, dihidrofurilo, tetrahydrofurilo, dihidropiranilo, tetrahydropiranilo, tiamorfolinilo opcionalmente sustituido.

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 “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 tetrahydrofurano.

“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.

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) 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) 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) 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).

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

A es un carbociclilo saturado, insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico, fusionado o en puente, o un heterociclilo saturado, insaturado o aromático monocíclico o bicíclico, fusionado o en puente, que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, C₁₋₃alquilo, C₁₋₃alcoxi, o haloC₁₋₃alquilo;

B es un carbociclilo saturado, insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico, fusionado o en puente, o un heterociclilo saturado, insaturado o aromático monocíclico o bicíclico, fusionado o en puente, que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, C₁₋₃alquilo, C₁₋₃alcoxi, haloC₁₋₃alquilo, CN, C(O)C₁₋₃alquilo, o haloC₁₋₃alcoxi;

R¹ es C₁₋₄alquilo, C₁₋₃alquenilo, haloC₁₋₃alquilo, C₃₋₅cicloalquilC₁₋₃ alquilo, C₁₋₃alcoxiC₁₋₃alquilo, o C₄₋₆heterociclilo;

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), donde

A es un carbociclilo saturado, insaturado o aromático, de 4-9 miembros, monocíclico o bicíclico, fusionado o en puente, o un heterociclilo saturado, insaturado o aromático de 4-9 miembros, monocíclico o bicíclico, fusionado o en puente que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo de nitrógeno y oxígeno, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, o haloC₁₋₆alquilo;

B es un carbociclilo saturado, insaturado o aromático, de 4-9 miembros, monocíclico o bicíclico, fusionado o en puente, o un heterociclilo saturado, insaturado o aromático de 4-9 miembros, monocíclico o bicíclico, fusionado o en puente que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo de nitrógeno y oxígeno, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, haloC₁₋₆alquilo, CN, C(O)C₁₋₆alquilo, o haloC₁₋₆alcoxi;

R¹ es C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquenilo, haloC₁₋₆alquilo, C₃₋₈cicloalquilC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, o C₄₋₆heterociclilo;

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), donde

A es un carbociclilo saturado, insaturado o aromático, de 4-9 miembros, monocíclico o bicíclico, fusionado o en puente, o un heterociclilo saturado, insaturado o aromático de 4-9 miembros, monocíclico o bicíclico, fusionado o en puente que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo de nitrógeno, y oxígeno opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, C₁₋₃alquilo, C₁₋₃alcoxi, o haloC₁₋₃alquilo;

B es un carbociclilo saturado, insaturado o aromático, de 4-9 miembros, monocíclico o bicíclico, fusionado o en puente, o un heterociclilo saturado, insaturado o aromático de 4-9 miembros, monocíclico o bicíclico, fusionado o en puente que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre el grupo de nitrógeno y oxígeno, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, C₁₋₃alquilo, C₁₋₃alcoxi, haloC₁₋₃alquilo, CN, C(O)C₁₋₃alquilo, o haloC₁₋₃alcoxi;

R¹ es C₁₋₄alquilo, C₁₋₃alquenilo, haloC₁₋₃alquilo, C₃₋₅cicloalquilC₁₋₃alquilo, C₁₋₃alcoxiC₁₋₃alquilo, o C₄₋₆heterociclilo;

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), donde

A es un ciclopentenilo, ciclohexilo, fenilo, cicloheptilo, biciclo[3.1.0]hexanilo o indazolilo, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, C₁₋₃alquilo, C₁₋₃alcoxi, o haloC₁₋₃alquilo;

B es fenilo, piridilo, pirazilo, pirazinilo, pirimidinilo, benzodioxolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo, o pirazolo[1,5-a]piridinilo, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, C₁₋₃alquilo, C₁₋₃alcoxi, haloC₁₋₃alquilo, CN, C(O)C₁₋₃alquilo, o haloC₁₋₃alcoxi;

R¹ es CH₃, C₂H₅, *n*Pr, *i*Pr, *n*Bu, *sec*Bu, alilo, -CH₂-CF₃, -CH₂-*c*Bu, -CH₂-*c*Pr, -C₂H₅-O-CH₃, o tetrahidrofurilo;

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) seleccionados entre el grupo de:

5-(3,4-dimetoxifenil)-2-metil-*N*-(3-metilfenil)-1,1-dioxo-2*H*-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxamida;

5-(1,3-dimetil-1*H*-indazol-5-il)-2-metil-*N*-(3-metilfenil)-1,1-dioxo-2*H*-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxamida;

5-(3,4-dimetoxifenil)-2-etil-*N*-(3-metilfenil)-1,1-dioxo-2*H*-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxamida;

5-(3,4-dimetoxifenil)-2-etil-1,1-dioxo-*N*-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2*H*-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxamida;

2-etil-5-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(3-metoxifenil)-1,1-dioxo-2*H*-1 λ^6 ,2,6-tiadin-3-carboxamida;

2-etil-5-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-*N*-(4-metoxifenil)-1,1-dioxo-2*H*-1 λ^6 ,2,6-tiadin-3-carboxamida;

2-etil-1,1-dioxo-5-[(1*r*,4*r*)-4-(trifluorometil)ciclohexil]-*N*-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2*H*-1 λ^6 ,2,6-tiadin-3-carboxamida;

N-(6-cianopiridin-2-il)-2-etil-1,1-dioxo-5-[(1*r*,4*r*)-4-(trifluorometil)ciclohexil]-2*H*-1 λ^6 ,2,6-tiadin-3-carboxamida;

5-(3,4-dimetoxifenil)-1,1-dioxo-2-(propan-2-il)-*N*-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2*H*-1 λ^6 ,2,6-tiadin-3-carboxamida;

5-(3,4-dimetoxifenil)-1,1-dioxo-2-propil-*N*-[3-(trifluorometil)fenil]-2*H*-1 λ^6 ,2,6-tiadin-3-carboxamida;

5-(3,4-dimetoxifenil)-1,1-dioxo-2-propil-*N*-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2*H*-1 λ^6 ,2,6-tiadin-3-carboxamida;

5-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,1-dioxo-2-propil-*N*-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2*H*-1 λ^6 ,2,6-tiadin-3-carboxamida;

5-(4-metoxi-3-metilfenil)-1,1-dioxo-2-propil-*N*-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2*H*-1 λ^6 ,2,6-tiadin-3-carboxamida;

5-(3-cloro-4-metoxifenil)-1,1-dioxo-2-propil-*N*-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2*H*-1 λ^6 ,2,6-tiadin-3-carboxamida;

2-(ciclopropilmetil)-1,1-dioxo-5-[(1*r*,4*r*)-4-(trifluorometil)ciclohexil]-*N*-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2*H*-1 λ^6 ,2,6-tiadin-3-carboxamida;

5-(3,4-dimetoxifenil)-1,1-dioxo-2-(prop-2-en-1-il)-*N*-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2*H*-1 λ^6 ,2,6-tiadin-3-carboxamida;

5-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-(4-metoxifenil)-1,1-dioxo-2-propil-2*H*-1 λ^6 ,2,6-tiadin-3-carboxamida;

5-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-(3-metilfenil)-1,1-dioxo-2-propil-2*H*-1 λ^6 ,2,6-tiadin-3-carboxamida;

5-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,1-dioxo-2-propil-*N*-[3-(trifluorometil)fenil]-2*H*-1 λ^6 ,2,6-tiadin-3-carboxamida;

5-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-1,1-dioxo-2-(propan-2-il)-2*H*-1 λ^6 ,2,6-tiadin-3-carboxamida;

N-(6-fluoropiridin-2-il)-1,1-dioxo-2-(propan-2-il)-5-[(1*r*,4*r*)-4-(trifluorometil)ciclohexil]-2*H*-1 λ^6 ,2,6-tiadin-3-carboxamida;

2-(ciclopropilmetil)-*N*-(6-fluoropirazin-2-il)-1,1-dioxo-5-[(1*r*,4*r*)-4-(trifluorometil)ciclohexil]-2*H*-1 λ^6 ,2,6-tiadin-3-carboxamida;

2-[(2*R*)-butan-2-il]-5-(3,4-dimetoxifenil)-1,1-dioxo-*N*-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2*H*-1 λ^6 ,2,6-tiadin-3-carboxamida;

2-etil-5-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,1-dioxo-*N*-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2*H*-1 λ^6 ,2,6-tiadin-3-carboxamida;

1,1-dioxo-2-(propan-2-il)-5-[(1*r*,4*r*)-4-(trifluorometil)ciclohexil]-*N*-[6-(trifluorometil)pirazin-2-il]-2*H*-1 λ^6 ,2,6-tiadin-3-carboxamida;

2-(ciclopropilmetil)-5-(4,4-difluorociclohexil)-1,1-dioxo-*N*-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2*H*-1 λ^6 ,2,6-tiadin-3-carboxamida;

2-(ciclopropilmetil)-1,1-dioxo-5-[(1*r*,4*r*)-4-(trifluorometil)ciclohexil]-*N*-[2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]-2*H*-1 λ^6 ,2,6-tiadin-3-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), 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), 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), 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.

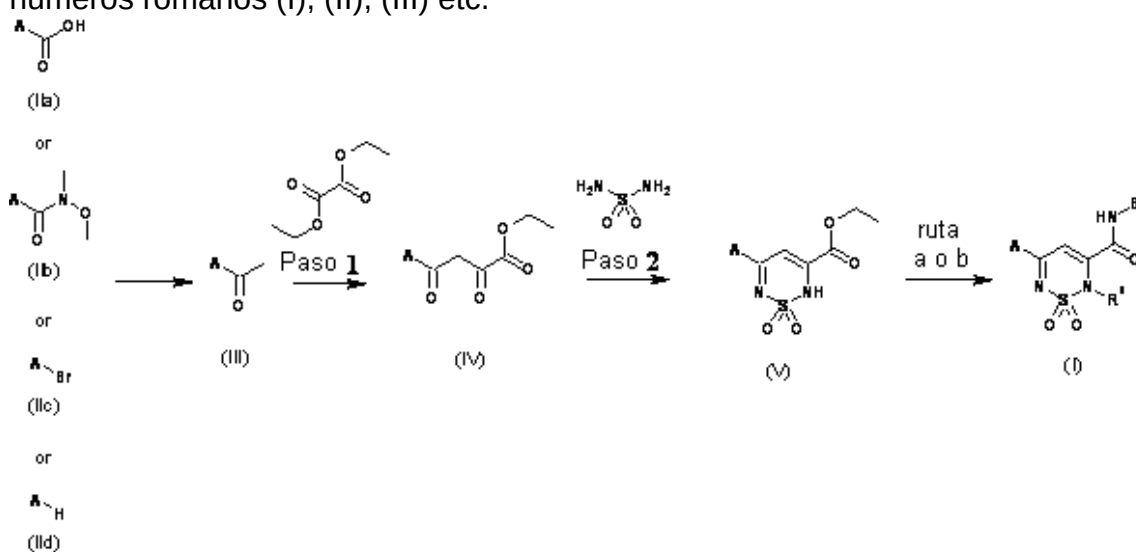
La invención también está relacionada con terapias combinadas donde se administra un compuesto de la invención o una composición o una formulación farmacéutica que lo contiene junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para el tratamiento de una o más de las afecciones mencionadas. Estos agentes 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 β , moduladores del receptor de andrógenos, bloqueadores de la formación de oligómeros β , 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 prokinetina, antagonistas de canales de calcio tipo T, benzodiacepinas de triazolopiridinas, barbitúricos, antagonistas de 5-HT_{1A}, antagonistas de 5-HT₂, agonistas de 5-HT₄, antagonistas del receptor 5-HT₆, antagonistas o agonistas inversos de receptores de histamina H₃, inhibidores de PDE₄, inhibidores de PDE₉, inhibidores de PDE₁₀, inhibidores de HDAC, antagonistas de KCNQ, agonistas inversos de GABA_A, potenciadores de la señalización de GABA, agonistas de GABA, NAM o PAM de la subunidad alfa5 del receptor GABA_A, antipsicóticos, inhibidores de MAO-B, inhibidores del transporte de dopamina, inhibidores del transporte de noradrenalina, agonistas o agonistas parciales D₂, anticolinérgicos, inhibidores de COMT, antagonistas del receptor de adenosina A2a, 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.

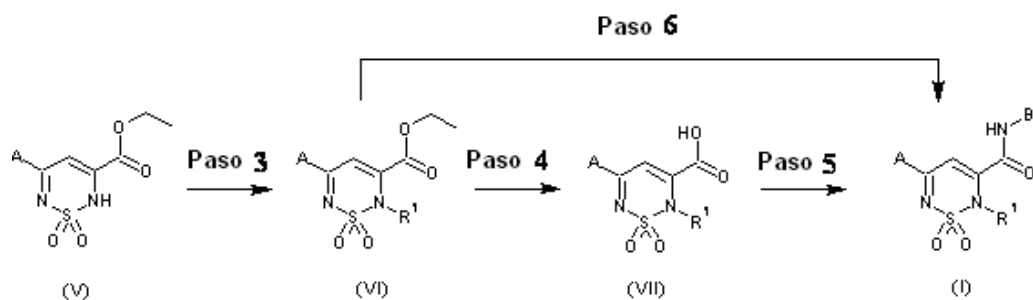
En una forma de realización, los agentes terapéuticos se seleccionan del grupo que consiste en inhibidores de la acetilcolinesterasa, antagonistas del receptor de NMDA, inhibidores de la beta secretasa, antipsicóticos, NAM o PAM de la subunidad alfa5 del receptor GABA_A, antagonistas del receptor de histamina H₃, antagonistas del receptor de 5-HT₆, 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 (I) de acuerdo con la siguiente ruta de reacción:

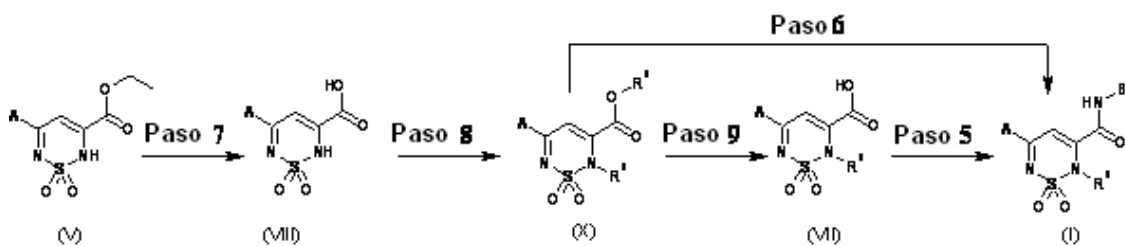
A lo largo de la divulgación, las fórmulas generales se designan con números romanos (I), (II), (III) etc.



RUTA A)



RUTA B)



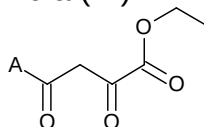
Haciendo reaccionar un ácido carboxílico de fórmula (IIa) o un derivado de ácido carboxílico de fórmula (IIb), donde el significado de A se describe precedentemente para el compuesto de fórmula (I), con metilitio, o haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IIc), donde el significado de A es un carbociclilo aromático, monocíclico o bicíclico, fusionado o en puente o un heterociclilo saturado, insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico, fusionado o en puente, opcionalmente sustituido con uno o más de C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, o haloC₁₋₆alquilo, con tributil(1-etoxivinil)estaño, o haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (IIId) con cloruro de acetilo, donde el significado de A es un carbociclilo aromático, monocíclico o bicíclico, fusionado o en puente o un heterociclilo saturado, insaturado o aromático, monocíclico o bicíclico, fusionado o en puente, opcionalmente sustituido con uno o más de C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxi, haloC₁₋₆alquilo, o halógeno, se obtuvo el derivado cetona de fórmula (III)



(III)

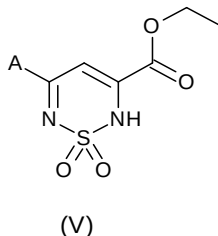
donde el significado de A es como se describe precedentemente para la fórmula (I), y

el compuesto de fórmula (III) se hace reaccionar con oxalato de dietilo para dar el derivado 2,4-dioxoéster de fórmula (IV)



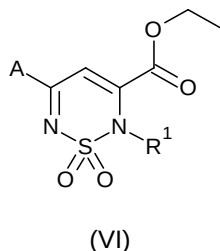
(IV)

donde el significado de A es como se describe precedentemente para la fórmula (I), que se hace reaccionar con sulfamida, luego el derivado de éster de ácido 1,1-dioxo-1,3-tiadiazincarboxílico obtenido de fórmula (V)

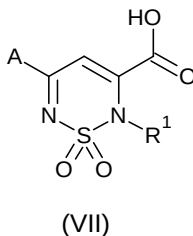


donde el significado de A es como se describe precedentemente para la fórmula (I), puede transformarse en el producto final de fórmula (I) deseado de diferentes maneras:

RUTA A) el compuesto de fórmula (V) se alquila para obtener el derivado *N*-alquiltiadiazina de fórmula (VI)



donde el significado de A y R¹ es como se describe precedentemente para la fórmula (I), que se hidroliza para dar el derivado de ácido carboxílico de fórmula (VII)

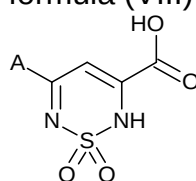


donde el significado de A y R¹ es como se describe precedentemente para la fórmula (I), que se acopla con una amina apropiada (B-NH₂), donde el significado

de B es como se describe precedentemente para la fórmula (I), para dar la amida de fórmula (I) deseada;

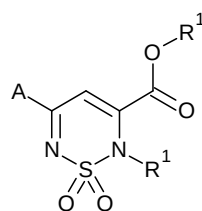
o

RUTA B) el derivado éster de fórmula (V) se hidroliza para obtener el derivado de ácido carboxílico de fórmula (VIII)



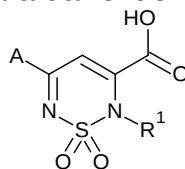
(VIII)

donde el significado de A es como se describe precedentemente para la fórmula (I), que luego se *N,O*-dialquila en un paso resultando en el compuesto éster de fórmula (X) correspondiente



(X)

donde el significado de A y R¹ es como se describe precedentemente para la fórmula (I), que luego se hidroliza para dar el derivado de fórmula (VII)



(VII)

donde el significado de A y R¹ es como se describe precedentemente para la fórmula (I), y luego se hace reaccionar con la amina apropiada (B-NH₂) para dar el derivado amida de fórmula (I) deseado,

o el compuesto de fórmula (X) se transforma directamente en el derivado amida de fórmula (I) por reacción con la amina apropiada (B-NH₂).

El derivado cetona de fórmula (III) puede adquirirse o sintetizarse de las siguientes maneras:

- i. La reacción de un derivado de ácido carboxílico de fórmula (IIa) con metilítio preferiblemente se realiza en un solvente adecuado, por ejemplo, éter dietílico. La reacción preferiblemente se realiza a -15 °C. El tiempo de reacción necesario es 2-4 horas. Luego de las reacciones se realiza la cromatografía en capa delgada. La mezcla de reacción preferiblemente se detiene mediante la adición de solución saturada de cloruro de amonio. El producto se aísla por extracción con un solvente orgánico adecuado, por ejemplo, éter dietílico.
- ii. La reacción de la amida de Weinreb de fórmula (IIb) con metilítio preferiblemente se realiza en un solvente adecuado, por ejemplo, éter dietílico. La reacción preferiblemente se realiza a - 78 °C. El tiempo de reacción necesario es 2-4 horas. Luego de las reacciones se realiza la cromatografía en capa delgada. La mezcla de reacción preferiblemente se detiene mediante la adición de solución acuosa de cloruro de hidrógeno. El producto se aísla por extracción con un solvente orgánico adecuado, por ejemplo, éter dietílico.
- iii. La reacción del halogenuro de fórmula (IIc) correspondiente con tributyl(1-etoxivinil)estaño en presencia de un catalizador de paladio adecuado, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) y una base, preferiblemente fosfato de tripotasio en un solvente adecuado, por ejemplo, tolueno o *N*-metil-2-pirrolidona. La reacción preferiblemente se realiza a 80-90 °C. El tiempo de

reacción necesario es 6-7 horas. Luego de las reacciones se realiza la cromatografía en capa delgada. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con un solvente orgánico apropiado, por ejemplo, acetato de etilo. La fase orgánica se trata con solución de ácido clorhídrico 1 M a temperatura ambiente agitando enérgicamente durante 30 minutos. El pH de la mezcla se ajusta a 7-8 por la adición de solución acuosa de amoníaco 25 % y se extrae con un solvente orgánico adecuado, por ejemplo, acetato de etilo y se purifica mediante cromatografía en columna.

- iv. La reacción de Friedel-Crafts del compuesto aromático de fórmula (IIId) correspondiente con cloruro de acetilo en presencia de una base adecuada, preferiblemente cloruro de aluminio, en un solvente adecuado, preferiblemente diclorometano, se realiza a 40 °C. El tiempo de reacción necesario es 2 horas. La mezcla de reacción se vuelca sobre solución de HCl 3 M y se extrae con éter dietílico. La fase orgánica combinada se lava con solución saturada de NaHCO_3 y salmuera, se seca y se evapora hasta secar.

La síntesis de compuestos de fórmula (I) se describe en mayor detalle a continuación:

Paso 1

La reacción de condensación de Claisen del derivado acetilo de fórmula (III) con oxalato de dietilo para dar el derivado dioxoéster de fórmula (IV) preferiblemente se realiza en presencia de una base fuerte, preferiblemente etilato de sodio en un solvente adecuado, por ejemplo, etanol. La reacción preferiblemente se realiza a temperatura ambiente. El tiempo de reacción necesario es 6-15 horas. La reacción se monitorea por cromatografía en capa

delgada. La mezcla de reacción se detiene volcándose sobre solución acuosa diluida de ácido clorhídrico (pH=1-3), y el producto se aísla mediante filtración o por extracción con un solvente orgánico adecuado, por ejemplo, acetato de etilo.

Paso 2

La ciclización del dioxoéster de fórmula (IV) con sulfamida dando el derivado éster de ácido 1,1-dioxo-1,3-tiadiazincarboxílico de fórmula (V) se realiza en presencia de etanol anhidro saturado con ácido clorhídrico en etanol como solvente. La reacción preferiblemente se realiza a 60-80 °C. El tiempo de reacción necesario es 2-15 horas. Luego de las reacciones se realiza la cromatografía en capa delgada. El producto se aísla mediante filtración o extracción.

El derivado éster de ácido 1,1-dioxo-1,3-tiadiazincarboxílico de fórmula (V) puede transformarse en el producto final de fórmula (I) deseado de diferentes maneras:

ruta A)

La *N*-alquilación del derivado éster de ácido 1,1-dioxo-1,3-tiadiazincarboxílico de fórmula (V) se realiza por diferentes métodos:

Paso 3

El derivado tiadiazina de fórmula (V) se hace reaccionar con un halogenuro de alquilo adecuado en un solvente adecuado, preferiblemente acetona, acetonitrilo o *N,N*-dimetilformamida en presencia de una amina adecuada, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina a 65-80 °C. El tiempo de reacción necesario es 2-24 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua y se acidifica con solución acuosa de ácido clorhídrico. El producto se aísla por extracción con un solvente orgánico adecuado, preferiblemente acetato de etilo,

y los isómeros del producto se separan mediante cromatografía en columna. Las estructuras de los productos se determinan por espectroscopía RMN y espectrometría de masa.

El derivado tiadiazina de fórmula (V) se hace reaccionar con un alcohol secundario en presencia de trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo en un solvente adecuado, preferiblemente tetrahidrofurano a 25-67 °C. El tiempo de reacción necesario es 20-72 horas. El solvente se evapora al vacío y el producto se aísla mediante cromatografía en columna.

Paso 4

La hidrólisis del éster *N*-alquilado de fórmula (VI) se realiza con una base, por ejemplo, solución de NaOH o LiOH 1-5 M en un solvente adecuado, por ejemplo, tetrahidrofurano, o preferiblemente etanol a temperatura ambiente. El tiempo de reacción necesario es 1-3 horas. La mezcla de reacción se neutraliza con solución acuosa de ácido clorhídrico. El solvente orgánico se evapora al vacío, el residuo acuoso se acidifica hasta pH=1-2, y el producto se aísla mediante filtración o extracción con un solvente orgánico adecuado, preferiblemente acetato de etilo.

Paso 5

El ácido carboxílico de fórmula (VII) se acopla con la amina correspondiente usando un agente de acoplamiento adecuado, como por ejemplo HATU (hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio) o EDC (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) en presencia de una base adecuada, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, en un solvente adecuado, preferiblemente *N,N*-dimetilformamida. La reacción preferiblemente se realiza a temperatura

ambiente. El tiempo de reacción necesario es 6-48 horas. La mezcla de reacción se somete a tratamiento posterior mediante evaporación del solvente, o se vuelca sobre solución acuosa de ácido clorhídrico y se extrae con un solvente orgánico adecuado, preferiblemente acetato de etilo. El producto se aísla mediante cromatografía en columna. Las estructuras de los productos se determinan por RMN y espectrometría de masa.

La amidación del ácido carboxílico de fórmula (VII) puede realizarse a través del cloruro de ácido carboxílico correspondiente de la siguiente manera:

El ácido carboxílico de fórmula (VII) se trata con cloruro de oxalilo usando una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida en un solvente orgánico adecuado, preferiblemente diclorometano. Luego de la evaporación de los componentes volátiles, el cloruro de acilo se hace reaccionar con la amina correspondiente en presencia de una base adecuada, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina o fosfato de tripotasio en un solvente adecuado, por ejemplo, diclorometano, 1,2-dicloroetano o tetrahidrofurano. La reacción se realiza a 25-80 °C. El tiempo de reacción necesario es 3-16 horas. La mezcla de reacción se somete a tratamiento posterior mediante evaporación del solvente, o se vuelca sobre solución acuosa de ácido clorhídrico, y se extrae con un solvente orgánico adecuado, por ejemplo, acetato de etilo o diclorometano. El producto se aísla mediante cromatografía en columna. Las estructuras de los productos se determinan por RMN y espectrometría de masa.

Paso 6

La reacción del éster *N*-alquilado de fórmula (VI) con la amina correspondiente se realiza en presencia de una base fuerte, preferiblemente trietilaluminio, en un solvente adecuado, por ejemplo, 1,2-dicloroetano o tolueno

a 50-110 °C. El tiempo de reacción necesario es 6-48 horas. La mezcla de reacción se agita enérgicamente con solución acuosa de ácido clorhídrico a 25-40 °C. El producto se aísla por extracción con un solvente orgánico adecuado, por ejemplo, acetato de etilo o diclorometano y consecutivamente por cromatografía en columna. Las estructuras de los productos se determinan por RMN y espectrometría de masa.

ruta B)

Paso 7

La hidrólisis de derivado éster de ácido 1,1-dioxo-1,3-tiadiazincarboxílico de fórmula (V) se realiza con una base, por ejemplo, solución acuosa de NaOH 5 M en un solvente adecuado, por ejemplo, tetrahidrofurano, o preferiblemente etanol a temperatura ambiente. El tiempo de reacción necesario es 1-3 horas. El producto se aísla de dos maneras diferentes.

- i) La mezcla de reacción se neutraliza con solución acuosa de ácido clorhídrico, y se evapora hasta secar al vacío. El producto, que contiene cloruro de sodio, obtenido de esta manera se usa en el siguiente paso sin purificación adicional.
- ii) La mezcla de reacción se neutraliza con solución acuosa de ácido clorhídrico. El solvente orgánico se evapora al vacío, el residuo acuoso se acidifica hasta pH=1-2 y el producto se aísla mediante filtración.

Paso 8

La *N,O*-dialquilación del derivado de ácido 1,1-dioxo-1,3-tiadiazincarboxílico de fórmula (VIII) con un halogenuro o pseudohalogenuro de alquilo primario adecuado, como por ejemplo bromuro de propilo, bromuro de butilo o 2-bromoetilmetiléter, se realiza en un solvente adecuado, preferiblemente acetonitrilo o *N,N*-dimetilformamida, en presencia de una amina

adecuada, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina o hidruro de sodio a 65-80 °C. El tiempo de reacción necesario es 2-24 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua y se acidifica con solución acuosa de ácido clorhídrico. El producto se aísla por extracción con un solvente orgánico adecuado, preferiblemente acetato de etilo, y los isómeros del producto se separan mediante cromatografía en columna. Las estructuras de los productos se determinan por espectroscopía RMN y espectrometría de masa.

Paso 9

La hidrólisis del éster *N*-alquilado de fórmula (X) se realiza con una base, por ejemplo, solución de NaOH o LiOH 1-2 M en un solvente adecuado, por ejemplo, tetrahidrofurano, o preferiblemente etanol a temperatura ambiente. El tiempo de reacción necesario es 1-3 horas. La mezcla de reacción se neutraliza con solución acuosa de ácido clorhídrico. El solvente orgánico se evapora al vacío, el residuo acuoso se acidifica hasta pH=1-2, y el producto se aísla mediante filtración o extracción con un solvente orgánico adecuado, preferiblemente acetato de etilo.

La amidación del ácido carboxílico *N*-alquilado de fórmula (VII) para dar la amida de fórmula (I) se realiza como se describe en el Paso 5 precedente.

La reacción del éster *N*-alquilado de fórmula (X) con la amina correspondiente se realiza como se describe en el Paso 6 precedente.

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 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) 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.

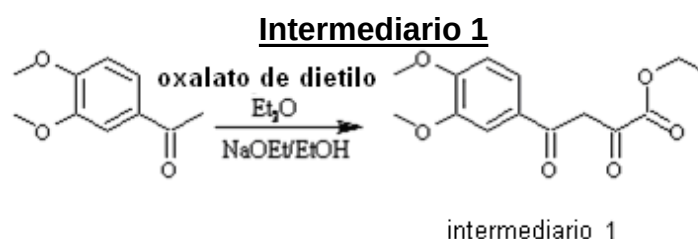
En los siguientes ejemplos “temperatura ambiente” denota una temperatura en el rango desde 20 °C hasta 25 °C.

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

AlEt ₃	triethylaluminio
conc.	concentrado
DMSO	dimethylsulfoxide

EDC	(1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida)
ESI	ionización por electroaspersión
HATU	(hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio)
HEPES	(ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetansulfónico)
LC-MS	cromatografía líquida acoplada con espectroscopía de masa
THF	tetrahidrofurano

Paso 1



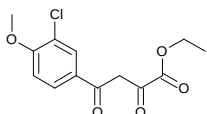
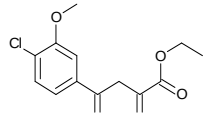
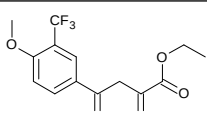
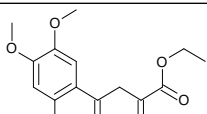
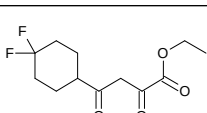
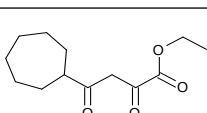
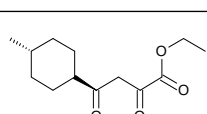
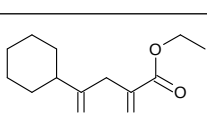
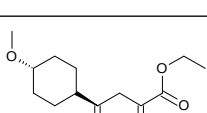
4-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-dioxobutanoato de etilo

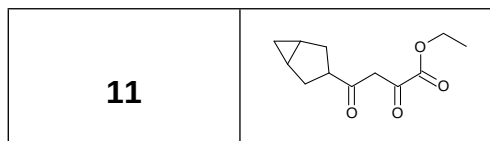
En una atmósfera inerte, se agregó oxalato de dietilo (20 ml, 0,15 mol) a una solución de etilato de sodio recién preparada a partir de sodio (3,5 g, 0,15 mol) y etanol (300 mL). Se agregó una solución de 1-(3,4-dimetoxifenil)etanona (9,20 g, 0,05 mol) en éter dietílico (150 mL) por goteo, y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se volcó sobre hielo-agua (500 mL) y se acidificó a pH=1-2 por la adición de solución de HCl 6 M durante el enfriamiento con hielo. El precipitado amarillo se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó bajo vacío a temperatura ambiente. Rendimiento: 13,5 g (94 %) sólido amarillo, m/z (M+H)⁺: 281,2

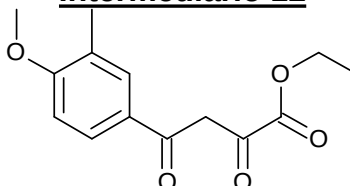
Los intermediarios de la Tabla 1 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermediario 1. Todos los materiales de partida necesarios se adquirieron de diferentes proveedores.

Tabla 1

Intermediario	Estructura
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	



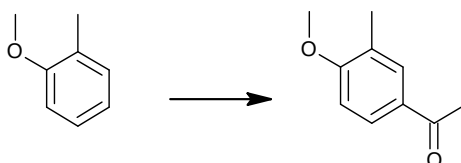
Intermediario 12



4-(4-metoxi-3-metilfenil)-2,4-dioxobutanoato de etilo

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(4-metoxi-3-metilfenil)etanona de acuerdo con el método descrito para el Intermediario 1.

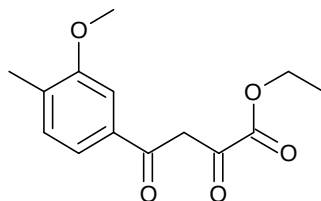
Se sintetizó 1-(4-metoxi-3-metilfenil)etanona de acuerdo con el siguiente método:



Bajo una atmósfera inerte, a una solución de 2-metilanisol (7,92 g, 64,8 mmol) en diclorometano (40 mL), se agregó cloruro de aluminio (9,45 g, 70,9 mmol). A la mezcla obtenida se agregó cloruro de acetilo (5,1 mL, 71,5 mmol) por goteo, y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 horas.

La mezcla de reacción se volcó lentamente sobre una solución de HCl 3 M y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada de NaHCO_3 y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta secar. Rendimiento: 10,33 g (97 %) de un aceite amarillo claro.

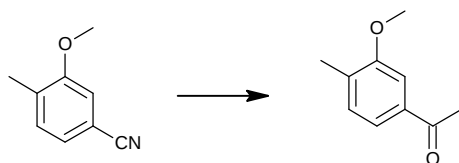
Intermediario 13



4-(3-metoxi-4-metilfenil)-2,4-dioxobutanoato de etilo

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-metoxi-4-metilfenil)etanona de acuerdo con el método descrito para el Intermediario 1.

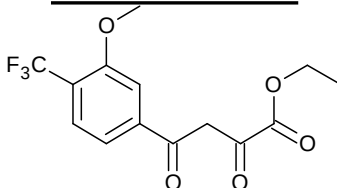
Se sintetizó 1-(3-metoxi-4-metilfenil)etanona de acuerdo con el siguiente método:



Bajo una atmósfera inerte, a una solución de 3-metoxi-4-metilbenzonitrilo (2,00 g, 13,6 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL), se agregó una solución de cloruro de metilmagnesio (5 mL, 3M en tetrahidrofurano) por goteo durante el enfriamiento con hielo a 0-2 °C, y la mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas.

La mezcla de reacción se detuvo mediante la adición por goteo de una solución de HCl 6 M (3,4 mL), y se agitó a 40 °C durante otra hora. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó, y el residuo crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con gradiente de elución, usando una mezcla de diclorometano y ciclohexano como eluyente. Rendimiento: 356 mg (16 %).

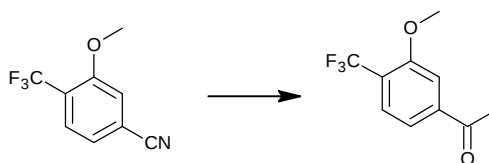
Intermediario 14



4-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]-2,4-dioxobutanoato de etilo

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-metoxi-4-trifluorometilfenil)etanona de acuerdo con el método descrito para el Intermediario 1.

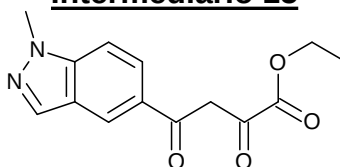
Se sintetizó 1-[3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]etanona de acuerdo con el siguiente método:



Bajo una atmósfera inerte, a una solución de 3-metoxi-4-(trifluorometil)benzonitrilo (4,11 g, 20,4 mmol) en éter dietílico (100 mL), se agregó una solución de cloruro de metilmagnesio (7,5 mL, 3M en tetrahidrofurano) por goteo durante el enfriamiento con hielo a 0-2 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 horas.

La mezcla de reacción se detuvo mediante la adición por goteo de solución de HCl 6 M (100 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante otra hora. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó, y el residuo crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, usando una mezcla 1:9 de acetato de etilo y ciclohexano como eluyente. Rendimiento: 600 mg (13 %) de sólido amarillo.

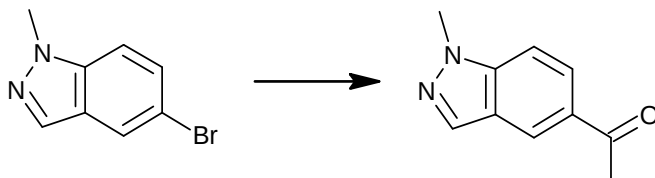
Intermediario 15



4-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)-2,4-dioxobutanoato de etilo

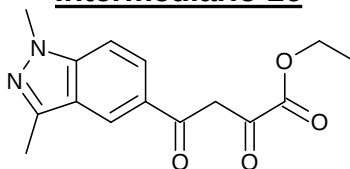
El compuesto del título se preparó a partir de 1-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)etanona de acuerdo con el método descrito para el Intermediario 1.

Se sintetizó 1-(1-metil-1*H*-indazol-5-il)etanona de acuerdo con el siguiente método:



Una solución de 5-bromo-1-metil-1*H*-indazol (2,91 g, 13,8 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidona (55 mL) se purgó con gas argón durante 15 minutos. Se agregó fosfato de tripotasio (5,85 g, 27,6 mmol), tributil(1-etoxivinil)estaño (4,7 mL, 13,9 mmol) y tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (0,80 g, 0,69 mmol), y la mezcla se agitó a 80-90 °C durante 6 horas bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se trató con solución de ácido clorhídrico 1 M a temperatura ambiente agitando enérgicamente durante 30 minutos. El pH de la mezcla se ajustó a 7-8 por la adición de solución acuosa de amoníaco 25 % p/p, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó hasta secar. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (3:1) como eluyente. Rendimiento: 1,64 g (68 %).

Intermediario 16

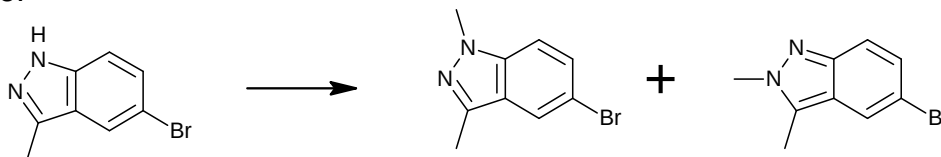


4-(1,3-dimetil-1*H*-indazol-5-il)-2,4-dioxobutanoato de etilo

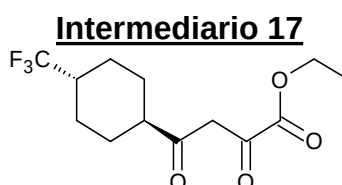
El compuesto del título se preparó a partir de 1-(1,3-dimetil-1*H*-indazol-5-il)etanona de acuerdo con el método descrito para el Intermediario 1.

Se preparó 1-(1,3-dimetil-1*H*-indazol-5-il)etanona a partir de 5-bromo-1,3-dimetil-1*H*-indazol de acuerdo con el método descrito para el Intermediario 15.

Se sintetizó 5-bromo-1,3-dimetil-1*H*-indazol de acuerdo con el siguiente método:



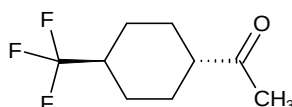
A una suspensión de hidruro de sodio (0,98 g, 24,5 mmol, 60 % en aceite mineral) en *N,N*-dimetilformamida (70 mL), se agregó 5-bromo-3-metil-1*H*-indazol (4,30 g, 20,4 mmol) en porciones bajo una atmósfera inerte a temperatura ambiente, y la suspensión obtenida se agitó durante otros 15 minutos. Se agregó iodometano (1,7 ml, 27,5 mmol), y la mezcla se agitó durante otras 3 horas a temperatura ambiente. Se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución de Na₂S₂O₃ 2 M y agua, se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó hasta secar. Los productos regioisoméricos se separaron por cromatografía en columna de gel de sílice, usando una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (2:1) como eluyente. Rendimiento: 3,16 g (69 %) para el producto deseado 5-bromo-1,3-dimetil-1*H*-indazol y 1,26 g (27 %) para 5-bromo-2,3-dimetil-1*H*-indazol.



2,4-dioxo-4-[(1*r*,4*r*)-4-(trifluorometil)ciclohexil]butanoato de etilo

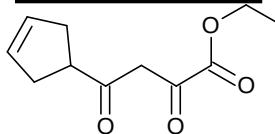
El compuesto del título se preparó a partir de 1-[*trans*-4-(trifluorometil)ciclohexil]etanona de acuerdo con el método descrito para el Intermediario 1.

Se sintetizó 1-[*trans*-4-(trifluorometil)ciclohexil]etanona de acuerdo con el siguiente método:



Bajo atmósfera de argón, a una solución de ácido *trans*-4-(trifluorometil)ciclohexancarboxílico (3,14 g, 16 mmol) en éter dietílico seco (75 mL) se agregó una solución de metillitio en éter dietílico (1,6 M, 25 mL, 40 mmol) por goteo a ente -20 °C y 15 °C durante 45-60 minutos, y la mezcla se agitó adicionalmente a -15 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se detuvo mediante la adición de solución saturada de NH₄Cl (25 mL) (pH ~8) y agua (25 mL) a 0 °C, y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío (a 350-400 mbar a temperatura ambiente). Rendimiento: 3,075 g (99 %) de un aceite incoloro.

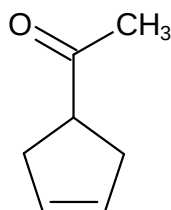
Intermediario 18



4-(ciclopent-3-en-1-il)-2,4-dioxobutanoato de etilo

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(ciclopent-3-en-1-il)etanona de acuerdo con el método descrito para el Intermediario 1.

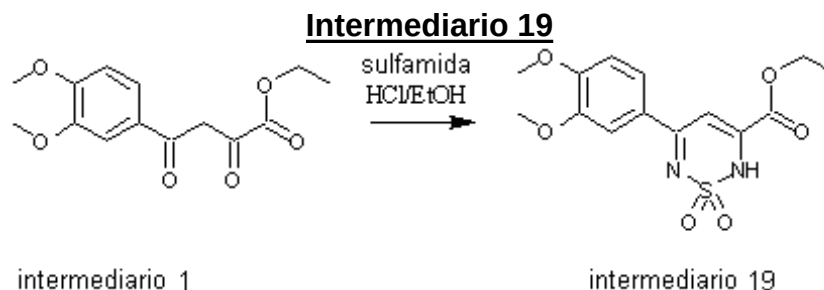
Se sintetizó 1-(ciclopent-3-en-1-il)etanona de acuerdo con el siguiente método:



A una solución de ácido ciclopent-3-en-1-carboxílico (1,346 g, 12 mmol) y algunas gotas de *N,N*-dimetilformamida en diclorometano seco (30 mL), se agregó cloruro de oxalilo (2,03 mL, 24 mmol) en diclorometano (5 mL) por goteo a 25 °C bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y los componentes volátiles se eliminaron al vacío. El cloruro de ciclopent-3-en-1-carbonilo obtenido se disolvió en diclorometano (25 mL), y la solución se agregó por goteo a una mezcla de clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (1,117 g, 12 mmol) y trietilamina (3,68 mL, 26,41 mmol) en diclorometano seco (25 mL) a 25 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se suspendió en acetato de etilo (30 mL). La suspensión se filtró, y el material filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo (7:3) para dar 1,043 g (78 %) de la amida de Weinreb.

A una solución de amida de Weinreb (1,043 g, 6,1 mmol) en éter dietílico (50 mL), se agregó una solución de metililitio en éter dietílico (1,6 M, 4,54 mL, 7,26 mmol) por goteo a entre -65 °C y -78 °C, y la mezcla se agitó adicionalmente a -78 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó calentar a 0 °C, y se detuvo mediante la adición de solución de HCl 1 M (10 mL) y agua (10 mL) durante el enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico, la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío (a 350-400 mbar a temperatura ambiente). El compuesto del título se obtuvo (0,663 g, 99 %) como un aceite.

Paso 2



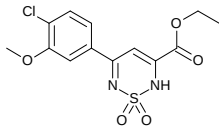
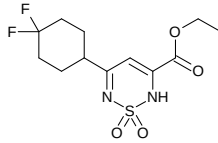
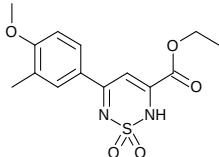
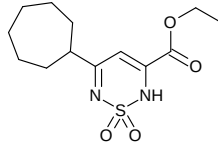
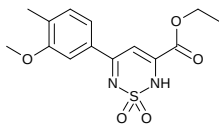
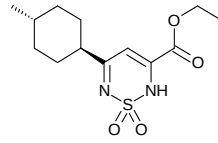
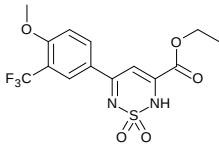
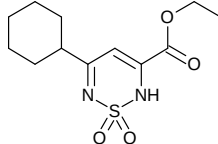
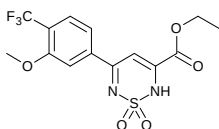
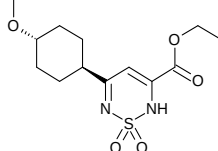
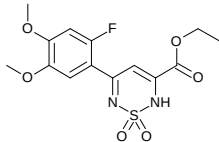
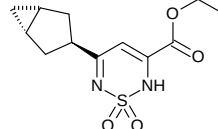
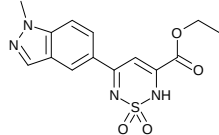
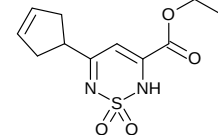
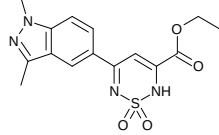
5-(3,4-dimetoxifenil)-1,1-dioxo-2H-1λ⁶,2,6-tiadin-3-carboxilato de etilo

A una suspensión del Intermediario 1 (4-(3,4-dimetoxifenil)-2,4-dioxobutanoato de etilo, 13,5 g, 48,2 mmol) en etanol (280 mL), se agregó sulfamida (9,4 g, 98 mmol) y etanol saturado con cloruro de hidrógeno (30 %, 35 mL), y la mezcla se agitó a 60 °C (interna) durante la noche. La suspensión obtenida se enfrió en un baño de agua-hielo, y el precipitado amarillo se recogió mediante filtración, se lavó con etanol frío, y se secó al vacío a 40 °C. Rendimiento: 15,79 g (96 %) de un sólido amarillo, m/z (M+H)⁺: 341,1

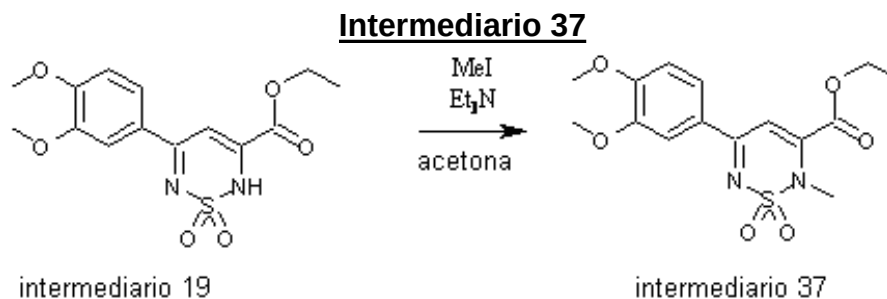
Los siguientes intermediarios de la Tabla 2 se sintetizaron a partir de los intermediarios (1-18) correspondientes de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermediario 19.

Tabla 2

Interme- diario	Estructura	Interme- diario de partida	Interme- diario	Estructura	Interme- diario de partida
20		2	29		17

21		3	30		6
22		12	31		7
23		13	32		8
24		4	33		9
25		14	34		10
26		5	35		11
27		15	36		18
28		16			

Paso 3



5-(3,4-dimetoxifenil)-2-metil-1,1-dioxo-2H-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxilato de etilo

Una mezcla del Intermediario 19 (8,26 g, 24,27 mmol), trietilamina (3,7 mL, 26,7 mmol) y yodometano (17 mL, 273 mmol) en acetona (430 mL) se agitó a 56 °C durante 4,5 horas.

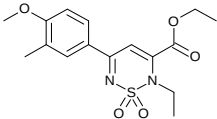
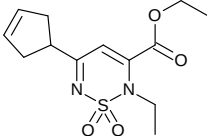
El solvente se eliminó bajo presión reducida, al residuo se agregó solución de HCl 5 % (120 mL), y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, solución de Na₂S₂O₃ 5 % y agua nuevamente. La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, usando un gradiente en pasos de una mezcla de ciclohexano y éter diisopropílico (40:1 a 10:1) como eluyente, para dar 5,60 g (65 %) del producto como cristales amarillos.

Los siguientes intermediarios de la Tabla 3 se sintetizaron a partir de los intermediarios correspondientes (véase el paso 2) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermediario 37.

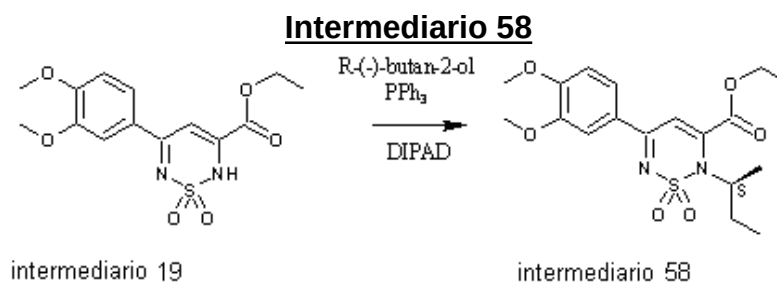
Tabla 3

Interme- diario	Estructura	Interme- diario	Interme- diario	Estructura	Interme- diario
--------------------	------------	--------------------	--------------------	------------	--------------------

		de partida			de partida
38		28	48		25
39		27	49		23
40		22	50*		29
41		20	51*		34
42		21	52*		31
43*		29	53*		32
44*		30	54*		30
45		19	55*		35
46		24	56*		33

47		22	57*		36
----	---	----	-----	---	----

* Se usó *N,N*-dimetilformamida como solvente en lugar de acetona



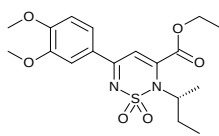
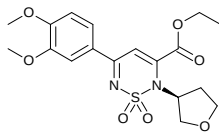
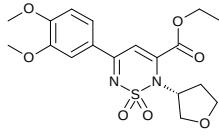
2-[(2*S*)-butan-2-il]-5-(3,4-dimetoxifenil)-1,1-dioxo-2*H*-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxilato de etilo

A una suspensión del Intermediario 19 (5-(3,4-dimetoxifenil)-1,1-dioxo-2*H*-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxilato de etilo, 3,74 g, 11 mmol), trifenilfosfina (2,88 g, 11 mmol) y *R*-(-)-butan-2-ol (0,92 mL, 10 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (50 mL) y *N,N*-dimetilformamida (10 mL) se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (2,2 mL, 11 mmol) por goteo durante el enfriamiento con hielo bajo una atmósfera inerte. La solución obtenida se calentó bajo reflujo durante 7 horas, se evaporó hasta secar y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice en dos etapas. En la primera, se usó diclorometano como eluyente, y en la segunda etapa se aplicó un gradiente lento de una mezcla de acetato de etilo y diclorometano. Rendimiento: 460 mg (12 %) de un aceite amarillo.

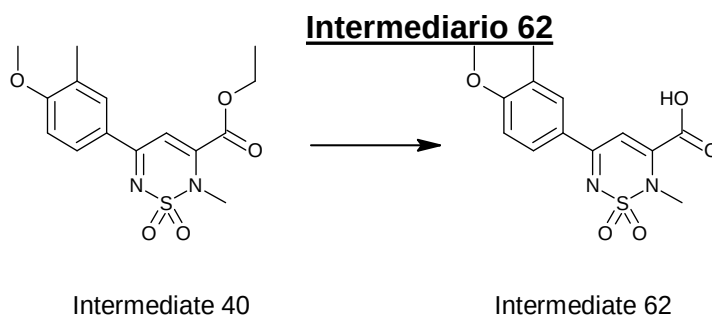
La pureza óptica no fue determinada en esta etapa, y el producto se usó en el siguiente paso sin separación de enantiómeros.

Los siguientes intermediarios de la Tabla 4 se sintetizaron por reacción de Mitsunobu a partir del intermediario 19 de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermediario 58.

Tabla 4

Intermediario	Estructura
59	
60	
61	

Paso 4



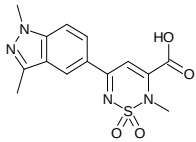
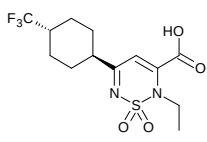
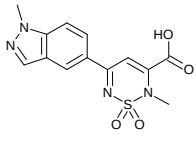
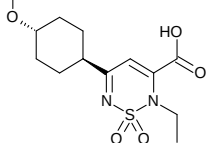
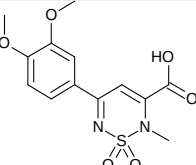
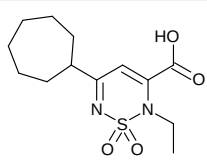
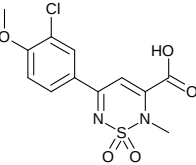
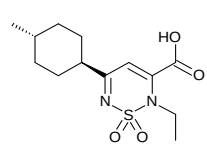
ácido 5-(4-metoxi-3-metilfenil)-2-metil-1,1-dioxo-2H-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxílico

A una suspensión del intermediario 40 (5-(4-metoxi-3-metilfenil)-2-metil-1,1-dioxo-2H-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxilato de etilo, 520 mg, 1,54 mmol) en etanol (35 mL), se agregó solución acuosa de NaOH 1 M (3 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El pH de la mezcla se ajustó a 4-5

por adición de solución de HCl 1 % durante el enfriamiento con hielo. El etanol se retiró bajo presión reducida, se agregó agua, y la mezcla se acidificó adicionalmente por la adición de HCl 10 % hasta pH=1-2. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta secar para dar el producto con un rendimiento cuantitativo.

Los siguientes intermediarios de la Tabla 5 se sintetizaron por hidrólisis de los intermediarios éster correspondientes de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermediario 62.

Tabla 5

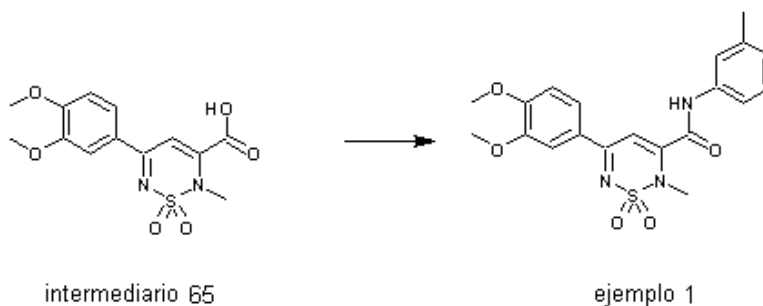
Interme- diario	Estructura	Interme- diario de partida	Interme- diario	Estructura	Interme- diario de partida
63*		38	75		50
64*		39	76		51
65		37	77		52
66		41	78		53

67		42	79		54
68		43	80		55
69		44	81		56
70		45	82		57
71*		46	83		58
72*		47	84		59
73*		48	85		60
74		49	86		61

*5 equivalentes mol de solución acuosa concentrada de NaOH 5 M

Paso 5

Ejemplo 1

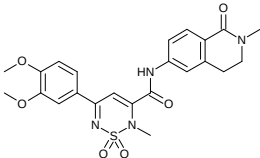
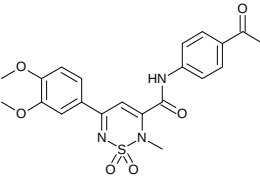
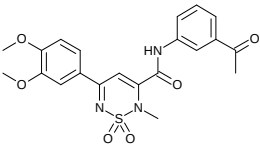
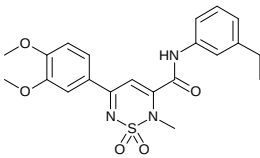
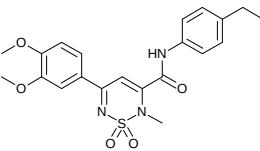
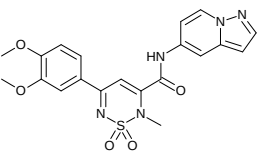
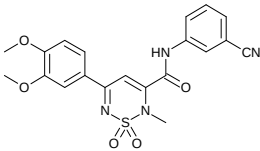


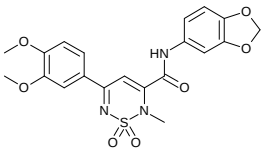
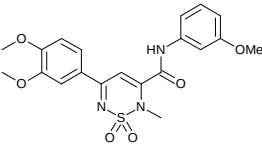
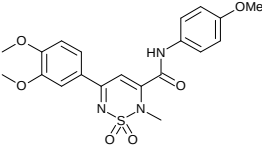
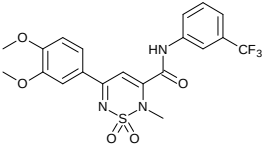
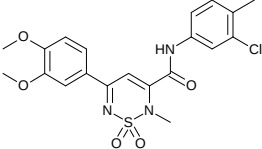
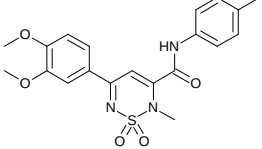
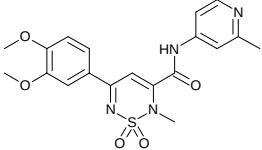
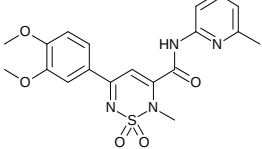
5-(3,4-dimetoxifenil)-2-metil-*N*-(3-metilfenil)-1,1-dioxo-2*H*-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxamida

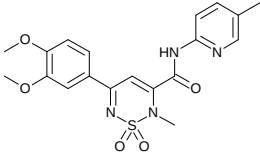
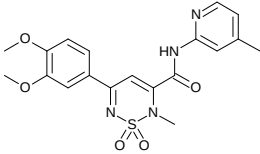
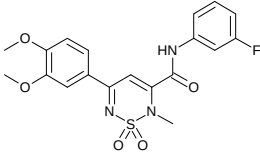
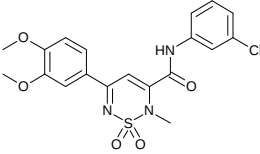
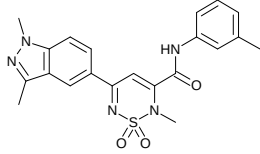
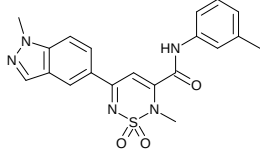
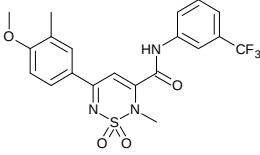
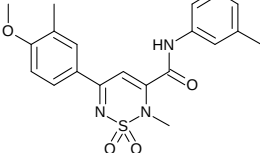
Bajo una atmósfera inerte, a una suspensión del Intermediario 65 (ácido 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-metil-1,1-dioxo-2*H*-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxílico, 700 mg, 2,15 mmol) y hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (HATU, 1,06 g, 2,79 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 mL) se agregó *m*-toluidina (0,46 mL, 4,3 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,48 mL, 8,50 mmol) durante el enfriamiento con hielo, y la solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se agregó solución de HCl 10 % (100 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó hasta secar. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice, aplicando un gradiente de elución con una mezcla de acetato de etilo - diclorometano 0 a 2,5 % v/v como eluyente, y luego una cristalización desde una mezcla de diclorometano y éter dietílico. Rendimiento: 460 mg (52 %) de unos cristales amarillos, *m/z* (M+H)⁺: 416,1.

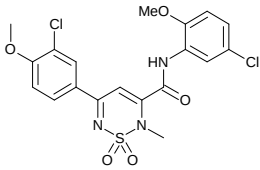
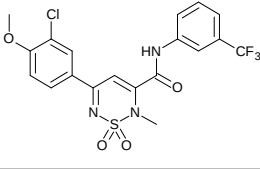
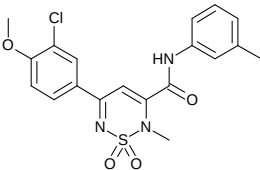
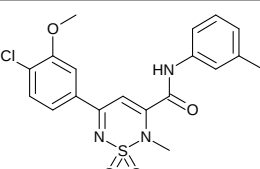
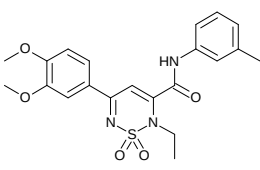
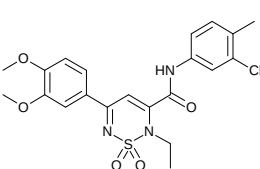
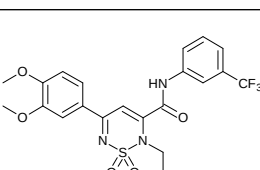
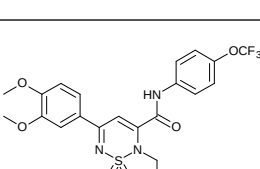
Los siguientes ejemplos de la Tabla 6 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento (por acoplamiento con HATU) descrito para el Ejemplo 1.

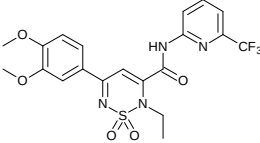
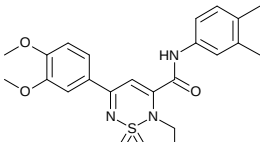
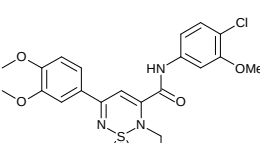
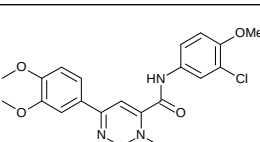
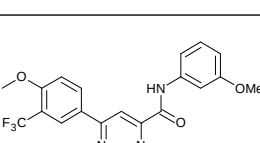
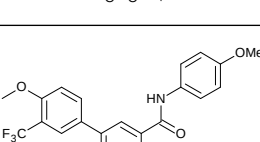
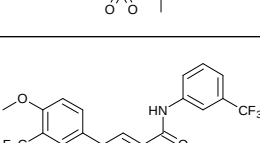
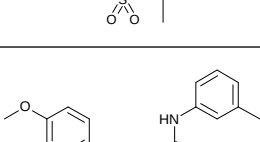
Tabla 6

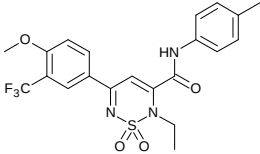
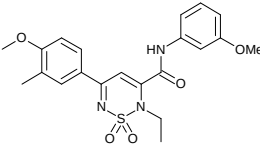
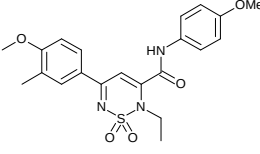
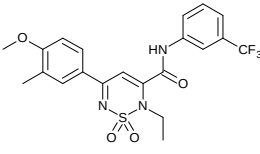
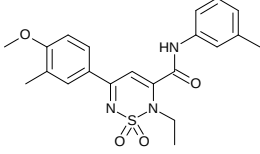
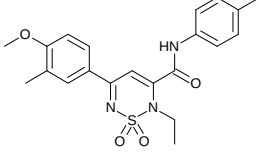
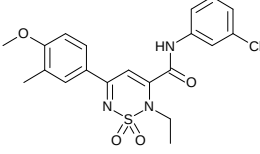
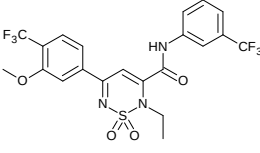
Ejemplo	Estructura	LC-MS (ESI) m/z (M+H) ⁺	Intermediario de partida
2		485,1	65
3*		compuesto adquirido de catálogo*	-
4		444,1	65
5		430,2	65
6		430,1	65
7		442,1	65
8		427,1	65

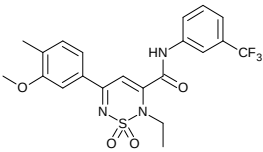
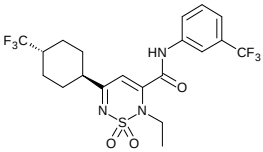
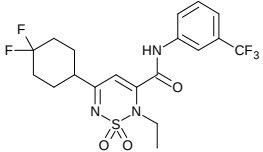
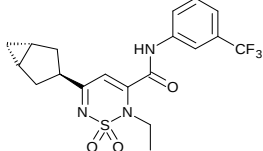
9		446,0	65
10		432,1	65
11		432,1	65
12		470,2	65
13		450,1	65
14		416,1	65
15		417,1	65
16		417,1	65

17		417,1	65
18		417,1	65
19		420,1	65
20		436,1	65
21		424,1	63
22		410,1	64
23		454,1	62
24		400,2	62

25		470,0	66
26		474,0	66
27		420,0	66
28		420,2	67
29		430,1	70
30		464,1	70
31		484,2	70
32		500,2	70

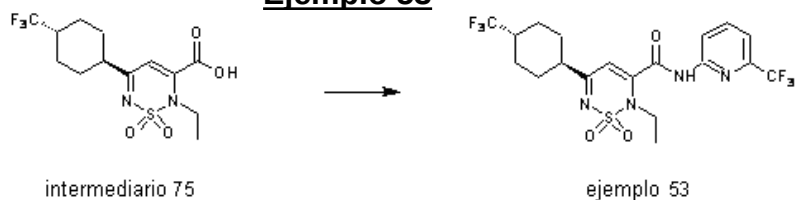
33		485,2	70
34		444,2	70
35		480,2	70
36		480,1	70
37		484,2	71
38		484,2	71
39		522,2	71
40		468,2	71

41		468,2	71
42		430,2	72
43		430,2	72
44		468,2	72
45		414,2	72
46		414,2	72
47		434,2	72
48		522,1	73

49		468,1	74
50		498,2	75
51		466,1	79
52		428,1	80

*Compuesto adquirido de catálogo de ChemDiv (ID del compuesto: E135-0764)

Ejemplo 53



2-etil-1,1-dioxo-5-[(1r,4r)-4-(trifluorometil)ciclohexil]-N-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2H-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxamida

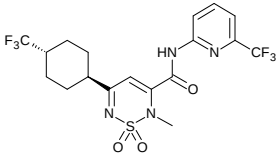
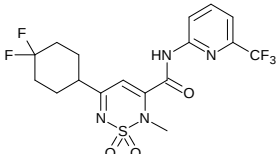
En una atmósfera inerte, a una solución del Intermediario 75 (ácido 2-etil-1,1-dioxo-5-[(1r,4r)-4-(trifluorometil)ciclohexil]-2H-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxílico; 500 mg, 1,41 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (3 gotas) en diclorometano (20 mL), se agregó una solución de cloruro de oxalilo (0,24 mL, 2,82 mmol) en diclorometano (10 mL) por goteo a temperatura ambiente. Luego de 15 minutos de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó hasta

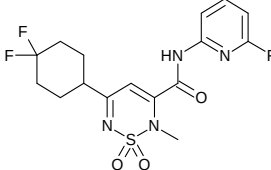
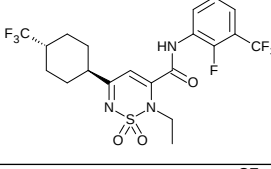
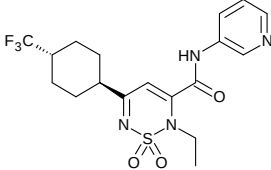
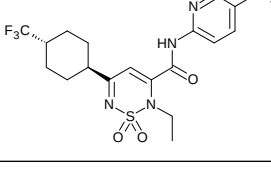
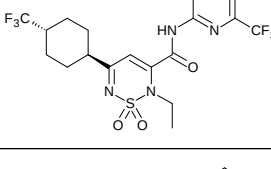
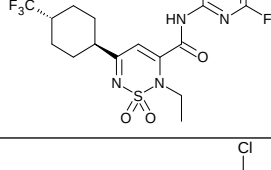
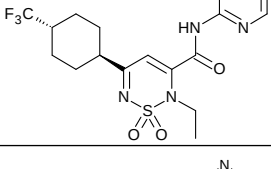
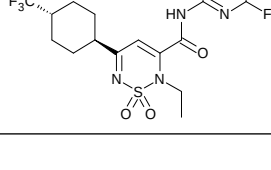
secar, se agregó diclorometano (20 mL), y se evaporó hasta secar nuevamente. El residuo (cloruro de carbonilo) se disolvió en tetrahidrofurano bajo una atmósfera inerte, se enfrió a 0 °C, se agregó fosfato de tripotasio (375 mg, 1,76 mmol) y 2-amino-6-(trifluormetil)piridina (229 mg, 1,41 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas.

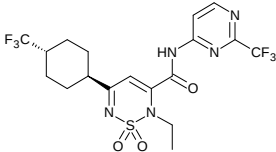
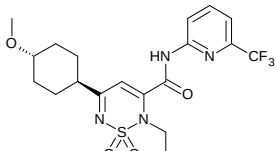
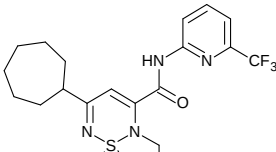
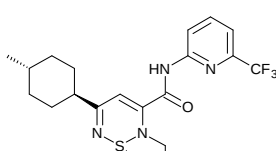
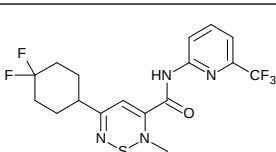
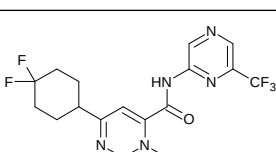
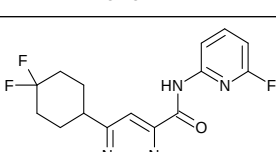
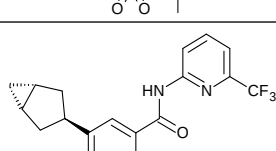
Las sales inorgánicas se retiraron por filtración, el material filtrado se concentró, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con una mezcla ternaria de ciclohexano, acetato de etilo y éter diisopropílico (40:10:1), como eluyente. Rendimiento: 440 mg (63 %), m/z (M+H)⁺: 499,1.

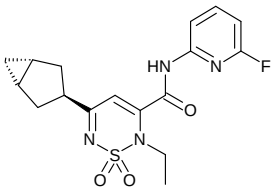
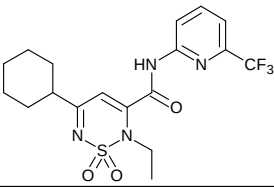
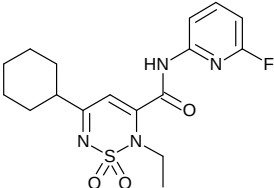
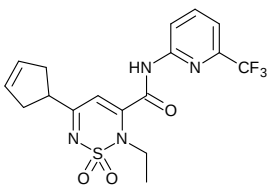
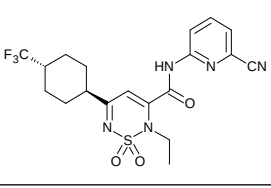
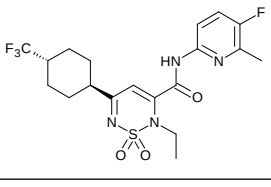
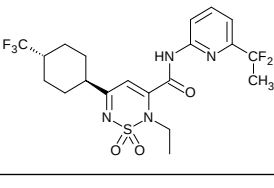
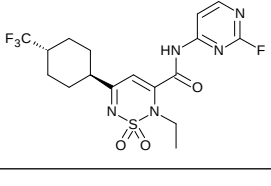
Los siguientes ejemplos de la Tabla 7 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento (por acoplamiento de cloruro de ácido) descrito para el Ejemplo 53.

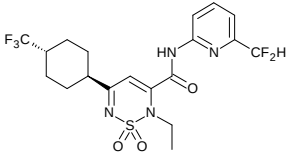
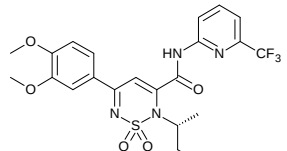
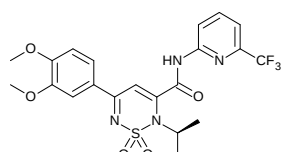
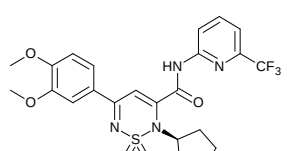
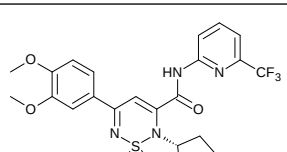
Tabla 7

Ejemplo	Estructura	LC-MS (ESI) m/z (M+H) ⁺	Intermediario de partida
54		485,1	68
55		453,1	69

56		$M+Na^+ =$ 425,1	69
57		516,2	75
58		499,1	75
59		499,1	75
60*		500,1	75
61		449,2	75
62		465,1	75
63*		450,0	75

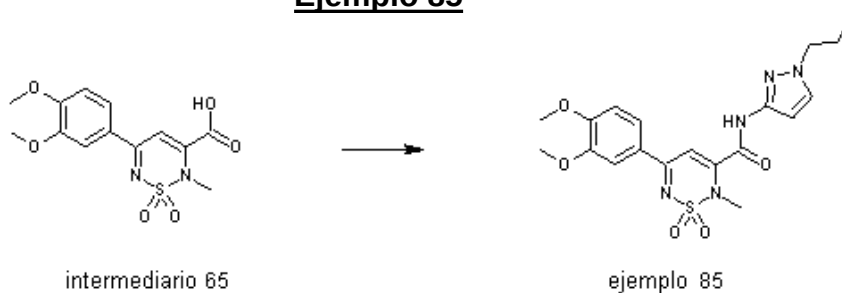
64*		500,1	75
65		461,2	76
66		445,2	77
67		445,2	78
68		467,1	79
69*		468,2	79
70		417,1	79
71		429,1	80

72		379,2	80
73		431,1	81
74		381,1	81
75		415,1	82
76*		456,1	75
77		463,1	75
78		495,1	75
79*		450,1	75

80		481,3	75
81		513,1	84
82		513,1	83
83		527,1	85
84		527,1	86

* Se usó trietilamina (en lugar de K₃PO₄) en dicloroetano, a 75 °C

Ejemplo 85

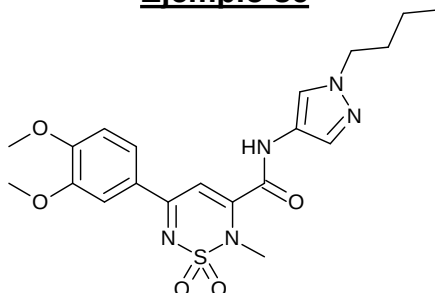


5-(3,4-dimetoxifenil)-2-metil-1,1-dioxo-N-(1-propil-1H-pirazol-3-il)-2H-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxamida

Bajo una atmósfera inerte, a una mezcla del Intermediario 65 (ácido 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-metil-1,1-dioxo-2H-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxílico; 210 mg,

0,64 mmol) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC, 248 mg, 1,29 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (9 mL), se agregó 1-propil-1*H*-pirazol-3-amina (99 mg, 0,79 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (209 mg, 1,71 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Se agregó otra porción de 1-propil-1*H*-pirazol-3-amina (85 mg, 0,68 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2mL), y la mezcla se agitó adicionalmente durante 2 días. Se agregó solución de HCl 10 %, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó hasta secar. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano (1:1), como eluyente. Rendimiento: 5 mg (2 %) de unos cristales amarillos, m/z (M+H)⁺: 434,1.

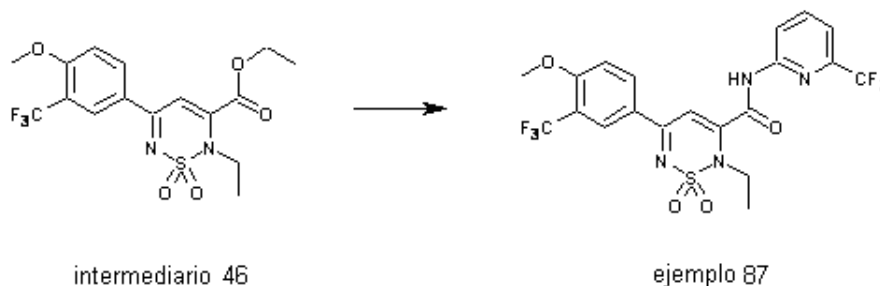
Ejemplo 86



***N*-(1-butyl-1*H*-pirazol-4-il)-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-metil-1,1-dioxo-2*H*-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxamida** (compuesto adquirido de catálogo, Chemdiv (nro. de catálogo: E135-0831)).

Paso 6

Ejemplo 87



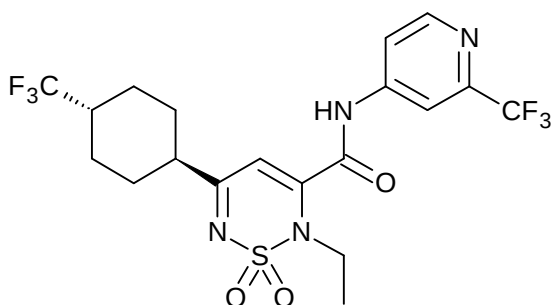
2-etil-5-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,1-dioxo-*N*-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-2*H*-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxamida

A una solución de 2-amino-6-(trifluorometil)piridina (389 mg, 2,4 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 mL), se agregó una solución de trietilaluminio (1,9M, 1,25 mL) en tolueno por goteo a 20-25 °C during un enfriamiento suave bajo atmósfera de argón, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante otra hora. Se agregó una solución del Intermediario 46 (2-etil-5-[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]-1,1-dioxo-2*H*-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxilato de etilo, 203 mg, 0,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 mL), y la mezcla se calentó a 65 °C durante la noche.

Luego de enfriar a temperatura ambiente, se agregó solución de HCl 1 M (10 mL) por goteo, y la mezcla se agitó a 35-40 °C durante una hora. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. La fase orgánica combinada se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice, con un gradiente de una mezcla de éter diisopropílico y diclorometano. Rendimiento: 206 mg (79 %), m/z (M+H)⁺: 523,1.

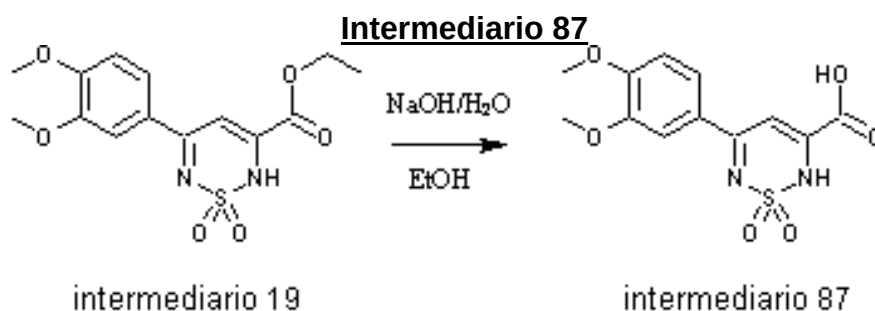
El Ejemplo 88 se sintetizó a partir del Intermediario 50 de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 82.

Ejemplo 88



2-etil-*N*-(2-metilpiridin-4-il)-1,1-dioxo-5-[(1*r*,4*r*)-4-metilciclohexil]-2*H*-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxamida, m/z (M+H)⁺: 499,1.

Paso 7



ácido 5-(3,4-dimetoxifenil)-1,1-dioxo-2*H*-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxílico

A una suspensión del Intermediario 19 (5-(3,4-dimetoxifenil)-1,1-dioxo-2*H*-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxilato de etilo, 8,00 g, 23,5 mmol) en etanol (400 mL), se agregó una solución acuosa de NaOH 5 M (19 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. El pH de la mezcla se ajustó a 5-6 por la adición de solución de HCl 3 M durante el enfriamiento con hielo. El solvente se eliminó al vacío, y se secó a 40 °C en un horno de secado hasta haberse alcanzado masa constante. El producto obtenido (que contenía cantidades significativas de NaCl) se usó en el siguiente paso sin purificación adicional (m/z (M+H)⁺: 313,1).

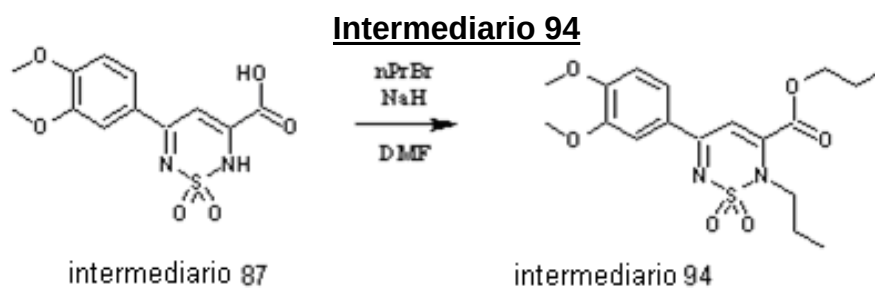
Los siguientes intermediarios de la Tabla 8 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermediario 87.

Tabla 8

Intermediario	Estructura	Intermediario de partida
88		29
89		30
90*		26
91		24
92		22
93*		20

*solución acuosa concentrada de NaOH 2M, 2-3 equivalentes mol

Paso 8



5-(3,4-dimetoxifenil)-1,1-dioxo-2-propil-2H-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxilato de propilo

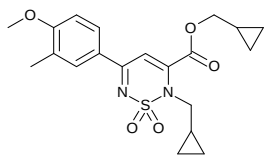
A una suspensión del Intermediario 87 (ácido 5-(3,4-dimetoxifenil)-1,1-dioxo-2H-1λ⁶,2,6-tiadiazin-3-carboxílico; 11,8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (80 mL), se agregó hidruro de sodio (1,88 g, 47,0 mmol, 60 % en aceite mineral) bajo una atmósfera inerte. Se agregó 1-bromopropano (21,3 mL, 235 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se agregó agua (20 mL) y solución de HCl 10 % (20 mL), y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua, solución de Na₂S₂O₃ 1 M y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se evaporó hasta secar. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, usando una mezcla de diclorometano y éter diisopropílico (60:1) como eluyente. Rendimiento: 3,14 g (67 %) de unos cristales amarillos.

Los siguientes intermediarios de la Tabla 9 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermediario 94.

Tabla 9

Interme- diario	Estructura	Interme- diario de partida	Interme- diario	Estructura	Interme- diario de partida
95*		88	104		88

96*		89	105		89
97		87	106		87
98		90	107		87
99		91	108		87
100		92	109		87
101		93	110		88
102		87	111		89

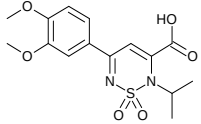
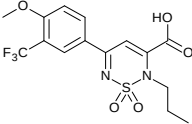
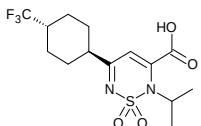
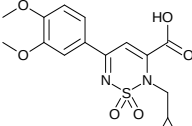
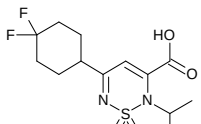
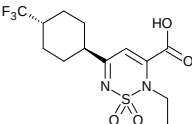
103		92
------------	---	-----------

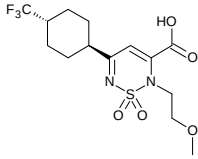
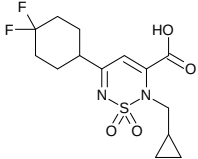
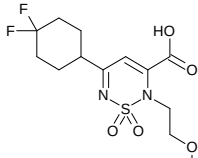
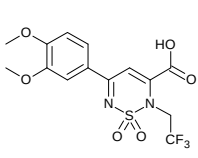
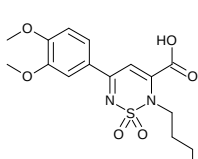
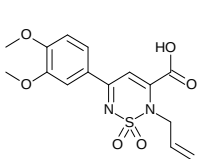
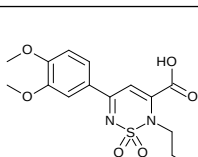
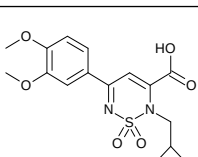
* Se aplicó DIPEA en lugar de NaH

Paso 9

Los siguientes intermediarios de la Tabla 10 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermediario 62, excepto que se usó 1,2-1,5 equivalente mol, solución de NaOH o LiOH 1-2 M.

Tabla 10

Intermediario	Estructura	Intermediario de partida	Intermediario	Estructura	Intermediario de partida
112		109	119**		99
113		110	120		102
114		111	121		104

115		95	122		105
116		96	123*		106
117		97	124*		107
118*		94	125		108

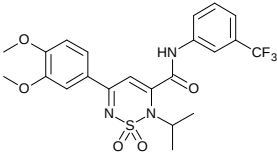
*LiOH, conc. 1 M, 1,3-2 equivalentes mol, en THF

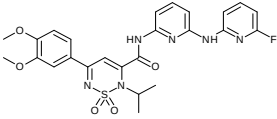
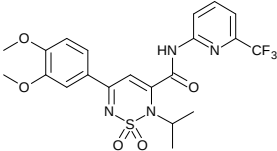
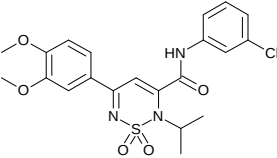
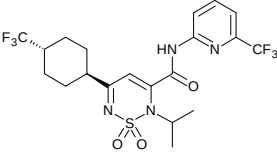
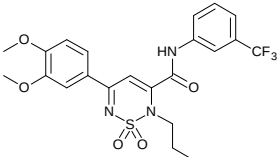
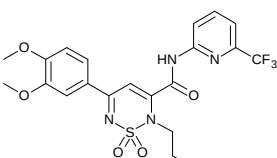
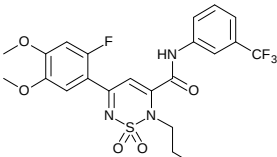
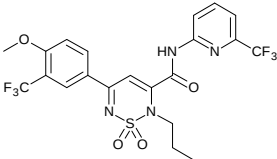
**NaOH, conc. 5 M, 4 equivalentes mol

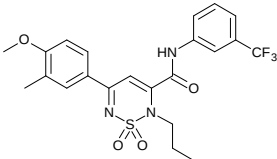
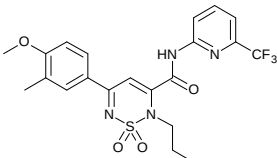
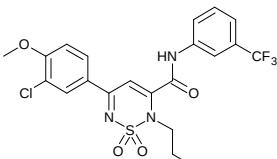
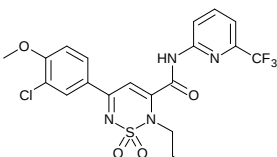
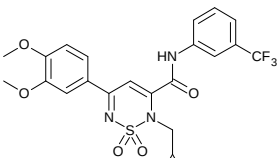
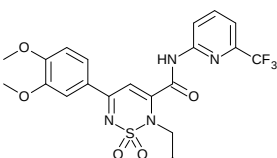
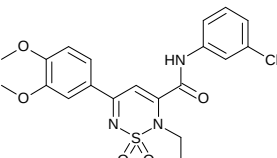
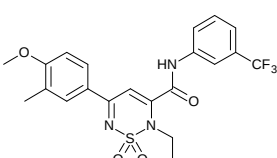
Paso 5

Los siguientes ejemplos de la Tabla 11 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento (por amidación de éster en presencia de AlEt_3) descrito para el Ejemplo 87.

Tabla 11

Ejemplo	Estructura	LC-MS (ESI) m/z (M+H)⁺	Intermediario de partida
89		498,1	109

90*		541,2	109
91*		499,1	109
92		464,1	109
93*		513,1	110
94		498,2	94
95		499,1	94
96		516,1	98
97		537,1	99

98		482,1	100
99		483,1	100
100		502,1	101
101		503,1	101
102*		510,2	102
103		511,1	102
104		476,1	102
105		494,1	103

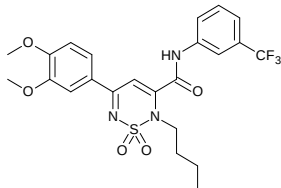
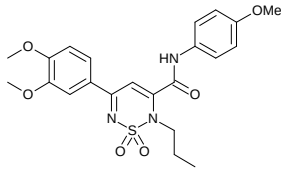
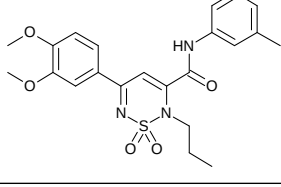
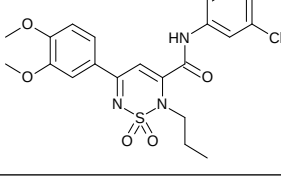
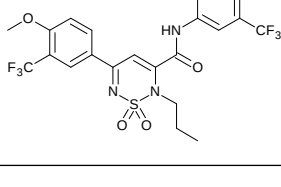
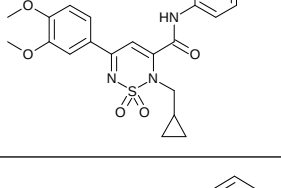
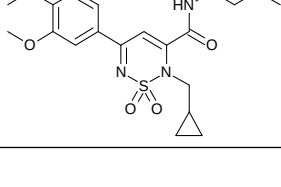
106*		525,1	104
107		497,1	107

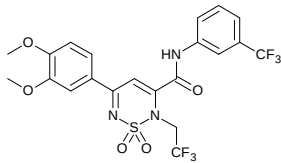
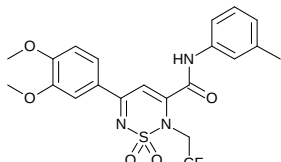
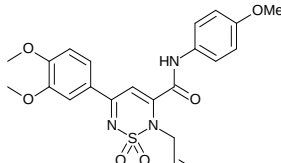
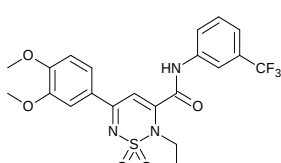
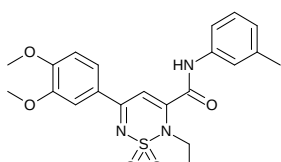
* Se usó tolueno como solvente a 80-110 °C

Los siguientes ejemplos de la Tabla 12 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 (acoplamiento de amida con reactivo HATU).

Tabla 12

Ejemplo	Estructura	LC-MS (ESI) m/z (M+H)⁺	Intermediario de partida
108		460,2	112
109		497,1	112
110		465,2	112

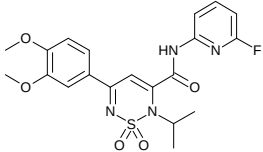
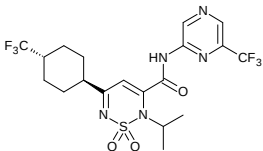
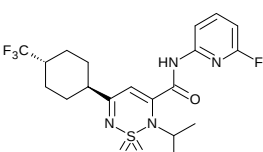
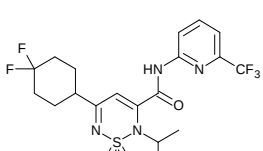
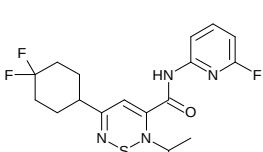
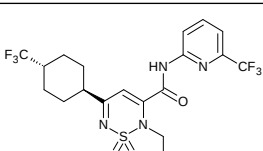
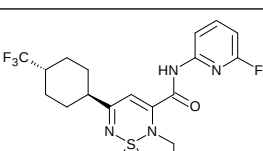
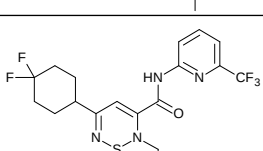
111		512,1	117
112		460,1	118
113		444,1	118
114		464,2	118
115		536,2	119
116		472,1	120
117		456,1	120

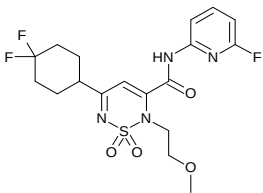
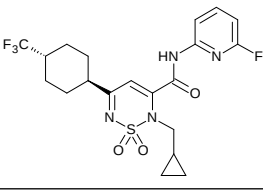
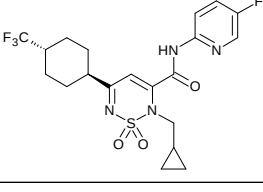
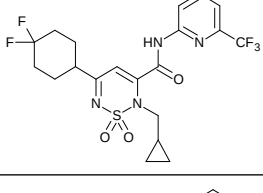
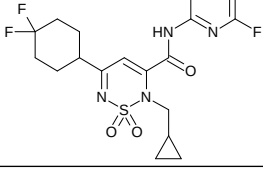
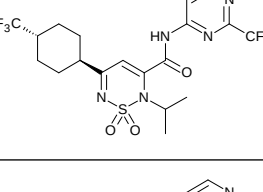
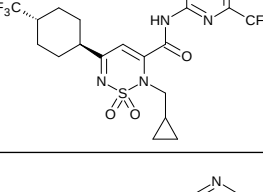
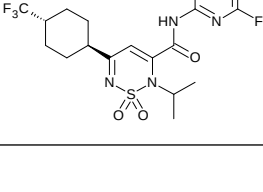
118		538,0	123
119		484,2	123
120		458,1	124
121		496,2	124
122		409,2	125

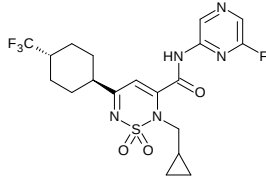
Los siguientes ejemplos de la Tabla 13 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 53 (formación de amida a través de derivados cloruro de ácido).

Tabla 13

Ejemplo	Estructura	LC-MS (ESI) m/z (M+H)⁺	Interme- diario de partida
----------------	-------------------	--	---

123		449,1	112
124*		514,2	113
125		M+Na ⁺ = 485,1	113
126		481,2	114
127		M+Na ⁺ = 453,1	114
128		529,1	115
129		M+Na ⁺ = 479,1	115
130		497,1	116

131		447,1	116
132		M+Na ⁺ = 497,2	121
133		475,1	121
134		493,2	122
135		M+Na ⁺ = 465,1	122
136*		514,3	113
137*		526,3	121
138*		464,3	113

139*		476,3	121
-------------	---	-------	-----

* Se usó trietilamina (en lugar de K₃PO₄) en dicloroetano, a 75 °C

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 descriptas.

(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 μ g/ml de higromicina B-2 mM	MgCl ₂
800 μ g/ml de G418-2	CaCl ₂ 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 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 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°C durante la noche, bajo una atmósfera con 95% de aire/5% de CO_2 . El medio de recubrimiento fue idéntico al medio de cultivo. Se aspiraron 50 μl del medio de cultivo con un lavador de células (BioTek Elx405UCVWS). Se agregaron manualmente 50 μl /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°C), se agregaron manualmente 50 μl /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°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°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 μl 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 μ M) y agonistas (en su mayoría PNU-282987 1 μ 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 ΔF fue el incremento en la fluorescencia en un momento específico (ΔF 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 14 se detallan los valores de la EC_{50} obtenidos para los PAM en el estudio de la $[Ca^{2+}]_i$.

Tabla 14

<u>Ejemplo</u>	EC_{50} (nM)	<u>Ejemplo</u>	EC_{50} (nM)	<u>Ejemplo</u>	EC_{50} (nM)
1	430	48	330	95	45
2	1400	49	490	96	330
3	690	50	1100	97	30
4	980	51	810	98	100
5	210	52	1600	99	40

6	1300	53	90	100	150
7	2000	54	480	101	65
8	1800	55	470	102	320
9	1600	56	2500	103	110
10	670	57	2000	104	370
11	440	58	1200	105	120
12	230	59	1300	106	70
13	340	60	300	107	55
14	1400	61	100	108	1300
15	3000	62	2800	109	240
16	1400	63	190	110	640
17	2800	64	330	111	200
18	2900	65	1100	112	75
19	1600	66	430	113	80
20	940	67	220	114	380
21	230	68	140	115	85
22	370	69	1100	116	100
23	400	70	620	117	110
24	210	71	140	118	530
25	1400	72	430	119	380
26	360	73	390	120	120
27	110	74	1100	121	220
28	1200	75	960	122	320

29	340	76	85	123	55
30	440	77	1500	124	110
31	440	78	790	125	45
32	720	79	320	126	220
33	50	80	350	127	580
34	130	81	120	128	310
35	150	82	120	129	190
36	310	83	310	130	960
37	45	84	130	131	1800
38	45	85	2000	132	35
39	150	86	2900	133	230
40	60	87	10	134	80
41	100	88	1400	135	120
42	120	89	290	136	150
43	110	90	1200	137	130
44	360	91	35	138	140
45	210	92	290	139	150
46	170	93	120		
47	500	94	340		

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, una 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 15 se representa la reversión de la amnesia inducida por la escopolamina en el estudio de reconocimiento de sitio en ratones.

Tabla 15

	Dosis (intraperitoneal)		
	1 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg
Ejemplo 1	++	+++	+++
Ejemplo 21	++	+++	++
Ejemplo 29	+++	++	+++
Ejemplo 33	+++	++	++

Ejemplo 37	+++	++	+++
Ejemplo 91	+++	+	+++
Ejemplo 94	+++	+++	+++

*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.