

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 812 246**

51 Int. Cl.:

**C07D 491/044** (2006.01)  
**A61K 31/501** (2006.01)  
**A61K 31/5377** (2006.01)  
**A61P 25/04** (2006.01)  
**A61P 25/18** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.08.2016 PCT/JP2016/074145**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.02.2017 WO17030171**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.08.2016 E 16837160 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2020 EP 3345909**

54 Título: **Compuesto de tetrahidrooxepinopiridina**

30 Prioridad:

**19.08.2015 JP 2015162320**

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

**16.03.2021**

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)  
5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku  
Tokyo 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**KOGANEMARU, YOHEI;  
MIYAMOTO, SATOSHI;  
NAGASHIMA, SHINYA;  
KAMIKAWA, AKIO;  
YONEZAWA, KOICHI;  
KOIZUMI, YUKA;  
AOKI, SATOSHI;  
OGIYAMA, TAKASHI;  
KAWAKAMI, SHIMPEI;  
KUNIKAWA, SHIGEKI;  
SATO, RYO;  
SHISHIKURA, JUNICHI;  
KAKIMOTO, SHUICHIROU;  
YAMADA, HIROSHI y  
TAMAKI, KEISUKE**

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

ES 2 812 246 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Compuesto de tetrahidrooxepinopiridina

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto de tetrahidrooxepinopiridina que tiene una actividad moduladora alostérica positiva (actividad PAM) en un receptor de acetilcolina nicotínico  $\alpha 7$  (receptor de nACh  $\alpha 7$ ), y puede esperarse como principio activo de una composición farmacéutica, en particular, una composición farmacéutica para tratar la demencia, el deterioro cognitivo, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, el deterioro cognitivo asociado a la esquizofrenia (DCAE), los síntomas negativos de la esquizofrenia, las enfermedades inflamatorias o el dolor.

**Antecedentes de la técnica**

15 El receptor de acetilcolina nicotínico (receptor de nACh) es un pentámero que consiste en cinco subunidades ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$  o  $\delta$ ) en las que estas subunidades están dispuestas circularmente para constituir un canal iónico que tiene selectividad catiónica (Nature, 2003, vol. 423, págs. 949-955). Con respecto al receptor de nACh, se sabe que existe una pluralidad de subtipos tales como un tipo muscular ( $\alpha 1\beta 1\gamma\delta$ ), un tipo ganglionar ( $\alpha 3\beta 4$ ) y un tipo del sistema nervioso central (SNC) ( $\alpha 7$ ,  $\alpha 4\beta 2$ ). La unión de un ligando endógeno acetilcolina al receptor de nACh conduce a la apertura de un canal iónico, que desempeña un papel importante en la expresión o regulación de diversas funciones fisiológicas tales como la contracción muscular, la inflamación, la transmisión sináptica y la plasticidad.

Un receptor de nACh  $\alpha 7$  de los receptores nACh de tipo SNC está presente principalmente en la corteza cerebral y el hipocampo, y se cree que está involucrado en funciones cerebrales superiores tales como la memoria y el aprendizaje. De hecho, se ha informado que un agonista del receptor de nACh  $\alpha 7$  tiene diversos efectos farmacológicos tales como la mejora de la enfermedad de Alzheimer o DCAE (International Journal of Molecular Sciences, 2012, vol. 13, págs. 2219-2238), mejora de los síntomas negativos de la esquizofrenia (The American Journal of Psychiatry, 2008, vol. 165, págs. 1040-1047), inhibición de las respuestas inflamatorias (British Journal of Pharmacology, 2007, vol. 151, págs. 915-929) y presentación de efectos analgésicos (British Journal of Pharmacology, 2012, vol. 167, págs. 421-435). Por tanto, un compuesto que estimula el receptor de nACh  $\alpha 7$  se considera prometedor como agente para prevenir o tratar una enfermedad tal como demencia, deterioro cognitivo, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, DCAE, síntomas negativos de la esquizofrenia, enfermedades inflamatorias o dolor.

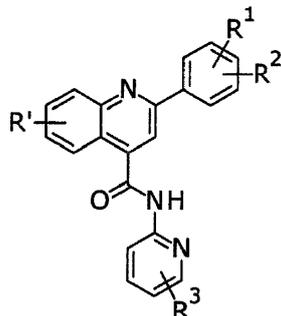
Por otro lado, se sabe que el receptor de nACh  $\alpha 7$  presenta mayor permeabilidad de iones  $Ca^{2+}$  y es fácilmente susceptible a la desensibilización en respuesta a la estimulación agonista en comparación con otros subtipos de receptores nACh (Neuron, 1990, vol. 5, págs. 847-856). Por tanto, con respecto a los agonistas, existe la posibilidad de problemas asociados con la atenuación de la eficacia del fármaco debido a la desensibilización.

Un modulador alostérico positivo (PAM) es un grupo de compuestos que por sí mismos no tienen actividad agonista y tienen el efecto de potenciar la intensidad de las señales transmitidas a las células por un receptor. En los últimos años, la investigación de descubrimiento de fármacos en PAM para un receptor de nACh  $\alpha 7$  se ha llevado a cabo enérgicamente con el objetivo de mejorar el deterioro cognitivo observado en pacientes con enfermedad de Alzheimer y pacientes con esquizofrenia. De hecho, se ha hecho evidente que una pluralidad de PAM para un receptor de nACh  $\alpha 7$  tiene efectos de mejora de la función cognitiva en diversos modelos cognitivos preclínicos (Biochemical Pharmacology, 2007, vol. 74, págs. 1155-1163). De lo anterior, puede esperarse que los PAM para un receptor de nACh  $\alpha 7$  se conviertan en un fármaco para prevenir o tratar la demencia, el deterioro cognitivo, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, el DCAE, los síntomas negativos de la esquizofrenia, las enfermedades inflamatorias o el dolor.

50 Hasta ahora, se han informado compuestos que controlan un receptor de nACh  $\alpha 7$ .

El documento de patente 1 divulga que un compuesto representado por la siguiente fórmula general o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un modulador de un receptor de nACh, y hay una descripción con respecto al uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con neuronas colinérgicas en el SNC o sistema nervioso periférico (SNP).

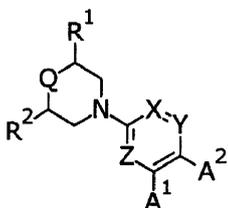
[Fórm. quím. 1]



(Para los símbolos en la fórmula, remítase al documento de patente 1)

- 5 El documento de patente 2 divulga que un compuesto representado por la siguiente fórmula general o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un modulador del receptor de nACh  $\alpha 7$ , y hay una descripción con respecto al uso en el tratamiento del dolor, trastorno psicótico, deterioro cognitivo o enfermedad de Alzheimer.

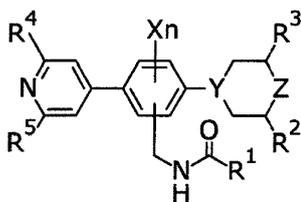
[Fórm. quím. 2]



- 10 (En la fórmula, cada uno de X, Y o Z se selecciona de CH y N. Para los otros símbolos, remítase al documento de patente 2)

- 15 El documento de patente 3 divulga que un compuesto representado por la siguiente fórmula general, un isómero óptico o una sal de adición de ácido del mismo es un PAM de receptores nACh.

[Fórm. quím. 3]



- 20 (En la fórmula, X es flúor o cloro; y n es 0, 1 ó 2. Para los otros símbolos, remítase al documento de patente 3).

### Técnica relacionada

### Documentos de patentes

25 [Documento de patente1] WO 2010/020672

[Documento de patente2] WO 2012/055942

30 [Documento de patente3] WO 2012/113850

### Divulgación de la invención

### Problemas que van a resolverse mediante la invención

35 Se proporciona un compuesto que tiene una actividad PAM en un receptor de nACh  $\alpha 7$ , y puede esperarse como principio activo de una composición farmacéutica, en particular, una composición farmacéutica para prevenir o tratar la demencia, el deterioro cognitivo, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, el DCAE, los síntomas negativos de la esquizofrenia, las enfermedades inflamatorias o el dolor.

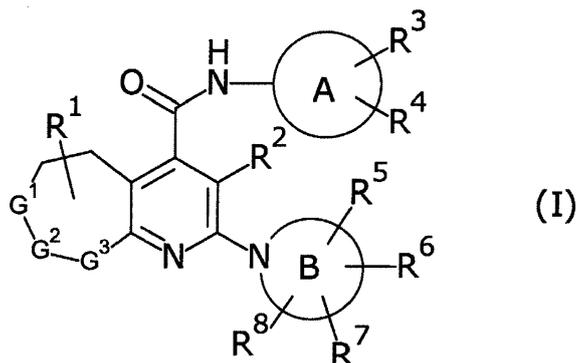
40

**Medios para resolver los problemas**

Los presentes inventores han realizado amplios estudios sobre un compuesto que tiene una actividad PAM en un receptor de nACh  $\alpha 7$ , y como resultado, han descubierto que el compuesto de tetrahidrooxepinopiridina de la presente invención tiene una actividad PAM en un receptor de nACh  $\alpha 7$ , completando así la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, así como a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[Fórm. quím. 4]



(en la fórmula,

R<sup>1</sup> es H o alquilo inferior,

R<sup>2</sup> es H o CN,

uno cualquiera de G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup> y G<sup>3</sup> es O, y los otros dos de G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup> y G<sup>3</sup> son CH<sub>2</sub>,

el anillo A es arilo o heteroarilo que contiene nitrógeno,

el anillo B es amino cíclico,

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

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son iguales o diferentes entre sí, y son H, halógeno, alquilo inferior, halo-alquilo inferior, -O-alquilo inferior, o CN, o

en el caso en el que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se unen al mismo átomo de carbono, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden formar cicloalcano o éter cíclico junto con el átomo de carbono, y pueden formar un anillo espiro junto con el anillo B, o

el anillo B puede formar 6,7-dihidro[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-ilo junto con R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>).

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

Además, la presente invención se refiere a:

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

(2) una composición farmacéutica para prevenir o tratar la demencia, el deterioro cognitivo, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, el DCAE, los síntomas negativos de la esquizofrenia, las enfermedades inflamatorias o el dolor, que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo.

(3) En este caso, la composición farmacéutica incluye un agente para prevenir o tratar la demencia, el deterioro cognitivo, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, el DCAE, los síntomas negativos de la esquizofrenia, las enfermedades inflamatorias o el dolor, que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo.

Además, la presente invención se refiere a:

5 (4) el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para prevenir o tratar la demencia, el deterioro cognitivo, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, el DCAE, los síntomas negativos de la esquizofrenia, las enfermedades inflamatorias o el dolor;

10 (5) el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo para prevenir o tratar la demencia, el deterioro cognitivo, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, el DCAE, los síntomas negativos de la esquizofrenia, las enfermedades inflamatorias o el dolor;

(6) un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo para prevenir o tratar la demencia, el deterioro cognitivo, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, el DCAE, los síntomas negativos de la esquizofrenia, las enfermedades inflamatorias o el dolor.

15 Mientras tanto, el término "sujeto" es un ser humano u otro animal que necesita prevención o tratamiento de los mismos, y según una realización, un ser humano que necesita prevención o tratamiento de los mismos.

### Efectos de la invención

20 Un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo tiene una actividad PAM en un receptor de nACh  $\alpha 7$ , y puede esperarse que se use como un agente para prevenir o tratar la demencia, el deterioro cognitivo, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, el DCAE, los síntomas negativos de la esquizofrenia, las enfermedades inflamatorias o el dolor.

### 25 Realizaciones para llevar a cabo la invención

A continuación en el presente documento, la presente invención se describirá en detalle.

30 Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo inferior" es un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (a continuación en el presente documento, también denominado alquilo  $C_{1-6}$ ). Por ejemplo, el alquilo inferior es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, o similar. En una realización, el alquilo inferior es alquilo  $C_{1-2}$ . En una realización, el alquilo inferior es metilo.

35 El "alquileno inferior" es un alquileno  $C_{1-6}$  lineal o ramificado (a continuación en el presente documento, también denominado alquileno  $C_{1-6}$ ), por ejemplo, metileno, etileno, propileno,  $-C(CH_3)_2-$ , o similar; y en una realización,  $-C(CH_3)_2-$ .

El "halógeno" es F, Cl, Br o I; y en una realización, F.

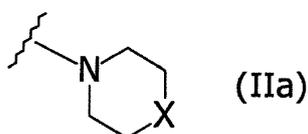
40 El "halo-alquilo inferior" es alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con uno o más átomos de halógeno; en una realización, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con de 1 a 5 átomos de halógeno; en una realización, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno; en una realización,  $CF_3$  o  $CHF_2$ ; y en una realización,  $CF_3$ .

45 El "cicloalcano" es un anillo hidrocarbonado saturado que tiene de 3 a 7 átomos de anillo (a continuación en el presente documento, también denominado cicloalcano  $C_{3-7}$ ), por ejemplo, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, o similar; en una realización, cicloalcano  $C_{3-6}$ ; y en una realización, ciclopropano.

50 El "cicloalquilo" es un grupo de anillo hidrocarbonado saturado que tiene de 3 a 7 átomos de anillo (a continuación en el presente documento, también denominado cicloalquilo  $C_{3-7}$ ), por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o similar; en una realización, cicloalquilo  $C_{3-6}$ ; y en una realización, ciclopropilo.

55 El "amino cíclico" es un grupo en el que uno o más átomos de anillo se sustituyen con átomos de nitrógeno en cicloalquilo que tiene de 5 a 7 átomos de anillo, que tiene un enlace en uno de los átomos de nitrógeno. En este caso, algunos de los átomos de carbono de átomos de anillo pueden sustituirse con átomos de oxígeno. En una realización, el amino cíclico es amino cíclico de 5 ó 6 miembros; en una realización, un grupo de fórmula (IIa):

[Fórm. quím. 5]



60 en la que X es  $CH_2$ , O un enlace; en una realización, un grupo de fórmula (IIa) en la que X es  $CH_2$  u O; en una

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

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

10 El "arilo" es un grupo de anillo hidrocarbonado aromático formado retirando un átomo de hidrógeno de un anillo hidrocarbonado aromático monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 10 átomos de carbono (a continuación en el presente documento, también denominado arilo C<sub>6-10</sub>), por ejemplo, fenilo o naftilo; y en una realización, fenilo.

15 El "heteroarilo que contiene nitrógeno" es un grupo formado retirando un átomo de hidrógeno de un anillo hetero aromático monocíclico o bicíclico, que tiene uno o más átomos de nitrógeno como átomos de anillo y puede tener además uno o más átomos de oxígeno o átomos de azufre como átomos de anillo. Los ejemplos de los mismos incluyen (a) oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, triazolilo, y similares; (b) piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, y similares; y (c) benzotiazolilo, bencimidazolilo, tiazolopiridilo, y similares.

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

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

The "heteroarilo de 6 miembros que contiene nitrógeno" es heteroarilo de 6 miembros que contiene nitrógeno, por ejemplo, el (b) anterior.

30 El "heteroarilo bicíclico que contiene nitrógeno" es heteroarilo bicíclico que contiene nitrógeno, por ejemplo, el (c) anterior.

35 Una realización del "heteroarilo que contiene nitrógeno" puede mostrarse a continuación. Un ejemplo del mismo es heteroarilo monocíclico que contiene nitrógeno o heteroarilo bicíclico que contiene nitrógeno; en una realización, heteroarilo monocíclico que contiene nitrógeno o heteroarilo bicíclico que contiene nitrógeno en el que el heteroarilo monocíclico que contiene nitrógeno se condensa con un anillo de benceno o un anillo de piridina; en una realización, heteroarilo monocíclico que contiene nitrógeno; en una realización, heteroarilo de 6 miembros que contiene nitrógeno; en una realización, heteroarilo de 6 miembros que contiene nitrógeno que tiene uno o dos átomos de nitrógeno como átomos de anillo; en una realización, heteroarilo de 6 miembros que contiene nitrógeno que tiene dos átomos de nitrógeno como átomos de anillo; en una realización, piridilo, piridazinilo o pirazinilo; en una realización, piridilo; y en una realización, piridazinilo.

45 Una realización de la presente invención se muestra a continuación. En la presente memoria descriptiva, particularmente en cuanto a las realizaciones, "un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo" puede denominarse simplemente "un compuesto de fórmula (I)" en algunos casos. En la presente memoria descriptiva, particularmente en cuanto a las realizaciones, "un compuesto o una sal del mismo" puede denominarse simplemente "un compuesto" en algunos casos.

(1) Un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> es H.

50 (2) Un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> es H.

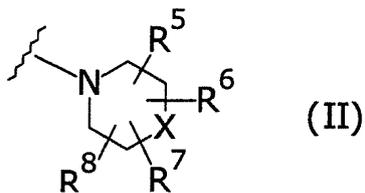
(3) Un compuesto de fórmula (I) en la que G<sup>1</sup> es O y G<sup>2</sup> y G<sup>3</sup> son CH<sub>2</sub>.

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

(5) Un compuesto de fórmula (I) en la que el anillo B es amino cíclico de 5 ó 6 miembros.

65 (5-1) Un compuesto de fórmula (I) en la que el anillo B y R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> (a continuación en el presente documento, también denominado R<sup>5</sup> a R<sup>9</sup>) son la fórmula (II):

[Fórm. quím. 6]

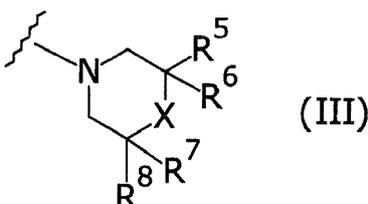


- 5 X es CH<sub>2</sub>, O o un enlace, y en el caso en el que X es CH<sub>2</sub>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden sustituirse con X. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que el anillo B y R<sup>5</sup> a R<sup>8</sup> son la fórmula (II), y X es CH<sub>2</sub>, O o un enlace. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que el anillo B y R<sup>5</sup> a R<sup>8</sup> son la fórmula (II), y en el caso en el que X es CH<sub>2</sub>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se sustituyen con X. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que el anillo B y R<sup>5</sup> a R<sup>8</sup> son la fórmula (II), y X es CH<sub>2</sub> u O. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que el anillo B y R<sup>5</sup> a R<sup>8</sup> son la fórmula (II), y X es O. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que el anillo B y R<sup>5</sup> a R<sup>8</sup> son la fórmula (II), y X es CH<sub>2</sub>. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que el anillo B y R<sup>5</sup> a R<sup>8</sup> son la fórmula (II), y X es un enlace.

(5-2) Un compuesto de fórmula (I) en la que el anillo B y R<sup>5</sup> a R<sup>8</sup> son la fórmula (III):

15

[Fórm. quím. 7]

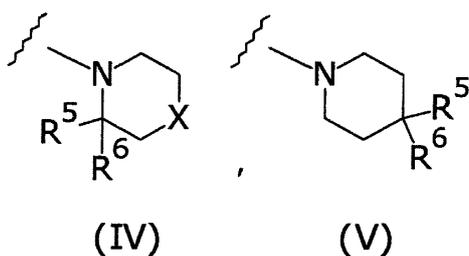


- 20 y X es CH<sub>2</sub>, O o un enlace. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que el anillo B y R<sup>5</sup> a R<sup>8</sup> son la fórmula (III), y X es CH<sub>2</sub> u O. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que el anillo B y R<sup>5</sup> a R<sup>8</sup> son la fórmula (III), y X es O. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que el anillo B y R<sup>5</sup> a R<sup>8</sup> son la fórmula (III), y X es CH<sub>2</sub>.

(5-3) Un compuesto de fórmula (I) en la que el anillo B y R<sup>5</sup> a R<sup>8</sup> son la fórmula (IV) o la fórmula (V):

25

[Fórm. quím. 8]

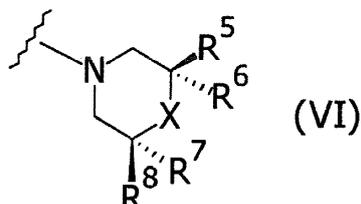


- 30 y X es CH<sub>2</sub> o un enlace. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que el anillo B y R<sup>5</sup> a R<sup>8</sup> son la fórmula (IV) o la fórmula (V), y X es un enlace. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que el anillo B y R<sup>5</sup> a R<sup>8</sup> son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

35

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

[Fórm. quím. 9]



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

- 5
- (5-5) Un compuesto de fórmula (I) en la que el anillo B forma 6,7-dihidro[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-ilo junto con R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>.
- 10
- (6) Un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>3</sup> es H, halógeno, alquilo inferior, -alquileo inferior-OH, halo-alquilo inferior, -O-alquilo inferior, -O-halo-alquilo inferior, cicloalquilo, CN, OH, -N(alquilo inferior)<sub>2</sub> o -C(=O)NH<sub>2</sub>. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>3</sup> es H o alquilo inferior. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>3</sup> es H. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>3</sup> es alquilo inferior.
- 15
- (7) Un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>4</sup> es H, halógeno, alquilo inferior, -alquileo inferior-OH, halo-alquilo inferior, -O-alquilo inferior, -O-halo-alquilo inferior, cicloalquilo, CN, OH, -N(alquilo inferior)<sub>2</sub> o -C(=O)NH<sub>2</sub>. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>4</sup> es H, halógeno, alquilo inferior, -alquileo inferior-OH, halo-alquilo inferior, -O-alquilo inferior, cicloalquilo o CN. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>4</sup> es halógeno, alquilo inferior, -alquileo inferior-OH, halo-alquilo inferior, -O-alquilo inferior, cicloalquilo o CN. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>4</sup> es H, halógeno, alquilo inferior o -O-alquilo inferior. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>4</sup> es halógeno, alquilo inferior o -O-alquilo inferior. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>4</sup> es H o halógeno. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>4</sup> es H. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>4</sup> es halógeno. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>4</sup> es alquilo inferior. En una realización, el compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>4</sup> es -O-alquilo inferior.
- 20
- 25
- (8) Un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>5</sup> es H, halógeno, alquilo inferior, halo-alquilo inferior, -O-alquilo inferior o CN. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>5</sup> es H, halógeno, alquilo inferior o halo-alquilo inferior. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>5</sup> es halógeno o alquilo inferior. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>5</sup> es halógeno. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>5</sup> es alquilo inferior. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>5</sup> es halo-alquilo inferior. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>5</sup> es CH<sub>3</sub>.
- 30
- 35
- (9) Un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>6</sup> es H, halógeno, alquilo inferior, halo-alquilo inferior, -O-alquilo inferior o CN. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>6</sup> es H, halógeno, alquilo inferior o halo-alquilo inferior. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>6</sup> es H o alquilo inferior. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>6</sup> es alquilo inferior. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>6</sup> es H.
- 40
- (10) Un compuesto de fórmula (I) en la que en el caso en el que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se unen al mismo átomo de carbono, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> forman cicloalcano o éter cíclico junto con el átomo de carbono, y forman un anillo espiro junto con el anillo B. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que en el caso en el que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se unen al mismo átomo de carbono, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> forman cicloalcano C<sub>3-6</sub> o éter cíclico de 3 a 6 miembros junto con el átomo de carbono, y forman un anillo espiro junto con el anillo B. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que en el caso en el que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se unen al mismo átomo de carbono, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> forman cicloalcano junto con el átomo de carbono.
- 45
- 50
- (11) Un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>7</sup> es H, halógeno, alquilo inferior, halo-alquilo inferior, -O-alquilo inferior o CN. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>7</sup>'s son iguales o diferentes entre sí, y son H, halógeno, alquilo inferior o halo-alquilo inferior. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>7</sup> es H o alquilo inferior. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>7</sup> es alquilo inferior. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>7</sup> es H.
- 55
- (12) Un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>8</sup> es H, halógeno, alquilo inferior, halo-alquilo inferior, -O-alquilo inferior o CN. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>8</sup> es H, halógeno, alquilo inferior o halo-alquilo inferior. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>8</sup> es H o alquilo inferior. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>8</sup> es alquilo inferior. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>8</sup> es CH<sub>3</sub>. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>8</sup> es H.
- (13) El compuesto de fórmula (I) que es una combinación no contradictoria de dos o más de los grupos descritos en los puntos (1) a (12) anteriores.

Lo ejemplos de la combinación descrita en el punto (13) anterior incluyen las siguientes realizaciones.

- 5 (14) Un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^3$  y  $R^4$  son iguales o diferentes entre sí, y son H, halógeno, alquilo inferior, -alquileo inferior-OH, halo-alquilo inferior, -O-alquilo inferior, -O-halo-alquilo inferior, cicloalquilo, CN, OH, -N(alquilo inferior)<sub>2</sub> o -C(=O)NH<sub>2</sub>.
- 10 (15) Un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^5$  a  $R^8$  son iguales o diferentes entre sí, y son H, halógeno, alquilo inferior, halo-alquilo inferior, -O-alquilo inferior, o CN, o  
 en el caso en el que  $R^5$  y  $R^6$  se unen al mismo átomo de carbono,  $R^5$  y  $R^6$  pueden formar cicloalcano C<sub>3-6</sub> o éter cíclico de 3 a 6 miembros junto con el átomo de carbono, y pueden formar un anillo espiro junto con el anillo B, o  
 15 el anillo B puede formar 6,7-dihidro[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-ilo junto con  $R^5$  y  $R^6$ .
- 20 (16) Un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^5$  a  $R^8$  son iguales o diferentes entre sí, y son H, halógeno, alquilo inferior, halo-alquilo inferior, -O-alquilo inferior, o CN, un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^5$  a  $R^8$  son iguales o diferentes entre sí, y son H, halógeno, alquilo inferior o halo-alquilo inferior. Un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^5$  a  $R^8$  son iguales o diferentes entre sí, y son H, alquilo inferior o halo-alquilo inferior.
- 25 (17) Un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^5$  es halo-alquilo inferior y  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  son H. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  son alquilo inferior. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^5$  y  $R^8$  son alquilo inferior y  $R^6$  y  $R^7$  son H. En una realización, un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^5$  y  $R^8$  son CH<sub>3</sub> y  $R^6$  y  $R^7$  son H.
- Además, los ejemplos específicos de la combinación descrita en el punto (13) anterior incluyen las siguientes realizaciones.
- 30 (A) Un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^1$  es H,  $R^2$  es H,  $G^1$  es O, cada de  $G^2$  y  $G^3$  es CH<sub>2</sub>, el anillo A es piridilo, el anillo B y  $R^5$  a  $R^8$  son la fórmula (III), X es O,  $R^3$  es H,  $R^4$  es halógeno,  $R^5$  es alquilo inferior,  $R^6$  es H,  $R^7$  es H y  $R^8$  es alquilo inferior.
- 35 (B) Un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^1$  es H,  $R^2$  es H,  $G^1$  es O, cada de  $G^2$  y  $G^3$  es CH<sub>2</sub>, el anillo A es piridilo, el anillo B y  $R^5$  a  $R^8$  son la fórmula (III), X es O,  $R^3$  es H,  $R^4$  es alquilo inferior,  $R^5$  es alquilo inferior,  $R^6$  es H,  $R^7$  es H y  $R^8$  es H.
- 40 (C) Un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^1$  es H,  $R^2$  es H,  $G^1$  es O, cada de  $G^2$  y  $G^3$  es CH<sub>2</sub>, el anillo A es heteroarilo de 6 miembros que contiene nitrógeno que tiene dos átomos de nitrógeno como átomos de anillo, el anillo B y  $R^5$  a  $R^8$  son la fórmula (IV), X es un enlace,  $R^3$  es H o alquilo inferior,  $R^4$  es alquilo inferior o -O-alquilo inferior,  $R^5$  es alquilo inferior,  $R^6$  es H,  $R^7$  es H y  $R^8$  es H.
- 45 (D) Un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^1$  es H,  $R^2$  es H,  $G^1$  es O, cada de  $G^2$  y  $G^3$  es CH<sub>2</sub>, el anillo A es heteroarilo de 6 miembros que contiene nitrógeno que tiene dos átomos de nitrógeno como átomos de anillo, el anillo B y  $R^5$  a  $R^8$  son la fórmula (IV), X es un enlace,  $R^3$  es H,  $R^4$  es -O-alquilo inferior,  $R^5$  es alquilo inferior,  $R^6$  es H,  $R^7$  es H y  $R^8$  es H.
- 50 (E) Un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^1$  es H,  $R^2$  es H,  $G^1$  es O, cada de  $G^2$  y  $G^3$  es CH<sub>2</sub>, el anillo A es heteroarilo de 6 miembros que contiene nitrógeno que tiene dos átomos de nitrógeno como átomos de anillo, el anillo B y  $R^5$  a  $R^8$  son la fórmula (IV), X es un enlace,  $R^3$  es H,  $R^4$  es alquilo inferior,  $R^5$  es alquilo inferior,  $R^6$  es H,  $R^7$  es H y  $R^8$  es H.
- 55 (F) Un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^1$  es H,  $R^2$  es H,  $G^1$  es O, cada de  $G^2$  y  $G^3$  es CH<sub>2</sub>, el anillo A es heteroarilo de 6 miembros que contiene nitrógeno que tiene dos átomos de nitrógeno como átomos de anillo, el anillo B y  $R^5$  a  $R^8$  son la fórmula (IV), X es un enlace,  $R^3$  es alquilo inferior,  $R^4$  es alquilo inferior,  $R^5$  es alquilo inferior,  $R^6$  es H,  $R^7$  es H y  $R^8$  es H.
- (G) Un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^1$  es H,  $R^2$  es H,  $G^1$  es O, cada de  $G^2$  y  $G^3$  es CH<sub>2</sub>, el anillo A es heteroarilo de 6 miembros que contiene nitrógeno que tiene dos átomos de nitrógeno como átomos de anillo, el anillo B y  $R^5$  a  $R^8$  son un grupo de fórmula (V),  $R^3$  es H,  $R^4$  es H,  $R^5$  es halógeno y cada de  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  es H.
- 60 (H) Un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^1$  es H,  $R^2$  es H,  $G^1$  es O, cada de  $G^2$  y  $G^3$  es CH<sub>2</sub>, el anillo A es heteroarilo de 6 miembros que contiene nitrógeno que tiene dos átomos de nitrógeno como átomos de anillo, el anillo B y  $R^5$  a  $R^8$  son la fórmula (III), X es CH<sub>2</sub>,  $R^3$  es H,  $R^4$  es H,  $R^5$  es alquilo inferior,  $R^6$  es H,  $R^7$  es H y  $R^8$  es alquilo inferior.
- 65 (I) Un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^1$  es H,  $R^2$  es H,  $G^1$  es O, cada de  $G^2$  y  $G^3$  es CH<sub>2</sub>, el anillo A es piridilo, el anillo B y  $R^5$  a  $R^8$  son la fórmula (III), X es O,  $R^3$  es H,  $R^4$  es halógeno,  $R^5$  es halógeno,  $R^6$  es H,  $R^7$  es H y  $R^8$  es H.

Además, otros ejemplos específicos de la combinación del punto (13) anterior incluyen las siguientes realizaciones.

- 5 [1] Un compuesto de fórmula (I) en la que  $R^1$  es H,  $R^2$  es H,  $G^1$  es O, cada de  $G^2$  y  $G^3$  es  $CH_2$ , el anillo A es fenilo o heteroarilo que contiene nitrógeno, y el anillo B es amino cíclico de 5 ó 6 miembros.
- [2] El compuesto según [1], en el que el anillo A es heteroarilo monocíclico que contiene nitrógeno,  $R^3$  es H o alquilo inferior,  $R^4$  es H, halógeno, alquilo inferior, -alquileo inferior-OH, halo-alquilo inferior, -O-alquilo inferior, -O-halo-alquilo inferior, cicloalquilo, CN, OH, -N(alquilo inferior)<sub>2</sub>, o -C(=O)NH<sub>2</sub> y  $R^5$  a  $R^8$  son iguales o diferentes entre sí, y son H, halógeno, alquilo inferior, halo-alquilo inferior, -O-alquilo inferior o CN.
- 10 [2-1] El compuesto según [1], en el que el anillo A es heteroarilo monocíclico que contiene nitrógeno,  $R^3$  es H o alquilo inferior,  $R^4$  es H, halógeno, alquilo inferior, -alquileo inferior-OH, halo-alquilo inferior, -O-alquilo inferior, cicloalquilo o CN.
- 15 [2-2] El compuesto según [1], en el que el anillo A es heteroarilo monocíclico que contiene nitrógeno,  $R^3$  es H o alquilo inferior,  $R^4$  es H, halógeno, alquilo inferior o -O-alquilo inferior.
- [3] El compuesto según [1] o [2], en el que el anillo B y  $R^5$  a  $R^8$  son la fórmula (II), X es  $CH_2$ , O o un enlace, en el caso en el que X es  $CH_2$ ,  $R^5$  y  $R^6$  pueden sustituirse con X y  $R^5$  a  $R^8$  son iguales o diferentes entre sí, y son H, halógeno, alquilo inferior o halo-alquilo inferior.
- 20 [4] El compuesto según [3], en el que X es  $CH_2$  u O.
- [5] El compuesto según [3], en el que X es un enlace.
- 25 [6] El compuesto según [4], en el que el anillo A es heteroarilo de 6 miembros que contiene nitrógeno que tiene uno o dos átomos de nitrógeno como átomos de anillo, el anillo B y  $R^5$  a  $R^8$  son la fórmula (III),  $R^5$  es halógeno o alquilo inferior,  $R^6$  es H,  $R^7$  es H y  $R^8$  es H o alquilo inferior.
- 30 [7] El compuesto según [6], en el que el anillo A es piridilo, X es  $CH_2$ ,  $R^5$  es halógeno y  $R^8$  es H.
- [8] El compuesto según [6], en el que el anillo A es piridilo, X es O,  $R^5$  es alquilo inferior y  $R^8$  es alquilo inferior.
- [9] El compuesto según [5], en el que el anillo A es heteroarilo de 6 miembros que contiene nitrógeno que tiene dos átomos de nitrógeno como átomos de anillo, el anillo B y  $R^5$  a  $R^8$  son la fórmula (IV),  $R^5$  es halógeno o alquilo inferior,  $R^6$  es H,  $R^7$  es H y  $R^8$  es H.
- 35 [10] El compuesto según [1], en el que el anillo B y  $R^5$  a  $R^8$  son la fórmula (II), X es  $CH_2$  u O.
- [11] El compuesto según [10], en el que el anillo A,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  a  $R^8$  son cada uno de los grupos descritos en [2].
- [12] El compuesto según [11],  $R^5$  a  $R^8$  son iguales o diferentes entre sí, y son H, halógeno, alquilo inferior o halo-alquilo inferior.
- 45 [13] El compuesto según [12], en el que  $R^3$  es H o alquilo inferior,  $R^4$  es H, halógeno, alquilo inferior o -O-alquilo inferior.
- [14] El compuesto según [13], en el que el anillo B y  $R^5$  a  $R^8$  son la fórmula (III).
- [15] El compuesto según [1], en el que el anillo B y  $R^5$  a  $R^8$  son la fórmula (II), X es un enlace.
- 50 [16] El compuesto según [15], en el que el anillo A,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  a  $R^8$  son cada uno de los grupos descritos en [2].
- [17] El compuesto según [16],  $R^5$  a  $R^8$  son iguales o diferentes entre sí, y son H, halógeno, alquilo inferior o halo-alquilo inferior.
- 55 [18] El compuesto según [17], en el que  $R^3$  es H o alquilo inferior,  $R^4$  es H, halógeno, alquilo inferior o -O-alquilo inferior.
- [19] El compuesto según [18], en el que el anillo B y  $R^5$  a  $R^8$  son la fórmula (IV).
- 60 [20] El compuesto según uno cualquiera de [3] a [19], en el que [2] es [2-1] o [2-2].
- [21] El compuesto según uno cualquiera de [1] a [20], en el que X es  $CH_2$ .
- [22] El compuesto según uno cualquiera de [1] a [20], en el que X es O.
- 65 Además, todavía otros ejemplos específicos de la combinación del punto (13) anterior incluyen las siguientes realizaciones.

[a] Un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>5</sup> a R<sup>8</sup> son iguales o diferentes entre sí, y son H, halógeno, alquilo inferior o halo-alquilo inferior,

5 en el que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, tomados junto con el mismo átomo de carbono al que se unen, pueden formar cicloalcano.

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

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

[d] El compuesto según [c], en el que el anillo A es fenilo o heteroarilo monocíclico que contiene nitrógeno, y el heteroarilo monocíclico que contiene nitrógeno es un grupo que puede condensarse con un anillo de benceno o un anillo de piridina.

15 [e] El compuesto según [d], en el que R<sup>1</sup> es H y R<sup>2</sup> es H.

[f] El compuesto según [e], en el que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son iguales o diferentes entre sí, y son H, halógeno, alquilo inferior, -alquilo inferior-OH, halo-alquilo inferior, -O-alquilo inferior, -O-halo-alquilo inferior, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o CN y R<sup>5</sup> a R<sup>8</sup> son iguales o diferentes entre sí, y son H, alquilo inferior o halo-alquilo inferior.

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

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

30 [i] El compuesto según [g], en el que el anillo B y R<sup>5</sup> a R<sup>8</sup> son la fórmula (VI) y R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son alquilo inferior.

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

35 Los ejemplos específicos del compuesto abarcado por la presente invención incluyen compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos seleccionadas del grupo que consiste en lo siguiente.

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

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

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

45 2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-N-(5-fluoropiridin-2-il)-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

65 2-[(2S)-2-metilpiperidin-1-il]-N-(pirazin-2-il)-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida, y

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

5 Los ejemplos específicos del compuesto abarcado por la presente invención incluyen compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos seleccionadas del grupo que consiste en lo siguiente.

fumarato de N-(piridazin-3-il)-2-[(3S)-3-(trifluorometil)piperidin-1-il]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida,

10 fumarato de N-(piridazin-3-il)-2-[(3R)-3-(trifluorometil)piperidin-1-il]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida,

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

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

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

20 p-toluenosulfonato de N-(5-cloropiridin-2-il)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

55 El compuesto de fórmula (I) puede existir en forma de tautómeros o isómeros geométricos dependiendo del tipo de sustituyente. En la presente memoria descriptiva, el compuesto de fórmula (I) puede describirse en sólo una forma de isómeros, aunque la presente invención incluye cualesquiera otros isómeros, formas aisladas de los isómeros, o una mezcla de los mismos.

60 Además, el compuesto de fórmula (I) puede tener átomos de carbono asimétricos o quiralidad axial en algunos casos, y por consiguiente, puede existir en forma de isómeros ópticos. La presente invención también incluye una forma aislada de los isómeros ópticos del compuesto de fórmula (I) o una mezcla de los mismos.

65 Además, la presente invención también incluye un profármaco farmacéuticamente aceptable del compuesto representado por la fórmula (I). El profármaco farmacéuticamente aceptable es un compuesto que tiene un grupo que puede convertirse en un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, o similar a través de solvólisis o en condiciones fisiológicas. Los ejemplos del grupo que forma el profármaco incluyen los grupos descritos en, por

ejemplo, *Progress in Medicine*, 1985, vol. 5, 2157-2161 y "Pharmaceutical Research and Development" (Hirokawa-Shoten Ltd). 1990, vol. 7 (*Molecular Design*) págs. 163 a 198.

Además, la sal del compuesto de fórmula (I) es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I) y puede formar una sal de adición de ácido o una sal con una base dependiendo del tipo de sustituyente. Los ejemplos específicos de las mismas incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; y sales de adición de ácido con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido debenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico (ácido besílico), ácido p-toluenosulfónico (ácido 4-metilbencenosulfónico, ácido tósico), ácido aspártico y ácido glutámico.

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

Tal como se usa en el presente documento, el término "DCAE" se refiere a deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia.

Los "síntomas negativos de la esquizofrenia" se refiere a síntomas negativos en esquizofrenia.

(Métodos de preparación)

El compuesto de fórmula (I) y una sal del mismo pueden prepararse usando las características basándose en la estructura básica o el tipo de sustituyente de los mismos y usando diversos métodos de síntesis conocidos. Durante la preparación, reemplazar el grupo funcional relevante con un grupo protector adecuado (un grupo que puede convertirse fácilmente en el grupo funcional relevante) en la fase de materiales de partida o productos intermedios puede ser eficaz dependiendo del tipo del grupo funcional en la producción en algunos casos. Los ejemplos de un grupo protector de este tipo incluyen los descritos por Peter G M. Wuts y Theodora W. Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4ª edición), 2006", y similares, y uno de estos puede seleccionarse adecuadamente dependiendo de las condiciones de reacción. Puede obtenerse un compuesto deseado introduciendo el grupo protector para llevar a cabo una reacción, y luego eliminando el grupo protector según sea necesario.

Además, el profármaco del compuesto de fórmula (I) puede prepararse introduciendo un grupo específico en la fase desde un material de partida hasta un producto intermedio o llevando a cabo adicionalmente la reacción usando el compuesto obtenido de fórmula (I), tal como en el caso del grupo protector mencionado anteriormente. La reacción puede llevarse a cabo usando métodos conocido para los expertos en la técnica, tales como esterificación, amidación, deshidratación comunes, y similares.

A continuación en el presente documento, se describirán los métodos de preparación representativos para el compuesto de fórmula (I). Cada uno de los métodos de preparación también puede llevarse a cabo con referencia a la bibliografía. Además, los métodos de preparación de la presente invención no se limitan a los ejemplos tal como se muestra a continuación.

Las siguientes abreviaturas pueden usarse en algunos casos en la presente memoria descriptiva.

AcOEt: acetato de etilo, AcCl: cloruro de acetilo, salmuera: salmuera saturada, BINAP: 1,1'-binaftaleno-2,2'-diilbis (difenilfosfina), nBuLi: n-butillitio, tBuOH: alcohol terc-butílico, reactivo de Comins: N-(5-cloro-2-piridil)triflimida, DIPEA: N,N-diisopropiletilamina, DMAP: N,N-dimetil-4-aminopiridina, DME: dimetoxietano, DMF: N,N-dimetilformamida, DMSO: dimetilsulfóxido, dppf: 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, EtOH: etanol, Et<sub>2</sub>O: dietil éter, Et<sub>3</sub>N: trietilamina, FM: ácido fumárico, reactivo de Ghosez: 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina, catalizador de Grubbs: [1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden]dicloro(triciclohexilfosfina)rutenio de bencilideno, HATU: hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio, HOBt: 1-hidroxibenzotriazol, iPr<sub>2</sub>O: diisopropil éter, iPrOH: 2-propanol, KHMDS: hexametildisilazida de potasio, KOtBu: terc-butóxido de potasio, LDA: diisopropilamida de litio, LHMS: hexametildisilazida de litio, LiTMP: 2,2,6,6-tetrametilpiperidina de litio, reactivo de McMurry: 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-[(trifluorometil)sulfonil]metanosulfonamida, MeCN: acetonitrilo, MeOH: metanol, MgSO<sub>4</sub>: sulfato de magnesio anhidro, NBS: N-bromosuccinimida, NMP: N-metil-2-pirrolidona, NaHMDS: hexametildisilazida de sodio, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: sulfato de sodio anhidro, NaOtBu: terc-butóxido de sodio, OsO<sub>4</sub>-NaIO<sub>4</sub>: tetróxido de osmio-peryodato de sodio, Pd(OAc)<sub>2</sub>: acetato de paladio (II), Pd(dba)<sub>2</sub>: bis(dibencilidenoacetona)paladio (0), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>: tris(dibencilidenoacetona)paladio (0), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>: tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), Pd/C: paladio sobre carbono, Pd(OH)<sub>2</sub>/C: hidróxido de paladio sobre carbono, Pt/C: platino sobre carbono, PyCLU: hexafluorofosfato de 1-(cloro-1-pirrolidilmetileno)pirrolidinio, TBAF: fluoruro de tetra-n-butilamonio, TBAI: yoduro de tetrabutilamonio, TCFH: hexafluorofosfato de cloro-N,N,N',N'-tetrametilformamidinio, THF: tetrahidrofurano, Tf<sub>2</sub>O: (CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O, complejo de Wilkinson: clorotris(trifenilfosfina)rodio (I), clorhidrato de WSC: clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-

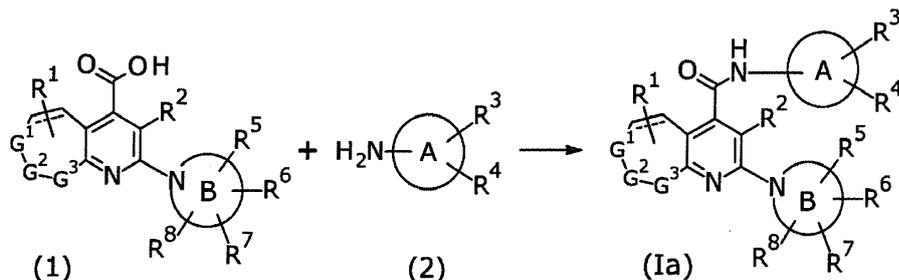
N'-etilcarbodiimida, tBu<sub>2</sub>BINAP: 1,1'-binaftalen-2-il(di-terc-butil)fosfina, CC en gel de sílice: cromatografía en columna en gel de sílice.

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

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

(Primer método de preparación)

[Fórm. quím. 10]



(en la fórmula, --- representa un enlace sencillo o un doble enlace. Lo mismo aplicará a continuación en el presente documento).

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

[1] El compuesto (Ia) puede prepararse mediante amidación del compuesto (1) y el compuesto (2). Esta reacción puede llevarse a cabo preparando un haluro de ácido como producto intermedio a partir de ácido carboxílico y un reactivo de halogenación en un disolvente inerte para la reacción y añadiendo una base y una amina a lo mismo. Además, dependiendo del sustrato, puede aislarse un haluro de ácido una vez. Los disolventes que pueden usarse son hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y similares, hidrocarburos halogenados tales como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, y similares, éteres tales como Et<sub>2</sub>O, THF, y similares, DMF, DMSO, AcOEt, MeCN, agua, y disolventes mixtos de los mismos. Los reactivos de halogenación que pueden usarse son un reactivo de Ghosez, PyCLU, TCFH, TFFH, SOCl<sub>2</sub>, POCl<sub>3</sub>, y similares. De manera adicional, esta reacción puede llevarse a cabo añadiendo una pequeña cantidad de DMF a SOCl<sub>2</sub>. La base que puede usarse es una base orgánica tal como piridina y similares.

El producto intermedio activado del grupo carboxilo puede ser anhídrido de ácido mixto o éster activo, o similar, además del haluro de ácido mencionado anteriormente.

Como otro método de preparación, puede usarse un método que usa un agente de condensación. Esta reacción puede llevarse a cabo en un disolvente inerte para la reacción añadiendo un agente de condensación y una base. El agente de condensación que puede usarse es clorhidrato de WSC, HATU, o similar. El disolvente que puede usarse es hidrocarburo halogenado, NMP, o similar. La base que puede usarse es una base orgánica tal como piridina, Et<sub>3</sub>N, DIPEA, DMAP, o similar, o una base inorgánica tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KOH, o similar. La reacción puede avanzar suavemente en algunos casos con la adición de HOBt o similar durante la reacción.

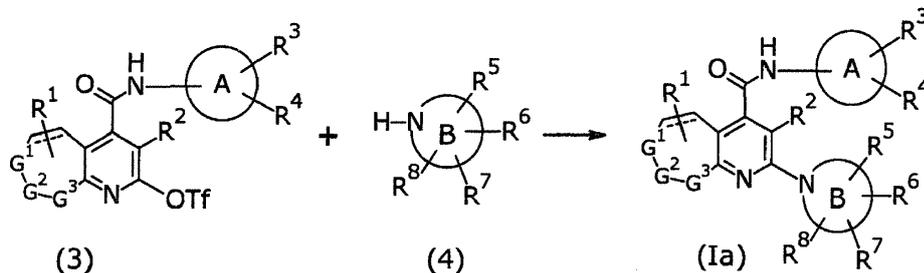
[Bibliografía] "Organic Syntheses", 1980, vol. 59, pág. 26.

[2] El compuesto (I) de la presente invención también puede prepararse mediante hidrogenación de un compuesto en el que --- en el compuesto (Ia) es un doble enlace. Además, la reducción puede llevarse a cabo en una fase que no afecta a otros grupos funcionales en ninguna etapa desde un material de partida hasta un producto deseado, o un compuesto en el que --- es un enlace sencillo puede usarse a partir de materiales de partida. La hidrogenación puede llevarse a cabo bajo una atmósfera de hidrógeno en un disolvente inerte para la reacción en presencia de un catalizador de metal. El disolvente que puede usarse es alcohol tales como MeOH, o similar. El catalizador de metal que puede usarse incluye un catalizador de paladio tal como Pd/C, Pd(OH)<sub>2</sub>/C, o similar, un catalizador de platino tal como Pt/C o similar, un catalizador de níquel tal como níquel de Raney o similar, un catalizador de rodio tal como complejo de Wilkinson o similar, y un catalizador de hierro tal como hierro reducido o similar. Como fuente de hidrógeno, puede usarse ácido fórmico o formiato de amonio en lugar de gas hidrógeno.

[Bibliografía] "Reductions in Organic Chemistry", 2ª edición, monografía de ACS: 188, ACS, 1996; y "Courses in Experimental Chemistry (5ª edición)", volumen 19 (2005), editado por The Chemical Society of Japan (Maruzen Publishing Co. Ltd).

(Segundo método de preparación)

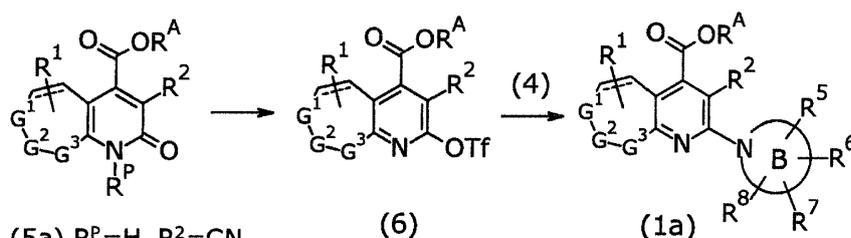
[Fórm. quím. 11]



- 5 El compuesto (Ia) puede prepararse a partir del compuesto (3) y el compuesto (4). Esta reacción puede llevarse a cabo en un disolvente inerte para la reacción o sin un disolvente a temperatura ambiente bajo calentamiento hasta reflujo. El disolvente que puede usarse es hidrocarburo aromático, éter, hidrocarburo halogenado, alcohol tal como EtOH o similar, DMF, DMSO, AcOEt, MeCN, NMP, agua, y disolventes mixtos de los mismos. Además, la reacción puede avanzar suavemente en algunos casos mediante la adición de una base orgánica o una base inorgánica durante la reacción.

(Método de preparación de material de partida 1)

[Fórm. quím. 12]

(5a)  $R^P=H$ ,  $R^2=CN$ (5b)  $R^P=H$ ,  $R^2=H$ (5c)  $R^P=R^{P1}$ ,  $R^2=H$ 

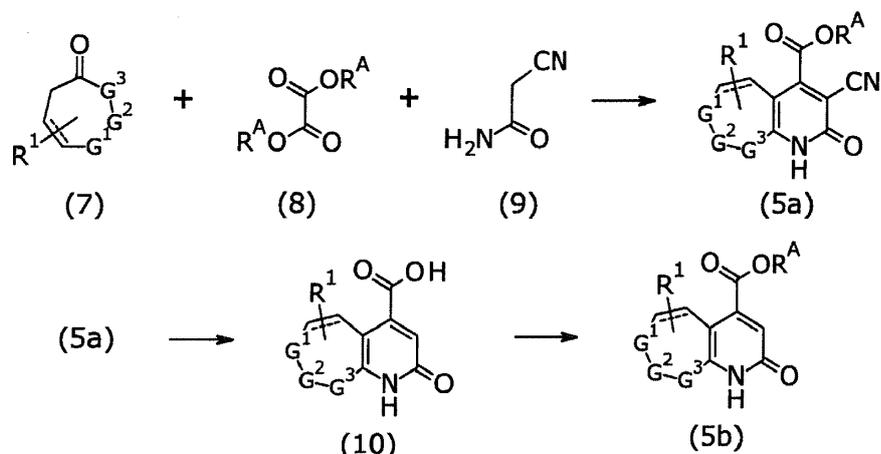
- 15 (en la fórmula,  $R^A$  representa un grupo protector del grupo carboxilo.  $R^P$  representa H o  $R^{P1}$  y  $R^{P1}$  representa un grupo protector del grupo amida. Lo mismo aplicará a continuación en el presente documento).
- 20 El compuesto (1a) puede prepararse usando el compuesto (5a), (5b) o (5c) como material de partida.  $R^{P1}$  es, por ejemplo, un grupo PMB o similar. El compuesto (6) puede prepararse mediante triflación del compuesto (5a), (5b) o (5c). Un ejemplo de  $R^A$  es alquilo inferior o similar, y un ejemplo de  $R^{P1}$  es PMB o similar. Esta reacción puede llevarse a cabo en un disolvente hidrocarbonado halogenado tal como  $CH_2Cl_2$  o similar usando un reactivo de triflación, una base inorgánica o una base orgánica tal como piridina o similar. El reactivo de triflación que puede usarse es  $Tf_2O$ , reactivo de McMurry, un reactivo de Comins, o similar. El compuesto (1a) puede prepararse a partir del compuesto (6) y el compuesto (4). Esta reacción puede emplear las condiciones del segundo método de preparación mencionado anteriormente.

- 30 El compuesto (1) puede prepararse mediante desprotección del compuesto (1a). Esta reacción puede llevarse a cabo en un disolvente inerte para la reacción o sin un disolvente a temperatura ambiente bajo calentamiento hasta reflujo. El disolvente que puede usarse es hidrocarburo aromático, éter, hidrocarburo halogenado, alcohol tal como EtOH o similar, DMF, DMSO, AcOEt, MeCN, NMP, agua, y disolventes mixtos de los mismos. La reacción puede avanzar suavemente en algunos casos añadiendo una base orgánica o una base inorgánica durante la reacción.

- 35 Además, en la preparación del compuesto (1a) a partir del compuesto (5a), (5b) o (5c), el compuesto (1a) también puede prepararse sin aislamiento del compuesto (6) dependiendo del sustrato.

(Método de preparación de material de partida 2)

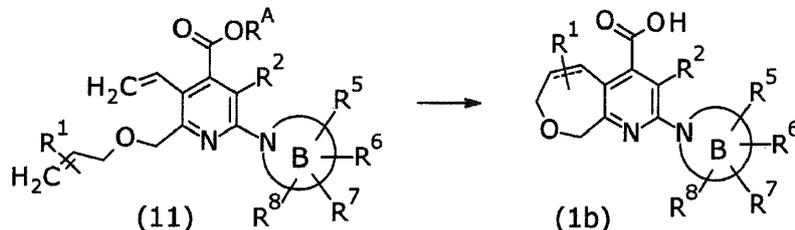
40 [Fórm. quím. 13]



El compuesto (5b) puede prepararse usando el compuesto (7) como material de partida. El compuesto (5a) puede prepararse a partir del compuesto (7), el compuesto (8) y el compuesto (9). Esta reacción puede llevarse a cabo en un disolvente inerte para la reacción en presencia de una base bajo calentamiento. El disolvente que puede usarse es alcohol tal como EtOH o similar. La base que puede usarse es una base inorgánica tal como KOtBu o similar. El compuesto (5b) puede prepararse por medio del compuesto (10) a partir del compuesto (5a). El compuesto (10) puede prepararse a partir del compuesto (5a). Esta reacción avanza con aparición simultánea de eliminación y desprotección del grupo CN. Esta reacción puede llevarse a cabo en un ácido clorhídrico concentrado bajo calentamiento. El compuesto (5b) puede prepararse mediante reprotención del grupo carboxilo del compuesto (10).

(Método de preparación de material de partida 3)

[Fórm. quím. 14]



(en la fórmula, R<sup>1</sup> representa una sustitución con un grupo vinilo de la cadena lateral. Lo mismo aplicará a continuación en el presente documento).

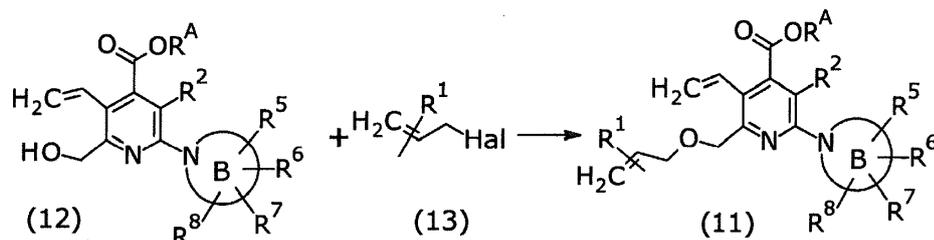
El compuesto (1b) puede prepararse a partir del compuesto (11). Esta reacción es una reacción de metátesis de cierre de anillo. Esta reacción puede llevarse a cabo en un disolvente inerte para la reacción en presencia de un catalizador a temperatura ambiente bajo calentamiento. El disolvente que puede usarse es disolvente halogenado tal como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o similar, o hidrocarburo aromático. El catalizador que puede usarse es un catalizador de Grubbs, o similar.

El exepano resultante tiene un doble enlace. El compuesto en el que el doble enlace de oxepano es un enlace sencillo puede prepararse mediante hidrogenación también descrito en el primer método de preparación [2].

[Bibliografía] "Angewandte Chemie International Edition", 2006, vol. 45, págs. 3760 a 3765; y "Courses in Experimental Chemistry (5ª edición)", volumen 19 (2005), editado por The Chemical Society of Japan (Maruzen Publishing Co. Ltd).

(Método de preparación de material de partida 4)

[Fórm. quím. 15]

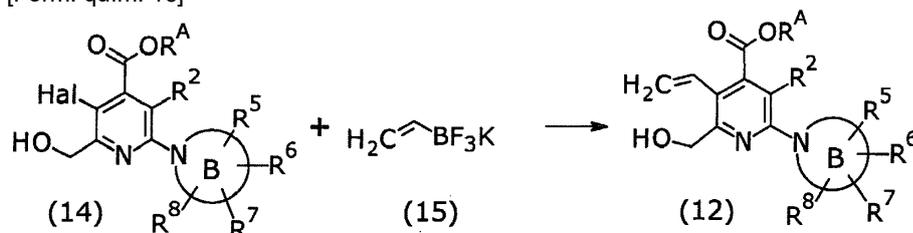


(en la fórmula, Hal es halógeno. Lo mismo aplicará a continuación en el presente documento).

5 El compuesto (11) puede prepararse a partir del compuesto (12) y el compuesto (13). La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente inerte para la reacción en presencia de una base a temperatura ambiente bajo calentamiento hasta reflujo. El disolvente que puede usarse es hidrocarburo aromático, éter, hidrocarburo halogenado, DMF, DMSO, AcOEt, MeCN y disolventes mixtos de los mismos. La base que puede usarse es una base orgánica, una base inorgánica como NaH, o similar. La reacción puede avanzar suavemente en algunos casos mediante un catalizador de transferencia de fase tal como TBAI o similar.

(Método de preparación de material de partida 5)

15 [Fórm. quím. 16]

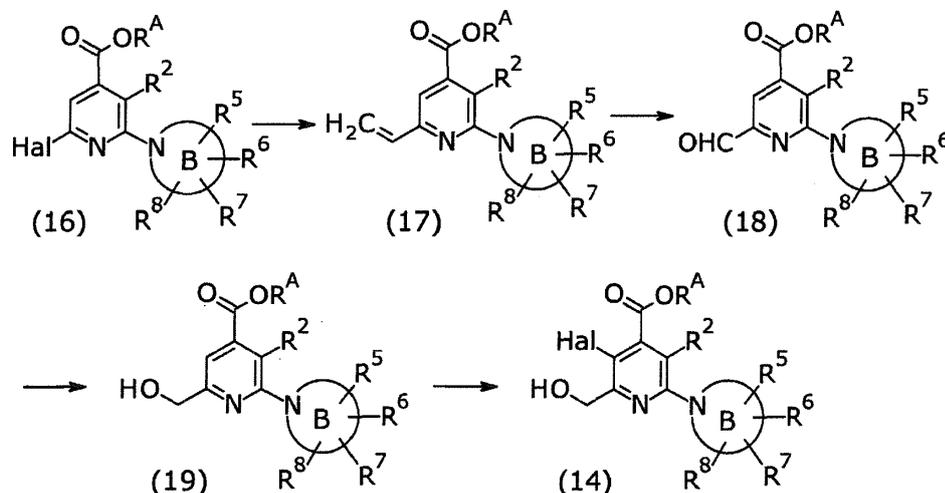


20 El compuesto (12) puede prepararse a partir del compuesto (14) y el compuesto (15). Esta reacción puede llevarse a cabo en un disolvente inerte para la reacción en presencia de un catalizador de paladio y una base bajo calentamiento. El disolvente que puede usarse es un disolvente mixto de un disolvente orgánico y agua, por ejemplo, THF-H<sub>2</sub>O, dioxano-H<sub>2</sub>O, tolueno-EtOH-H<sub>2</sub>O, DME-H<sub>2</sub>O, o similar. El catalizador de paladio que puede usarse es Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> o similar. La base inorgánica que puede usarse es KF, CsF o NaHCO<sub>3</sub>. La base orgánica que puede usarse es Et<sub>3</sub>N o similar.

25 [Bibliografía] "Journal of Organic Chemistry", 2006, vol. 71(26), págs. 9681 a 9686; e *ibid.*, 2009, vol. 74(6), págs. 2321 a 2327.

(Método de preparación de material de partida 6)

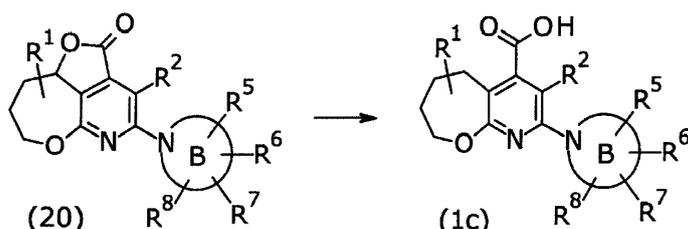
30 [Fórm. quím. 17]



El compuesto (14) puede prepararse usando el compuesto (16) como material de partida. El compuesto (17) puede prepararse a partir del compuesto (16) y el compuesto (15) descrito anteriormente. Pueden usarse las mismas condiciones que en el método de preparación de material de partida 5. El compuesto (18) puede prepararse a partir del compuesto (17). Esta reacción es una escisión oxidativa que usa un agente oxidante tal como  $\text{OsO}_4\text{-NaIO}_4$  o similar y puede emplear condiciones convencionales. El compuesto (19) puede prepararse a partir del compuesto (18). Esta reacción es reducción y puede emplear  $\text{NaBH}_4$  o similar como agente reductor. El compuesto (14) puede prepararse a partir del compuesto (19). Esta reacción es halogenación. Esta reacción puede emplear un agente de halogenación tal como N-halosuccinimida o similar como reactivo.

10 (Método de preparación de material de partida 7)

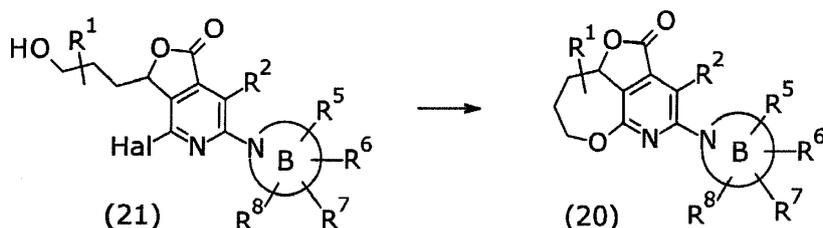
[Fórm. quím. 18]



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

(Método de preparación de material de partida 8)

20 [Fórm. quím. 19]

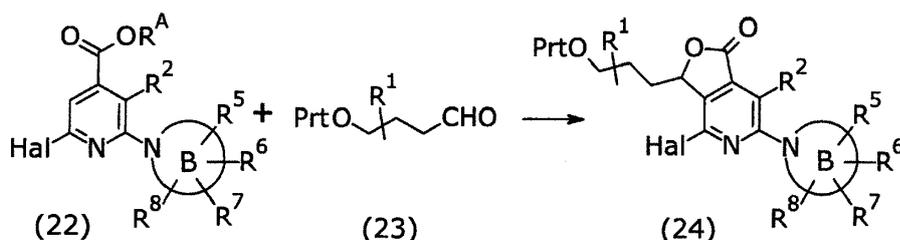


25 El compuesto (20) puede prepararse a partir del compuesto (21). Esta reacción es la síntesis de éter del denominado acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig. Esta reacción puede llevarse a cabo en un disolvente inerte para la reacción en presencia de una base, un catalizador de paladio y un ligando de fosfina a temperatura ambiente. El disolvente que puede usarse es hidrocarburo aromático tal como tolueno o similar. El catalizador de paladio que puede usarse es  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ , o similar. La base que puede usarse es una base inorgánica tal como  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaOtBu}$ , o similar. El ligando de fosfina que puede usarse es  $t\text{Bu}_2\text{BINAP}$ , ferrocenilfosfina, o similar.

30 [Bibliografía] "Angewandte Chemie International Edition", 1998, vol. 37, págs. 2046 a 2067

(Método de preparación de material de partida 9)

[Fórm. quím. 20]



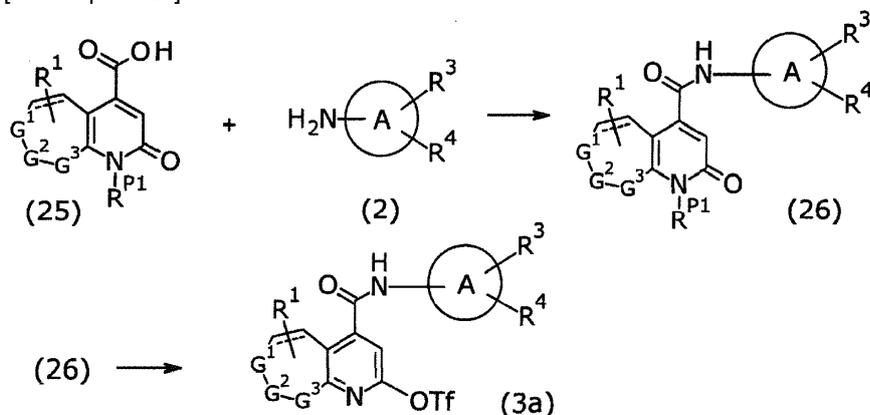
35 (en la fórmula, Prt es un grupo protector)

40 El compuesto (24) puede prepararse a partir del compuesto (22) y el compuesto (23). Prt es, por ejemplo, un grupo terc-butil(dimetil)sililo o similar. Esta reacción puede llevarse a cabo en un disolvente inerte para la reacción en presencia de una base. La base que puede usarse es un reactivo a base de amida de litio tal como LDA, LiTMP,

LHMDS, o similar. El compuesto (21) puede prepararse mediante desprotección del compuesto (24).

(Método de preparación de material de partida 10)

5 [Fórm. quím. 21]



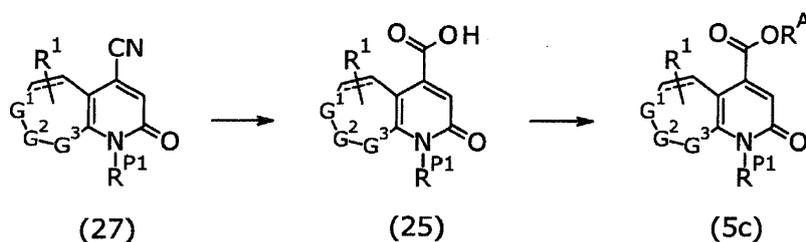
El compuesto (3a) puede prepararse usando el compuesto (25) como material de partida. El compuesto (26) puede prepararse a partir del compuesto (25) y el compuesto (2). Esta reacción es amidación y puede emplear las condiciones descritas en el primer método de preparación [1]. El compuesto (3a) puede prepararse a partir del compuesto (26). Esta reacción es triflación y puede emplear las condiciones descritas en el método de preparación de material de partida 1.

10

(Método de preparación de material de partida 11)

15

[Fórm. quím. 22]



El compuesto (5c) puede prepararse usando el compuesto (27) como material de partida. El compuesto (25) puede prepararse mediante hidrólisis del compuesto (27). Esta reacción puede llevarse a cabo en un disolvente inerte para la reacción en presencia de una base a temperatura ambiente bajo calentamiento durante varias horas hasta durante la noche. El disolvente que puede usarse es un alcohol. La base que puede usarse es una disolución de NaOH acuosa o similar.

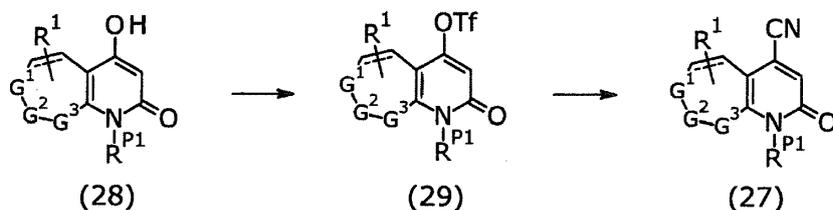
20

El compuesto (5c) puede prepararse a partir del compuesto (25). Esta reacción puede llevarse a cabo generalmente en un disolvente inerte para la reacción en presencia de alquilo halogenado y una base a temperatura ambiente bajo calentamiento durante varias horas hasta durante la noche. El disolvente que puede usarse es MeCN o similar. El alquilo halogenado es R<sup>A</sup>X (X es un grupo saliente tal como Cl, Br, I, o similar), y un ejemplo de R<sup>A</sup> es metilo. La base que puede usarse es una base inorgánica tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o similar.

30

(Método de preparación de material de partida 12)

[Fórm. quím. 23]



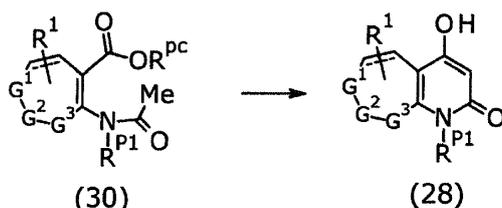
35

El compuesto (27) puede prepararse usando el compuesto (28) como material de partida. El compuesto (29) puede

prepararse a partir del compuesto (28). Esta reacción puede llevarse a cabo de la misma manera que en el método de preparación de material de partida 1 mencionado anteriormente. El compuesto (27) puede prepararse a partir del compuesto (29). Esta reacción puede llevarse a cabo en un disolvente inerte para la reacción en presencia de una fuente de CN, un catalizador de paladio, un ligando de fosfina,  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Na}$  y similares bajo calentamiento durante varias horas hasta durante la noche. El disolvente que puede usarse es DMF,  $\text{H}_2\text{O}$ , o similar. La fuente de CN que puede usarse es NaCN, KCN,  $\text{Zn}(\text{CN})_2$ , o similar. El catalizador de paladio que puede usarse es  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , o similar. El ligando de fosfina que puede usarse es dppf, o similar.

(Método de preparación de material de partida 13)

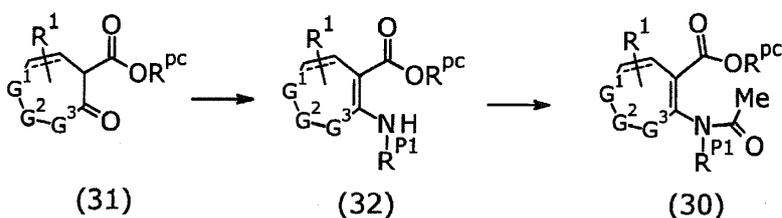
[Fórm. quím. 24]



El compuesto (28) puede prepararse a partir del compuesto (30). Esta reacción puede llevarse a cabo durante varias horas hasta varios días añadiendo un reactivo de amida de litio al compuesto (30) a de  $-30^\circ\text{C}$  a  $-80^\circ\text{C}$ , seguido de elevación de la temperatura. El disolvente que puede usarse es THF, tolueno, o similar. El reactivo de amida de litio que puede usarse es LDA, LiTMP, LHMDS, KHMDS o NaHMDS.

(Método de preparación de material de partida 14)

[Fórm. quím. 25]



El compuesto (30) puede prepararse usando el compuesto (31) como material de partida. El compuesto (32) puede prepararse a partir del compuesto (31). Esta reacción puede llevarse a cabo en un disolvente inerte para la reacción en presencia de  $\text{R}^{\text{P}1}\text{-NH}_2$  y un ácido a temperatura ambiente bajo calentamiento durante una hora hasta varias horas. El disolvente que puede usarse es alcohol tal como EtOH o similar. El ácido que puede usarse es ácido acético. El compuesto (30) puede prepararse mediante acilación del compuesto (32). Esta reacción puede llevarse a cabo en un disolvente inerte para la reacción bajo calentamiento durante varias horas después de añadir  $\text{MeC(=O)X}$  (X es un grupo saliente tal como Cl, Br, I, o similar) bajo enfriamiento con hielo. El disolvente que puede usarse es THF o similar.

El compuesto de fórmula (I) se aísla y se purifica como un compuesto libre, una sal, un hidrato, un solvato o una sustancia cristalina polimórfica de los mismos. Una sal del compuesto de fórmula (I) puede prepararse llevando a cabo una reacción de formación de sal convencional.

Se llevan a cabo aislamiento y purificación empleando operaciones químicas comunes tales como extracción, cristalización fraccionada, diversos tipos de cromatografía fraccionada, y similares.

Pueden prepararse diversos isómeros seleccionando un material de partida apropiado o pueden separarse usando la diferencia en las propiedades fisicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, los isómeros ópticos pueden obtenerse por medio de un método general para diseñar la resolución óptica de compuestos racémicos (por ejemplo, cristalización fraccionada para inducir sales diastereoméricas con bases o ácidos ópticamente activos, cromatografía que usa una columna quiral o similar, y otros), y además, los isómeros también pueden prepararse a partir de un compuesto de partida ópticamente activo apropiado.

Además, por motivos de comodidad, una concentración mol/l se expresa como M. Por ejemplo, una disolución de NaOH acuosa 1 M significa una disolución de NaOH acuosa 1 mol/l.

La actividad farmacológica del compuesto de fórmula (I) se confirmó mediante las siguientes pruebas. (Abreviaturas)

En los siguientes ejemplos de prueba de la presente memoria descriptiva, las siguientes abreviaturas pueden usarse en algunos casos.

- 5 AChCl: cloruro de acetilcolina, ATCC: Colección Americana de Cultivos Tipo, DMEM: medio de Eagle modificado con Dulbecco, EGTA: ácido etilenglicol-bis(2-aminoetiléter)-N,N,N',N'-tetraacético, FBS: suero bovino fetal, HBSS: solución salina equilibrada de Hank, células HEK293: células de riñón embrionarias humanas, HEPES: ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico, NMDA: N-metil-D-aspartato, PNU-120596: 1-(5-cloro-2,4-dimetoxifenil)-3-(5-metil-1,2-oxazol-3-il)urea (número de registro de CAS: 501925-31-1). PNU-282987: N-(3R)-1-azabicyclo[2,2,2]octo-3-il-4-clorobenz amida (número de registro de CAS: 123464-89-1).

(Materiales)

Se muestra la composición del tampón usado en el ejemplo de prueba 1.

Tampón de ensayo: tampón HBSS que contiene probenecid 1,25 mM.

Ejemplo de prueba 1 Evaluación para el receptor de nACh  $\alpha 7$  humano usando FLIPR

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

- 25 En el caso en el que se ha obtenido una curva de concentración-respuesta en la que el logaritmo de una concentración de un fármaco de prueba está en la abscisa y la razón de una respuesta (a continuación en el presente documento, también denominada respuesta de calcio) está en la ordenada, se ha determinado que este fármaco de prueba tiene actividad PAM.

- 30 En esta prueba, el agonista (PNU-282987) provocó una respuesta de calcio sólo en presencia de PAM (PNU-120596).

(Adquisición de células que coexpresan de manera transitoria receptor de nACh  $\alpha 7$  humano/RIC3)

- 35 La secuencia codificante de un receptor de nACh  $\alpha 7$  humano (número de registro: NM\_000746,5) se subclonó en un vector pCEP4 (Life Technologies). La secuencia codificante de una proteína chaperona de rata RIC3 (número de registro: NM\_001115045,3) se subclonó en un vector pcDNA3.1/Hygro (+) (Life Technologies). Los constructos resultantes se transfectaron en células HEK293 (número de ATCC: CRL-1573) mediante un método de electroporación usando Neon (Life Technologies).

(Método de prueba)

- 40 Curva de concentración-respuesta de receptor de nACh  $\alpha 7$  humano con la adición del fármaco de prueba

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

- 45 Las células de expresión transitoria obtenidas de la manera descrita anteriormente se sembraron a una densidad de  $8 \times 10^3$  células/pocillo sobre una placa de 384 pocillos (Becton Dickinson) y se dejaron en reposo durante la noche a  $37^\circ\text{C}$ . Se usó DMEM+FBS al 10% como medio.

- 50 Al día siguiente, se retiró el medio, y se aplicó Fluo4-AM (Dojindo) preparado usando un tampón de ensayo, seguido de dejar en reposo durante 1 hora. Se disolvió el fármaco de prueba en DMSO y luego se preparó hasta una concentración final de 0,03 a  $100 \mu\text{M}$  (diluciones de 3 veces) con un tampón de ensayo. De manera similar, PNU-120596 que es un PAM conocido se preparó hasta una concentración final de 0,003 a  $10 \mu\text{M}$  (diluciones de 3 veces). PNU-282987 que es un agonista se preparó hasta una concentración final de 0,6  $\mu\text{M}$ . Después de eso, el fármaco de prueba se aplicó a las células usando un FLIPR tetra, el agonista (PNU-282987) se añadió 5 minutos más tarde, y se detectó la intensidad de fluorescencia en ese momento.

- 60 Como control, usando (1) un grupo sin adición de un fármaco de prueba, PAM (PNU-120596) ni del agonista (PNU-282987), la respuesta del mismo se estableció al 0%. Usando (2) un grupo con la adición de PAM (PNU-120596) y agonista (PNU-282987), la respuesta máxima del mismo se estableció al 100%.

(Evaluación de la actividad)

- 65 Como resultado de las pruebas anteriores, algunos compuestos de ejemplos representativos de la presente invención presentaron una respuesta potenciada dependiente de la concentración (respuesta de calcio) cuando esos

compuestos se añadieron en presencia de un agonista (PNU-282987), y se obtuvo la curva de concentración-respuesta del receptor de nACh  $\alpha 7$  humano. Además, la respuesta de calcio no se provocó con un agonista (PNU-282987) solo, o algunos compuestos de ejemplos representativos de la presente invención solos. A partir de los resultados anteriores, se demostró que los compuestos de la presente invención tienen una actividad PAM sobre un receptor de nACh  $\alpha 7$  humano.

Para comparar cuantitativamente la actividad PAM del fármaco de prueba, se usaron un valor  $CE_{20}$  y un valor máx. como indicadores de la actividad. El valor  $CE_{20}$  se refiere a una concentración de fármaco de prueba que presenta la intensidad de respuesta del 20%, en la curva de concentración-respuesta, cuando se establece la respuesta máxima de PAM (PNU-120596) en presencia de un agonista (PNU-282987) al 100%. El valor  $CE_{20}$  se calculó usando un análisis de regresión no lineal a partir de la curva de concentración-respuesta de un receptor de nACh  $\alpha 7$  humano con la adición de un fármaco de prueba. El valor máx. se refiere a un valor de respuesta máximo. El valor máx. se expresa en cuanto al % del valor de la respuesta máxima de un fármaco de prueba en presencia de un agonista (PNU-282987) en relación con cuando la respuesta máxima de PAM (PNU-120596) en presencia de un agonista (PNU-282987) se establece al 100%.

Los resultados de algunos compuestos de ejemplos representativos de la presente invención (valor  $CE_{20}$  y valor máx.) se muestran en la tabla a continuación. En la tabla, n.º representa un n.º de compuesto, y Ej representa un n.º de compuesto de ejemplo

[Tabla 1]

n.º	$CE_{20}$ ( $\mu M$ )	máx. (%)
Ej1	2,72	99,8
Ej7	0,512	94,8
Ej9	3,52	69,3
Ej12	4,35	96,9
Ej18	1,02	79,2

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

La actividad PAM de un fármaco de prueba se evaluó mediante una respuesta de corriente en presencia de un agonista del receptor de nACh  $\alpha 7$ , cloruro de acetilcolina (Sigma) (a continuación en el presente documento, también denominado AChCl) usando Qpatch HTX (Biolin Scientific) o Qube (Biolin Scientific). Esta prueba no puede detectar una respuesta de corriente pequeña de AChCl sola. La respuesta de corriente puede detectarse sólo en el caso en el que el fármaco de prueba tenga una actividad PAM.

(Materiales)

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

Fluido extracelular (pH 7,4): NaCl 145 mM, KCl 4 mM, HEPES 10 mM,  $CaCl_2$  2 mM,  $MgCl_2$  1 mM.

Fluido intracelular (pH 7,2): KF 120 mM, KCl 20 mM, EGTA 0,1 mM, HEPES 10mM,  $MgCl_2$  2 mM.

(Adquisición de células que coexpresan de manera transitoria receptor de nACh  $\alpha 7$  humano/RIC3)

Las células se obtuvieron de la misma manera que en el ejemplo de prueba 1.

(Método de prueba)

Respuesta de receptor de nACh  $\alpha 7$  humano con la adición del fármaco de prueba

La respuesta de un receptor de nACh  $\alpha 7$  humano con la adición de un fármaco de prueba se midió mediante el siguiente experimento. Las células de expresión transitoria obtenidas mediante el método descrito anteriormente se sometieron al experimento después de dejar en reposo durante la noche a 37°C. Se disolvió el fármaco de prueba en DMSO, y luego se llevaron hasta una concentración final de 3  $\mu M$  usando fluido extracelular. El agonista AChCl se preparó hasta una concentración final de 100  $\mu M$ . El potencial de membrana se fijó con voltaje a -90 mV. La respuesta de corriente se midió mediante modo de múltiples agujeros en el momento de la adición simultánea del fármaco de prueba y AChCl a las células, usando QPatch HTX o Qube.

(Evaluación de la actividad)

Como resultado de las pruebas anteriores, el caso en el que se obtuvo una respuesta de corriente hacia el interior específica de un receptor de nACh  $\alpha 7$  humano cuando se habían añadido 3  $\mu$ M de un fármaco de prueba se determinó como positiva, y el caso en el que no se observó una respuesta de corriente específica, se determinó como negativa. Debe indicarse que, cuando la concentración de agonista es 0, la respuesta de corriente no se observó incluso con la adición de un fármaco de prueba.

Los resultados de algunos compuestos de ejemplos representativos de la presente invención se muestran en la tabla a continuación. En la tabla, n.º representa un n.º de compuesto, Ej representa un n.º de compuesto de ejemplo y Dat. 1 representa determinación.

[Tabla 2]

n.º	Dat. 1	n.º	Dat. 1
Ej18	positiva	Ej51	positiva
Ej36	positiva	Ej55	positiva
Ej40	positiva	Ej69	positiva
Ej46	positiva	Ej70	positiva
Ej48	positiva	Ej76	positiva
Ej50	positiva		

Ejemplo de prueba 3. Prueba de laberinto en Y

El efecto de mejora del compuesto de la presente invención sobre el deterioro cognitivo se evaluó usando una prueba de laberinto en Y que es un sistema experimental de comportamiento de alternancia espontánea.

(Dispositivo experimental)

Como laberinto en Y, se usó un laberinto, en el que cada una de tres pistas que tienen una longitud de un brazo de 40 cm, una altura de una pared de 13 cm, un ancho de la parte inferior de 3 cm y un ancho de la parte superior de 10 cm se une en forma de Y a un grado de 120.

(Método de prueba)

Se administró por vía oral un fármaco de prueba (0,1, 0,3, 1, 3 y 10 mg/kg, suspendido en metilcelulosa al 0,5%) una vez a ratones macho ddY de 5 a 6 semanas de edad (n=8, Japan SLC, Inc). a 0,5 o una hora antes de que se iniciara la prueba del laberinto en Y, y además, se administró por vía intraperitoneal MK-801 (Sigma), que es un agonista del receptor de NMDA provocando deterioro cognitivo, a una dosis de 0,15 mg/kg a 20 minutos antes de que se iniciara la prueba del laberinto en Y.

Además, para los ratones en un grupo de control, se usó un vehículo (metilcelulosa al 0,5%) en lugar de un fármaco de prueba, y se usó solución salina fisiológica, no MK-801.

Para los ratones en el grupo de control de MK-801, se usó un vehículo (metilcelulosa al 0,5%) en lugar del fármaco de prueba.

Se permitió a los ratones descritos anteriormente que exploraran libremente durante 8 minutos después de ser colocados en un extremo de una pista en el laberinto en Y. El número de veces que los ratones entraron en la pista se contó, y se tomó como el número total de entradas. El número de veces que los ratones entraron sucesivamente en las tres pistas diferentes (por ejemplo, cuando se toman tres brazos como a, b y c, respectivamente, un caso en el que el orden de la pista que se entró era "abccbacab" se contó como 4) se consideró como un número de comportamiento de alternancia espontánea. La tasa de comportamiento de alternancia espontánea se calculó mediante el siguiente cálculo y se usó como un índice para un comportamiento de alternancia espontánea:

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

Un valor mayor del índice indica el mantenimiento de la memoria a corto plazo.

(Análisis de los datos)

Se llevó a cabo una prueba para determinar la diferencia significativa entre el grupo de control y el grupo de control

de MK-801 mediante una prueba de la t de Student. Además, se llevó a cabo una prueba para determinar la diferencia significativa entre el grupo al que se le administró el fármaco de prueba y el grupo de control de MK-801 mediante una prueba de comparación múltiple de tipo Dunnett, y se determinó un efecto de mejora del fármaco de prueba sobre el trastorno del aprendizaje. Con  $P < 0,05$  en cada prueba, se determinó que hay una diferencia significativa.

5 Los resultados de que los compuestos de ejemplos representativos de la presente invención mejoraron significativamente el comportamiento de alternancia espontánea, se muestran en la tabla a continuación. En la tabla, n.º representa un n.º de compuesto, Ej representa un n.º de compuesto de ejemplo y Dat.2 representa una dosis eficaz.

10 [Tabla 3]

n.º	Dat.2
Ej18	1, 3, 10 mg/kg
Ej37	0,3, 1, 3, 10 mg/kg
Ej76	1, 3, 10mg/kg

15 Como resultado de las pruebas anteriores, se confirmó una actividad PAM en un receptor de nACh  $\alpha 7$  en los compuestos representativos de fórmula (I). Además, como resultado de las pruebas anteriores, se confirmó que los compuestos representativos de fórmula (I) son eficaces en una prueba de laberinto en Y. Por tanto, puede esperarse que el compuesto de fórmula (I) pueda usarse para prevenir o tratar la demencia, el deterioro cognitivo, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, el DCAE, los síntomas negativos de la esquizofrenia, las enfermedades inflamatorias o el dolor.

20 Una composición farmacéutica que contiene uno o dos o más tipos de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo como principio activo puede prepararse usando excipientes que se usan comúnmente en la técnica, es decir, excipientes farmacéuticos, portadores farmacéuticos, y similares según un método usado de manera convencional.

25 La administración puede lograrse o bien mediante administración oral por medio de comprimidos, pastillas, cápsulas, gránulos, polvos, disoluciones, y similares, o inyecciones de administración parenteral, tales como inyecciones intraarticulares, intravenosas o intramusculares, supositorios, preparaciones líquidas transdérmicas, pomadas, parches transdérmicos, preparaciones líquidas transmucosas, parches transmucosos, inhaladores, y similares.

30 Como composición sólida para administración oral, pueden usarse comprimidos, polvos, gránulos, o similares. En una composición sólida de este tipo, se mezclan uno o dos o más principios activos con al menos un excipiente inactivo. En un método convencional, la composición puede contener aditivos inactivos, tales como un lubricante, un agente disgregante, un estabilizador o un agente auxiliar de la solubilización. Si es necesario, los comprimidos o pastillas pueden recubrirse con azúcar o una película de una sustancia de recubrimiento gástrico o entérico.

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

40 Las inyecciones para administración parenteral incluyen preparaciones, suspensiones y emulsiones de disoluciones acuosas o no acuosas estériles. El disolvente acuoso incluye, por ejemplo, agua destilada para inyección y solución salina fisiológica. Los ejemplos del disolvente no acuoso incluyen alcoholes tales como EtOH. Una composición de este tipo puede contener además un agente de tonicidad, un antiséptico, un agente humectante, un agente emulsionante, un agente dispersante, un agente estabilizante o una ayuda solubilizante. Estos se esterilizan, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, la combinación de un bactericida o irradiación. Además, estos también pueden usarse preparando una composición sólida estéril y disolviéndola o suspendiéndola en agua estéril o en un disolvente estéril para inyección antes de su uso.

50 Los ejemplos del agente para uso externo incluyen pomadas, yesos, cremas, gelatinas, parches, aerosoles, lociones, gotas para los ojos, pomadas para ojos y similares. Los agentes contienen bases de pomada generalmente usadas, bases de loción, preparaciones líquidas acuosas o no acuosas, suspensiones, emulsiones o similares.

55 Como agentes transmucosos tales como un inhalador y un agente transnasal, se usan aquellos en forma de estado sólido, líquido o semisólido, y pueden prepararse según un método convencionalmente conocido. Por ejemplo, un excipiente conocido, y también un agente de ajuste del pH, un antiséptico, un tensioactivo, un lubricante, un agente estabilizador, un agente espesante, o similares, pueden añadirse apropiadamente al mismo. Para la administración, puede usarse un dispositivo apropiado para inhalación o insuflación. Por ejemplo, un compuesto puede administrarse solo o como un polvo de mezcla formulada, o como una disolución o suspensión en combinación con un portador

farmacéuticamente aceptable, usando un dispositivo o pulverizador conocido, tal como un dispositivo de inhalación de administración medido, y similares. Un inhalador de polvo seco o similar puede ser para uso de administración única o múltiple, y puede usarse un polvo seco o una cápsula que contiene polvo. Alternativamente, esto puede estar en una forma tal como un aerosol presurizado que usa un agente de eyección apropiado, por ejemplo, un gas adecuado tal como clorofluoroalcano, dióxido de carbono y similares, u otras formas.

En la administración oral general, la dosis diaria es adecuadamente de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg, preferiblemente de 0,003 a 30 mg/kg, y más preferiblemente de 0,01 a 10 mg/kg, por peso corporal, administrada en una porción o en de 2 a 4 porciones divididas. En el caso de administración intravenosa, la dosis diaria es adecuadamente de aproximadamente 0,001 a 10 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. Además, se administra un agente transmucoso a una dosis de aproximadamente 0,001 a 10 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. La dosis se determina adecuadamente en respuesta al caso individual tomando en consideración los síntomas, la edad y el género, y similares.

Aunque varía dependiendo de las vías de administración, las formas de dosificación, los sitios de administración o los tipos de excipientes y aditivos, la composición farmacéutica de la presente invención contiene del 0,01% al 100% en peso, y en una realización, del 0,01% al 50% en peso de uno o más tipos del compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, que es un principio activo.

El compuesto de fórmula (I) puede usarse en combinación con diversos agentes para tratar o prevenir las enfermedades para las cuales el compuesto de fórmula (I) se considera eficaz. La preparación combinada puede administrarse simultáneamente, o por separado y continuamente, o en un intervalo de tiempo deseado. Las preparaciones que van a administrarse conjuntamente pueden ser una combinación, o pueden formularse individualmente.

## Ejemplos

A continuación en el presente documento, los métodos de preparación para el compuesto de fórmula (I) se describirán en más detalle con referencia a los ejemplos. Además, la presente invención no se limita a los compuestos descritos en los siguientes ejemplos. Además, los métodos de preparación para los compuestos de partida se describirán en los ejemplos de preparación.

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

n.º: n.º de compuesto, n.º/Inf: n.º de compuesto/(información de sal y actividad óptica del compuesto), Pr: n.º de ejemplo de preparación, Ej: n.º de ejemplo, Ref: procedimiento de preparación (que indica que el compuesto se preparó mediante el procedimiento que es similar al compuesto del n.º de ejemplo o n.º de ejemplo de preparación descrito en la columna), Str: fórmula estructural química, Dat: datos fisicoquímicos, ESI+: valor m/z ([M+H]<sup>+</sup>, a menos que se especifique lo contrario) en ESI-MS<sup>+</sup>, APCI/ESI+: valor m/z ([M+H]<sup>+</sup>, a menos que se especifique lo contrario) en la medición simultánea de APCI-MS<sup>+</sup> y ESI-MS<sup>+</sup> y RMN1:  $\delta$  (ppm) medido mediante <sup>1</sup>H-RMN a 400 MHz en disolvente DMSO-d<sub>6</sub>. Las señales de RMN muestran una señal representativa.

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

En n.º/Inf, por ejemplo, "Ej1/FM, CHR" indica que el compuesto Ej1 es fumarato, ópticamente activo.

En Ref, por ejemplo, el "Ej1" en la columna Ej2 indica que el compuesto de ejemplo Ej2 se preparó de la misma manera que en el método descrito en Ej1.

### Ejemplo de preparación 1

Se añadió EtOH (150 ml) a KOtBu (27 g) a temperatura ambiente, y se agitó hasta que se disolvió. Se añadió oxalato de dietilo (35 g) a la mezcla de reacción, y se añadió oxepan-4-ona (23,99 g) a lo mismo. Se agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos a temperatura ambiente y se agitó durante 45 minutos a 70°C. Se añadió 2-cianoacetamida (20 g) a la mezcla de reacción a 70°C, seguido de enfriamiento hasta temperatura ambiente y agitación a temperatura ambiente durante 1 día. Se añadió ácido clorhídrico 1 M (240 ml) a la mezcla de reacción que luego se extrajo con AcOEt. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y luego se concentró a presión reducida para dar una mezcla (26,9 g) de 3-ciano-2-oxo-1,2,5,7,8,9-hexahidrooxepino[4,3-b]piridina-4-carboxilato de etilo y 3-ciano-2-oxo-1,2,5,6,8,9-hexahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxilato de etilo.

### Ejemplo de preparación 2

Se añadió ácido clorhídrico concentrado (200 ml) a una mezcla (26,9 g) de 3-ciano-2-oxo-1,2,5,7,8,9-hexahidrooxepino[4,3-b]piridina-4-carboxilato de etilo y 3-ciano-2-oxo-1,2,5,6,8,9-hexahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-

carboxilato de etilo que luego se agitó a 120°C durante 1 día. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se añadió EtOH (500 ml) al residuo que luego se concentró a presión reducida para dar una mezcla (21,5 g) de ácido 2-oxo-1,2,5,6,8,9-hexahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxílico y ácido 2-oxo-1,2,5,7,8,9-hexahidrooxepino[4,3-b]piridina-4-carboxílico.

5

#### Ejemplo de preparación 3

Se agitó una mezcla de la mezcla (19 g) de ácido 2-oxo-1,2,5,6,8,9-hexahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxílico y ácido 2-oxo-1,2,5,7,8,9-hexahidrooxepino[4,3-b]piridina-4-carboxílico, EtOH (200 ml) y ácido sulfúrico concentrado (18 g) a 90°C durante 8 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se añadió H<sub>2</sub>O a lo mismo, seguido de extracción con AcOEt. Se secó la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante CC en gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH) para dar 2-oxo-1,2,5,6,8,9-hexahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxilato de etilo (2,36 g).

#### Ejemplo de preparación 4

Se añadieron piridina (270 µl) y Tf<sub>2</sub>O (550 µl) a una mezcla de 2-oxo-1,2,5,6,8,9-hexahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxilato de etilo (700 mg) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) bajo enfriamiento con hielo, seguido de agitación bajo enfriamiento con hielo durante 3 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con CHCl<sub>3</sub>, y se añadió H<sub>2</sub>O para llevar a cabo separación de líquidos. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo usando CC en gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar 2-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxilato de etilo (1,04 g).

#### Ejemplo de preparación 5

Se añadió 3-(trifluorometil)piperidina (750 mg) a una mezcla de 2-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxilato de etilo (600 mg) y DMSO (5 ml) que luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió 3-(trifluorometil)piperidina (200 µl) adicionalmente a la mezcla de reacción que luego se agitó durante la noche a 40°C. Se añadió H<sub>2</sub>O a la mezcla de reacción, seguido de extracción con AcOEt. Se lavó la fase orgánica con H<sub>2</sub>O-salmuera (1:1), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante CC en gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar 2-[3-(trifluorometil)piperidin-1-il]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxilato de etilo (174 mg).

#### Ejemplo de preparación 6

Se añadió piridina (0,788 g) a una mezcla de 2-oxo-1,2,5,6,8,9-hexahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxilato de etilo (2 g) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml), y luego se añadió Tf<sub>2</sub>O (2,8 g) a lo mismo bajo enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla de reacción bajo enfriamiento con hielo durante 2 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con CHCl<sub>3</sub>, y se añadió H<sub>2</sub>O a lo mismo, seguido de extracción con CHCl<sub>3</sub>. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y luego se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo resultante en DMSO (10 ml), y se añadió (2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina (7 ml) a lo mismo. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 40°C. Se diluyó la mezcla de reacción con AcOEt, y se añadió H<sub>2</sub>O a lo mismo, seguido de extracción con AcOEt. Se lavó la fase orgánica sucesivamente con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante CC en gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar 2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxilato de etilo (0,562 g).

#### Ejemplo de preparación 7

Se agitó una mezcla de 2-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxilato de etilo (850 mg), 1,4-dioxano (17 ml), 2,2,6,6-tetrametilmorfolina (660 mg), (1E,4E)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona-paladio (3:2) (210 mg), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (2,66 g), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,5 g) a 140°C durante 1 hora usando un reactor de microondas. Después de que se diluyera la mezcla de reacción con AcOEt y H<sub>2</sub>O, se retiró el material insoluble mediante filtración y luego se separó el filtrado. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante CC en gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar 2-(2,2,6,6-tetrametilmorfolin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxilato de etilo (495 mg).

#### Ejemplo de preparación 8

Se añadió una disolución acuosa de NaOH 1 M (2 ml) a una disolución de EtOH (30 ml) de 2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxilato de etilo (300 mg), seguido de agitación a 60°C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y se añadió ácido clorhídrico 1 M (2 ml) a lo mismo. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se añadió H<sub>2</sub>O a lo mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se recogió el sólido mediante filtración, se lavó con H<sub>2</sub>O, y luego se secó a presión reducida para dar ácido 2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxílico (200 mg).

65

Ejemplo de preparación 9

Se agitó una mezcla de 2-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]isonicotinato de metilo (4,54 g), trifluoro(vinil)borato de potasio (3,2 g), un aducto de diclorometano-dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (900 mg), Et<sub>3</sub>N (4,5 ml) e isopropanol (90 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 18 horas. Se añadieron AcOEt y H<sub>2</sub>O a la mezcla de reacción que luego se extrajo con AcOEt. Se secó la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante CC en gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar 2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-vinilisonicotinato de metilo (4,19 g).

Ejemplo de preparación 10

Se añadió OsO<sub>4</sub> (disolución de tBuOH al 2,5%, 10,3 ml) a una mezcla de 2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-vinilisonicotinato de metilo (3,03 g), THF (90 ml) y H<sub>2</sub>O (30 ml) que luego se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió NaIO<sub>4</sub> (6,99 g) a la mezcla de reacción que luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron AcOEt y H<sub>2</sub>O a la mezcla de reacción que luego se extrajo con AcOEt. Se lavó secuencialmente la fase orgánica con una disolución acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 20% y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante CC en gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar 2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-formilisonicotinato de metilo (2,67 g).

Ejemplo de preparación 11

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

Ejemplo de preparación 12

Se añadió NBS (1,83 g) a una mezcla de 2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-6-(hidroximetil)isonicotinato de metilo (2,69 g) y MeCN (80 ml) que luego se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadieron AcOEt y H<sub>2</sub>O a la mezcla de reacción que luego se extrajo con AcOEt. Se secó la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante CC en gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar 3-bromo-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-(hidroximetil)isonicotinato de metilo (2,33 g).

Ejemplo de preparación 13

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

Ejemplo de preparación 14

Se añadió hidruro de sodio (dispersión de aceite mineral al 55%, 225 mg) bajo una atmósfera de nitrógeno y bajo enfriamiento con hielo a una mezcla de 6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-(hidroximetil)-3-vinilisonicotinato de metilo (630 mg) y DMF (19 ml) que luego se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió 3-bromoprop-1-eno (440 µl) bajo enfriamiento con hielo a la mezcla de reacción que luego se agitó a temperatura ambiente desde 0°C durante 21 horas. Se añadieron una disolución de NH<sub>4</sub>Cl saturada y CHCl<sub>3</sub> a la mezcla de reacción que luego se extrajo con CHCl<sub>3</sub>. Se secó la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, y luego se concentró a presión reducida. Se añadieron una disolución acuosa de NaOH 1 M (5,2 ml) y THF (10 ml) al residuo que luego se agitó a 80°C durante 2 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 M (5,2 ml) a la mezcla de reacción que luego se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadieron H<sub>2</sub>O y CHCl<sub>3</sub> a la mezcla de reacción que luego se extrajo con CHCl<sub>3</sub>. Se secó la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante CC en gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH) para dar ácido 2-[(aliloxi)metil]-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-vinilisonicotínico (579 mg).

Ejemplo de preparación 15

Se añadió un catalizador de Grubbs (75 mg) bajo una atmósfera de nitrógeno a una mezcla de ácido 2-[(aliloxi)metil]-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-vinilisonicotínico (577 mg) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (170 ml) que luego se agitó durante 4 horas bajo calentamiento hasta reflujo. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se purificó el residuo mediante CC en gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH). Se añadieron EtOH (15 ml) y Pd/C con contenido de agua del 10% (180

mg) al residuo que luego se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 12 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con MeOH, se filtró a través de Celite, y se concentró a presión reducida para dar ácido 2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5,6,7,9-tetrahidrooxepino[3,4-b]piridina-4-carboxílico (477 mg).

#### 5 Ejemplo de preparación 16

Se añadieron DIPEA (6,5 ml) y (2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina (3,5 ml) a una disolución de 1,4-dioxano (78 ml) de 2,6-dicloroisonicotinato de metilo (4,0 g) que luego se agitó a 100°C durante 12 horas. Se añadieron H<sub>2</sub>O y AcOEt a la mezcla de reacción que luego se extrajo con AcOEt. Se secó la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante CC (hexano/AcOEt) para dar 2-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]isonicotinato de metilo (4,54 g).

#### 15 Ejemplo de preparación 17

Se enfrió una mezcla de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,624 g) y THF (5 ml) en un baño hielo seco-acetona, y se añadió nBuLi (disolución de hexano 2,6 M, 1,65 ml) a lo mismo, seguido de calentamiento hasta -20°C y agitación durante 10 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción en un baño hielo seco-acetona a la que se añadió una disolución de THF (5 ml) de 2-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]isonicotinato de metilo (1,0 g) gota a gota, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió una disolución de THF (5 ml) de 4-[[terc-butil(dimetil)siil]oxi]butanal (1,0 g) a la mezcla de reacción a la misma temperatura, seguido de calentamiento gradual hasta temperatura ambiente y agitación durante 4 horas. Se añadieron H<sub>2</sub>O y salmuera a la mezcla de reacción que luego se extrajo con AcOEt y se concentró a presión reducida. Se añadieron THF (6 ml) y TBAF (disolución de THF 1 M, 6 ml) al residuo que luego se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadieron H<sub>2</sub>O y salmuera a la mezcla de reacción que luego se extrajo con AcOEt. Se secó la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante CC en gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar 4-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(3-hidroxipropil)furo[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (0,277 g).

#### 20 Ejemplo de preparación 18

Se agitó una mezcla de 4-cloro-6-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-3-(3-hidroxipropil)furo[3,4-c]piridin-1(3H)-ona (0,30 g), tolueno (3 ml), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,45 g), Pd(OAc)<sub>2</sub> (20 mg), y 1,1'-binaftalen-2-il(di-terc-butil)fosfina (40 mg) en un reactor de microondas bajo una atmósfera de argón a 120°C durante 4 horas. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y luego se purificó mediante CC en gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar 4-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-7,8,9,9a-tetrahidro-2H-1,6-dioxa-5-azabenzocdiazulen-2-ona (120 mg).

#### 30 Ejemplo de preparación 19

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

#### 35 Ejemplo de preparación 20

Se añadieron 1-(4-metoxifenil)metanoamina (91,1 g) y AcOH (16 g) a una mezcla de 5-oxooxepano-4-carboxilato de etilo (103 g) y EtOH (500 ml) que luego se agitó a 50°C durante 5 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se añadieron AcOEt y H<sub>2</sub>O al residuo que luego se extrajo con AcOEt. Se lavó secuencialmente la fase orgánica con disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> saturada y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró a presión reducida, y luego se secó para dar 5-[(4-metoxibencil)amino]-2,3,6,7-tetrahidrooxepina-4-carboxilato de etilo (169 g).

#### 40 Ejemplo de preparación 21

se añadió NaH (dispersión de aceite mineral al 60%, 13,2 g) bajo enfriamiento con hielo a una mezcla de 5-[(4-metoxibencil)amino]-2,3,6,7-tetrahidrooxepina-4-carboxilato de etilo (77,6 g) y THF (620 ml) que luego se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos, y se añadió AcCl (27 ml) a lo mismo, seguido de agitación a 0°C hasta temperatura ambiente durante 6,3 horas. Bajo enfriamiento con hielo, se añadió la mezcla de reacción a una mezcla de ácido clorhídrico 1 M (153 ml), salmuera (153 ml) y hielo (150 g). Se añadió AcOEt a la mezcla de reacción. Se recogió la fase orgánica, y se extrajo la fase acuosa con AcOEt. Se lavó la fase orgánica combinada con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida para dar 5-[acetil(4-metoxibencil)amino]-2,3,6,7-tetrahidrooxepina-4-carboxilato de etilo (85,1 g).

#### 55 Ejemplo de preparación 22

Se añadió LHMDS (disolución de THF 1,1 M, 240 ml) a una mezcla de 5-[acetil(4-metoxibencil)amino]-2,3,6,7-tetrahidrooxepina-4-carboxilato de etilo (91,9 g) y THF (200 ml) a -65°C, seguido de agitación durante 1 hora, y se añadió LHMDS (disolución de THF 1,1 M, 260 ml) a lo mismo, seguido de agitación adicional a -65°C durante 1 hora. Se añadieron H<sub>2</sub>O y hexano a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente, y se recogió la fase acuosa. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (46 ml) a la fase acuosa que luego se agitó. Se recogió el sólido precipitado mediante filtración, y luego se secó a presión reducida para dar 4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridin-2(1H)-ona (30 g).

#### Ejemplo de preparación 23

Se añadió hidrogenosulfato de 2-aminoetilo (40 g) bajo enfriamiento con hielo a una mezcla de KOH (17 g) y H<sub>2</sub>O (12 ml) que luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se añadió una disolución de MeOH (2 ml) de (2R)-2-etiloxirano (2 g) gota a gota a lo mismo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió una disolución acuosa (12 ml) de KOH (31 g) bajo enfriamiento con hielo, seguido de agitación a 50°C durante 12 horas. Se filtró la disolución de reacción a través de Celite. Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (6 g) al filtrado que luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se extrajo la mezcla de reacción con AcOEt, y se secó la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante CC en gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar (2R)-2-etilmorfolina-4-carboxilato de terc-butilo (1,0 g).

#### Ejemplo de preparación 24

Se añadió 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-[(trifluorometil)sulfonil]metanosulfonamida (37,11 g) a una mezcla de 4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridin-2(1H)-ona (32,95 g) y DMF (165 ml) que luego se agitó a temperatura ambiente. Se añadió Et<sub>3</sub>N (16 ml) a la mezcla de reacción que luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió H<sub>2</sub>O bajo enfriamiento con hielo a la mezcla de reacción que luego se agitó y se recogió mediante filtración para dar trifluorometanosulfonato de 1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,5,6,8,9-hexahidrooxepino[4,5-b]piridin-4-ilo (43,4 g).

#### Ejemplo de preparación 25

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

#### Ejemplo de preparación 26

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

#### Ejemplo de preparación 27

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

#### Ejemplo de preparación 28

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (110 ml) y Tf<sub>2</sub>O (36,7 g) a una mezcla de 1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,5,6,8,9-hexahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxilato de metilo (22,3 g), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (220 ml), y piridina (15,4 g) que luego se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 horas, y se añadió adicionalmente Tf<sub>2</sub>O (5,5 g) a lo mismo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadieron hexano y AcOEt a la mezcla de reacción que luego se concentró a presión reducida, y se añadieron hexano, AcOEt y H<sub>2</sub>O a lo mismo, seguido de separación de líquidos. Se lavó secuencialmente la fase orgánica con una disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> saturada y H<sub>2</sub>O, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante CC en gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar 2-[[[(trifluorometil)sulfonil]oxi]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxilato de metilo (22,3 g).

Ejemplo de preparación 29

5 Se añadió (2R,6S)-2,6-dimetilmorfolina (13,9 g) a una mezcla de 2-[[trifluorometil]sulfonyloxi]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxilato de metilo (8,55 g) y DMSO (43 ml) que luego se agitó a 50°C durante 17 horas. Se añadió hexano-AcOEt (1:1) a la mezcla de reacción, y se añadió H<sub>2</sub>O a lo mismo bajo enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente. Se recogió la fase orgánica, y se extrajo la fase acuosa con hexano-AcOEt (1:1). Se lavó la fase orgánica combinada con una disolución acuosa de ácido cítrico al 1% y solución salina fisiológica al 20%, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida. Se añadieron AcOEt (18 ml) y cristales simientes de clorhidrato de 2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxilato de metilo al residuo, y se añadió cloruro de hidrógeno (disolución de AcOEt 4 M, 6,7 ml) a lo mismo bajo enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió iPr<sub>2</sub>O (38 ml) a la mezcla de reacción que luego se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se recogió el precipitado mediante filtración, y luego se secó a presión reducida para dar clorhidrato de 2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxilato de metilo (6,46 g).

Ejemplo de preparación 30

20 Se añadió una disolución acuosa de NaOH al 50% (6,23 ml) a una disolución de MeOH (170 ml) de clorhidrato de 2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxilato de metilo (17,0 g) que luego se agitó a 50°C durante 7 horas. Se añadió MeOH (50 ml) a la mezcla de reacción, y bajo enfriamiento con hielo, se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (2,43 g) a lo mismo, y luego se añadieron CHCl<sub>3</sub> y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se lavó con CHCl<sub>3</sub>-MeOH (4:1). Se concentró el filtrado a presión reducida. Se añadió CHCl<sub>3</sub>-MeOH (9:1) al residuo, y se separó el material insoluble mediante filtración. Se concentró el filtrado a presión reducida. Se añadió MeCN al residuo que luego se agitó bajo calentamiento hasta reflujo. Se recogió el sólido precipitado mediante filtración, y luego se secó a presión reducida para dar ácido 2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxílico (12,2 g).

Ejemplo de preparación 31

30 Se añadió un reactivo de Ghosez (4,87 g) bajo enfriamiento con hielo a una mezcla de ácido 1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,5,6,8,9-hexahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxílico (8 g) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120 ml) que luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Además, se añadió una mezcla de 5-cloropiridina-2-amina (3,44 g), piridina (5,76 g) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) bajo enfriamiento con hielo a la mezcla de reacción que luego se agitó a temperatura ambiente durante 35 1 día. Se añadió H<sub>2</sub>O a la mezcla de reacción que luego se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y luego se concentró a presión reducida. Se lavó el residuo con iPrOH bajo calentamiento hasta reflujo, se recogió mediante filtración, y luego se secó a presión reducida para dar N-(5-cloropiridin-2-il)-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,5,6,8,9-hexahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida (5,30 g).

Ejemplo de preparación 32

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

Ejemplo de preparación 33

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

Ejemplo de preparación 34

60 Bajo una atmósfera de argón, se añadió una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y Tf<sub>2</sub>O (4,92 g) bajo enfriamiento con hielo a una mezcla de 1-(4-metoxibencil)-2-oxo-N-(piridazin-3-il)-1,2,5,6,8,9-hexahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida (3,55 g), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) y piridina (2,1 g), seguido de agitación a la misma temperatura durante 2 horas, y además, bajo enfriamiento con hielo, se añadió Tf<sub>2</sub>O (740 mg) a lo mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 día. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se purificó el residuo mediante CC en gel de sílice (hexano/AcOEt) para dar trifluorometanosulfonato de 4-(piridazin-3-ilcarbamoil)-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridin-2-ilo (1,61 g).

Ejemplo de preparación 35

Se añadió cloruro de hidrógeno (disolución de AcOEt 4 M, 3 ml) a una disolución de MeOH (10 ml) de (2R)-2-etilmorfolina-4-carboxilato de terc-butilo (1,0 g) a temperatura ambiente, seguido de agitación a la misma temperatura durante 14 horas. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida para dar clorhidrato de (2R)-2-etilmorfolina (800 mg).

#### Ejemplo 1

Se añadió DIPEA (120  $\mu$ l) a una mezcla de ácido 2-[(3S)-3-(trifluorometil)piperidin-1-il]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxílico (120 mg), piridazina-3-amina (70 mg), HATU (200 mg) y NMP (6 ml) que luego se agitó a 60°C durante 2 días. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se añadió H<sub>2</sub>O a lo mismo, seguido de extracción con AcOEt. Se secó la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante CC en gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH), y luego se purificó mediante CC en gel de sílice (hexano/AcOEt). Se disolvió el compuesto resultante en una disolución mixta de EtOH-Et<sub>2</sub>O, y se añadió ácido fumárico (33 mg) a lo mismo. Se recogió el precipitado mediante filtración para dar fumarato de N-(piridazin-3-il)-2-[(3S)-3-(trifluorometil)piperidin-1-il]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida (107 mg).

#### Ejemplo 9

Se agitó una mezcla de ácido 2-(2,2,6,6-tetrametilmorfolin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxílico (99 mg), piridazina-3-amina (26 mg), clorhidrato de WSC (114 mg), DMAP (72 mg) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) a 50°C durante 3 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con CHCl<sub>3</sub>, se purificó mediante CC en gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH), y luego se purificó mediante CC en gel de sílice (hexano/AcOEt). Se disolvió el compuesto resultante en AcOEt (5 ml), y se añadió cloruro de hidrógeno (disolución de AcOEt 4 M, 70  $\mu$ l) a lo mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla a presión reducida para dar clorhidrato de N-(piridazin-3-il)-2-(2,2,6,6-tetrametilmorfolin-4-il)-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida (32 mg).

#### Ejemplo 18

Se agitó una mezcla de ácido 2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxílico (100 mg), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml), y un reactivo de Ghosez (87  $\mu$ l) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron 5-cloropiridina-2-amina (51 mg) y piridina (52  $\mu$ l) a la mezcla de reacción que luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con CHCl<sub>3</sub>, se purificó mediante CC en gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH), y luego se purificó mediante CC en gel de sílice (hexano/AcOEt). Se añadieron EtOH (2 ml) y cloruro de hidrógeno (disolución de AcOEt 4 M, 1 ml) al compuesto resultante que luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se concentró la mezcla a presión reducida. Se solidificó el residuo con EtOH y Et<sub>2</sub>O para dar clorhidrato de N-(5-cloropiridin-2-il)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida (26,6 mg).

#### Ejemplo 32

Se añadieron 2-butanona (5 ml) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (43 mg) a N-(5-cloropiridin-2-il)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida (104 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se concentró la mezcla a presión reducida. Se añadió 2-butanona (10 ml) al residuo y se añadió H<sub>2</sub>O (1 ml) a lo mismo a 60°C, seguido de agitación. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 día. Luego, se recogió el sólido precipitado mediante filtración y se secó a presión reducida para dar p-toluenosulfonato de N-(5-cloropiridin-2-il)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida (64 mg).

#### Ejemplo 33

Se añadieron 2-butanona (5,0 ml) y ácido bencenosulfónico (41 mg) a N-(5-cloropiridin-2-il)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida (108 mg), seguido de agitación a 60°C durante 30 minutos. Se concentró la mezcla a presión reducida. Se añadió 2-butanona (5 ml) al residuo que luego se agitó a 60°C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 día. Se recogió el sólido precipitado mediante filtración y se secó a presión reducida para dar bencenosulfonato de N-(5-cloropiridin-2-il)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida (104 mg).

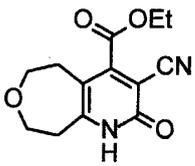
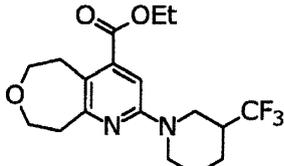
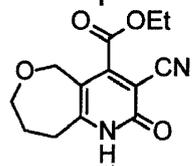
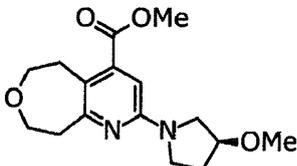
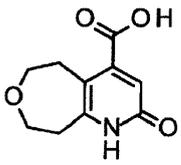
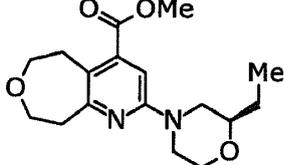
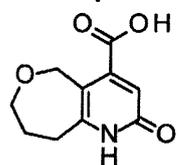
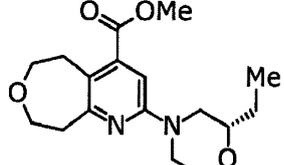
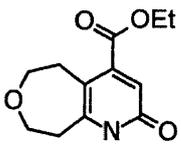
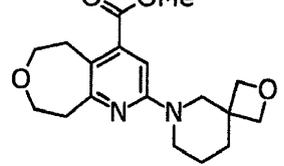
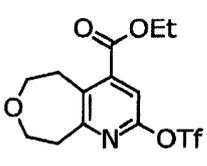
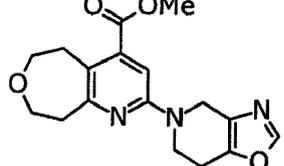
#### Ejemplo 69

Se añadieron (2S)-2-metilpiperidina (83 mg) y DIPEA (71 mg) a una mezcla de trifluorometanosulfonato de 4-(piridazin-3-ilcarbamoil)-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridin-2-ilo (70 mg) y NMP (1 ml) que luego se agitó en un reactor de microondas a 180°C durante 30 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con AcOEt, y se añadió H<sub>2</sub>O a lo mismo, seguido de separación de líquidos. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante CC en gel de sílice (hexano/AcOEt). Se suspendió el compuesto resultante en EtOH (5 ml) a lo que se añadió entonces cloruro de hidrógeno (disolución de AcOEt 4 M, 1 ml), seguido

de agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos y concentración a presión reducida. Se añadió Et<sub>2</sub>O al residuo, y se recogió el material insoluble mediante filtración y se secó a presión reducida para dar clorhidrato de 2-[(2S)-2-metilpiperidin-1-il]-N-(piridazin-3-il)-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida (22 mg).

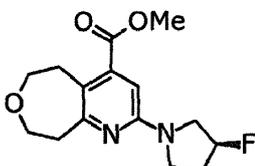
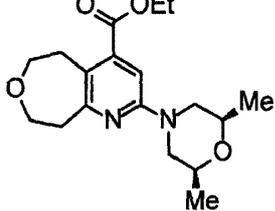
- 5 Se prepararon compuestos de los ejemplos de preparación y los ejemplos mostrados en las tablas a continuación de la misma manera que en los ejemplos de preparación o los ejemplos descritos anteriormente.

[Tabla 4]

n.º/Inf	Str	n.º/Inf	Str
Pr1		Pr5	
		Pr5-1 /CHR	
Pr2		Pr5-2 /CHR	
		Pr5-3 /CHR	
Pr3		Pr5-4	
Pr4		Pr5-5	

10

[Tabla 5]

n.º/Inf	Str	n.º/Inf	Str
Pr5-6/CHR		Pr6	

Pr5-7/CHR		Pr6-1/CHR	
Pr5-8/CHR		Pr6-2/CHR	
Pr5-9		Pr6-3	
Pr5-10		Pr7	

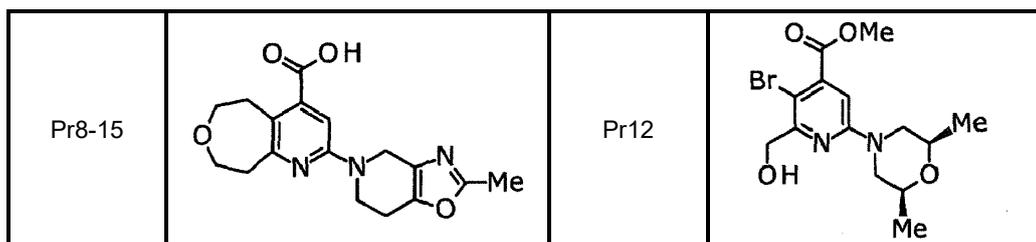
[Tabla 6]

n.º/Inf	Str	n.º/Inf	Str
Pr7-1		Pr8-5	
Pr8		Pr8-6	
Pr8-1/CHR		Pr8-7	

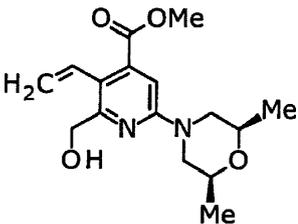
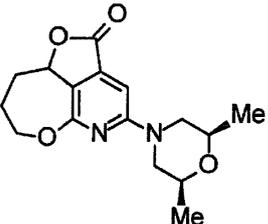
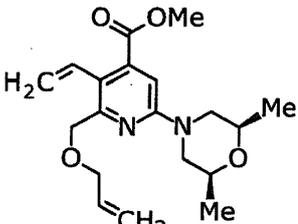
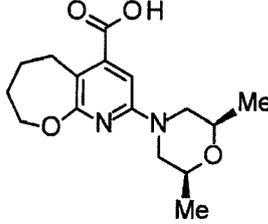
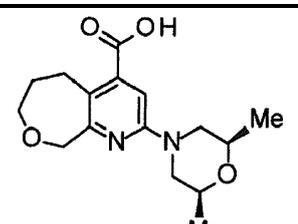
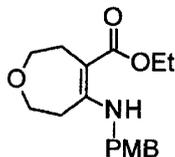
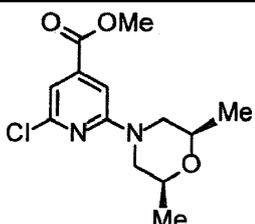
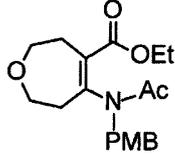
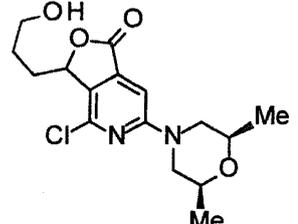
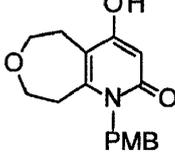
Pr8-2/CHR		Pr8-8/CHR	
Pr8-3		Pr8-9/CHR	
Pr8-4		Pr8-10	

[Tabla 7]

n.º/Inf	Str	n.º/Inf	Str
Pr8-11/CHR		Pr8-16/CHR	
Pr8-12		Pr9	
Pr8-13/CHR		Pr10	
Pr8-14/CHR		Pr11	



[Tabla 8]

n./Inf	Str	n./Inf	Str
Pr13		Pr18	
Pr14		Pr19	
Pr15		Pr20	
Pr16		Pr21	
Pr17		Pr22	

[Tabla 9]

n./Inf	Str	n./Inf	Str
--------	-----	--------	-----

Pr23/CHR		Pr27	
Pr23-1/CHR		Pr28	
Pr24		Pr29/HCl	
Pr25		Pr30	
Pr26		Pr31	

[Tabla 10]

n./Inf	Str	n./Inf	Str
Pr31-1		Pr34-1	
Pr32		Pr34-2	

Pr32-1		Pr34-3	
Pr32-2		Pr34-4	
Pr33		Pr34-5	
Pr34		Pr35/HCl CHR	
		Pr35-1/HCl CHR	

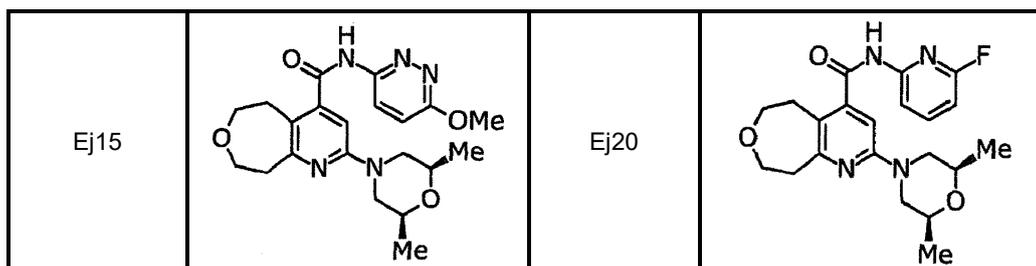
[Tabla 11]

n./Inf	Str	n./Inf	Str
Ej1/FM CHR		Ej6	
Ej2/HCl		Ej7/FM CHR	
Ej3/HCl		Ej8/FM	

Ej4		Ej9/HCl	
Ej5		Ej10	

[Tabla 12]

n./Inf	Str	n./Inf	Str
Ej11		Ej16	
Ej12		Ej17/HCl	
Ej13		Ej18/HCl	
Ej14		Ej19/FM	



[Tabla 13]

n.º/Inf	Str	n.º/Inf	Str
Ej21		Ej26	
Ej22		Ej27	
Ej23		Ej28	
Ej24		Ej29	
Ej25		Ej30	

[Tabla 14]

n.º/Inf	Str	n.º/Inf	Str
Ej31/HCl		Ej36/CHR	
Ej32/TS		Ej37/PA CHR	
Ej33/BS		Ej38/CHR	
Ej34		Ej39/HCl CHR	
Ej35		Ej40/HCl CHR	

[Tabla 15]

n.º/Inf	Str	n.º/Inf	Str
Ej41/CHR		Ej46/HCl CHR	

Ej42/CHR		Ej47/HCl CHR	
Ej43/HCl CHR		Ej48/HCl CHR	
Ej44/HCl CHR		Ej49/CHR	
Ej45/CHR		Ej50	

[Tabla 16]

n.º/Inf	Str	n.º/Inf	Str
Ej51		Ej56/HCl	
Ej52/CHR		Ej57	
Ej53		Ej58	

Ej54/HCl CHR		Ej59	
Ej55/HCl CHR		Ej60	

[Tabla 17]

n.º/Inf	Str	n.º/Inf	Str
Ej61/HCl		Ej66/HCl CHR	
Ej62/HCl		Ej67	
Ej63/CHR		Ej68/HCl	
Ej64		Ej69/HCl CHR	
Ej65/HCl		Ej70/HCl CHR	

[Tabla 18]

n.º/Inf	Str	n.º/Inf	Str
Ej71/HCl CHR		Ej75/BS CHR	
Ej72/HCl CHR		Ej76/BS CHR	
Ej73/HCl CHR		Ej77/CHR	
Ej74/HCl CHR		Ej78/HCl	

[Tabla 19]

n.º	Ref	Dat	n.º	Ref	Dat		
Pr1	Pr1	ESI+	263	Pr9	Pr9	ESI+	277
Pr2	Pr2	APCI/ESI+	210	Pr10	Pr10	ESI+	279
Pr3	Pr3	ESI+	238	Pr11	Pr11	ESI+	281
Pr4	Pr4	APCI/ESI+	370	Pr12	Pr12	ESI+	361
Pr5	Pr5	ESI+	373	Pr13	Pr13	ESI+	307
Pr5-1	Pr5	ESI+	307	Pr14	Pr14	ESI+	333
Pr5-2	Pr5	ESI+	321	Pr15	Pr15	ESI+	307
Pr5-3	Pr5	ESI+	321	Pr16	Pr16	ESI+	285,287
Pr5-4	Pr5	ESI+	333	Pr17	Pr17	ESI+	341
Pr5-5	Pr5	APCI/ESI+	330	Pr18	Pr18	ESI+	305
Pr5-6	Pr5	ESI+	295	Pr19	Pr19	APCI/ESI+	307
Pr5-7	Pr5	ESI+	291	Pr20	Pr20	ESI+	306
Pr5-8	Pr5	ESI+	291	Pr21	Pr21	ESI+	348
Pr5-9	Pr5	APCI/ESI+	309	Pr22	Pr22	APCI/ESI+	302
Pr5-10	Pr5	ESI+	344	Pr23	Pr23	ESI+	238[M+Na]⁺
Pr6	Pr6	ESI+	335	Pr23-1	Pr23	ESI+	238[M+Na]⁺

ES 2 812 246 T3

Pr6-1	Pr6	ESI+	373	Pr24	Pr24	APCI/ESI+	434
Pr6-2	Pr6	ESI+	373	Pr25	Pr25	ESI+	311
Pr6-3	Pr6	ESI+	331	Pr26	Pr26	ESI+	330
Pr7	Pr7	APCI/ESI+	363	Pr27	Pr27	ESI+	344
Pr7-1	Pr7	APCI/ESI+	379	Pr28	Pr28	ESI+	356
Pr8	Pr8	ESI+	307	Pr29	Pr29	ESI+	321
Pr8-1	Pr8	ESI+	345	Pr30	Pr30	ESI+	307
Pr8-2	Pr8	ESI+	345	Pr31	Pr31	ESI+	440,442
Pr8-3	Pr8	ESI+	351	Pr31-1	Pr31	ESI+	421
Pr8-4	Pr8	ESI+	335	Pr32	Pr32	ESI+	407
Pr8-5	Pr8	ESI+	303	Pr32-1	Pr32	ESI+	437
Pr8-6	Pr8	ESI+	345	Pr32-2	Pr32	ESI+	421
Pr8-7	Pr8	ESI+	319	Pr33	Pr33	ESI+	407
Pr8-8	Pr8	ESI+	281	Pr34	Pr34	ESI+	419
Pr8-9	Pr8	ESI+	277	Pr34-1	Pr34	ESI+	452,454
Pr8-10	Pr8	ESI+	316	Pr34-2	Pr34	ESI+	449
Pr8-11	Pr8	ESI+	277	Pr34-3	Pr34	ESI+	419
Pr8-12	Pr8	ESI+	295	Pr34-4	Pr34	ESI+	433
Pr8-13	Pr8	ESI+	307	Pr34-5	Pr34	ESI+	433
Pr8-14	Pr8	ESI+	307	Pr35	Pr35	ESI+	116
Pr8-15	Pr8	ESI+	330	Pr35-1	Pr35	ESI+	116
Pr8-16	Pr8	ESI+	293				

[Tabla 20]

n.º	Ref	Dat		n.º	Ref	Dat	
Ej1	Ej1	ESI+	422	Ej40	Ej9	ESI+	368
Ej2	Ej1	ESI+	383	Ej41	Ej9	ESI+	372
Ej3	Ej1	ESI+	386	Ej42	Ej9	ESI+	372
Ej4	Ej1	ESI+	403	Ej43	Ej9	APCI/ESI+	368
Ej5	Ej1	ESI+	384	Ej44	Ej18	ESI+	397
Ej6	Ej1	ESI+	417	Ej45	Ej18	ESI+	354
Ej7	Ej1	ESI+	422	Ej46	Ej18	ESI+	382
Ej8	Ej1	ESI+	380	Ej47	Ej9	ESI+	397
Ej9	Ej9	ESI+	412	Ej48	Ej18	ESI+	393
Ej10	Ej9	ESI+	383	Ej49	Ej18	ESI+	382
Ej11	Ej9	ESI+	384	Ej50	Ej18	ESI+	372
Ej12	Ej9	ESI+	401	Ej51	Ej18	ESI+	405,407
Ej13	Ej9	ESI+	457	Ej52	Ej18	ESI+	381
Ej14	Ej9	ESI+	389	Ej53	Ej18	ESI+	463
Ej15	Ej9	ESI+	414	Ej54	Ej18	ESI+	371
Ej16	Ej9	ESI+	428	Ej55	Ej18	ESI+	382
Ej17	Ej9	ESI+	445,447	Ej56	Ej18	ESI+	401
Ej18	Ej18	ESI+	417,419	Ej57	Ej18	ESI+	389

ES 2 812 246 T3

Ej19	Ej18	ESI+	424	Ej58	Ej18	ESI+	375
Ej20	Ej18	ESI+	401	Ej59	Ej18	ESI+	385
Ej21	Ej18	ESI+	408	Ej60	Ej18	ESI+	440
Ej22	Ej18	ESI+	423	Ej61	Ej18	ESI+	401
Ej23	Ej18	ESI+	401	Ej62	Ej18	ESI+	386
Ej24	Ej18	ESI+	401	Ej63	Ej18	ESI+	382
Ej25	Ej18	ESI+	422	Ej64	Ej18	APCI/ESI+	401
Ej26	Ej18	ESI+	387	Ej65	Ej18	ESI+	401
Ej27	Ej18	ESI+	403	Ej66	Ej18	ESI+	397
Ej28	Ej18	ESI+	439	Ej67	Ej18	ESI+	393
Ej29	Ej18	ESI+	407	Ej68	Ej18	ESI+	393
Ej30	Ej18	ESI+	442	Ej69	Ej69	ESI+	368
Ej31	Ej18	ESI+	451	Ej70	Ej69	ESI+	368
Ej32	Ej32	ESI+	417,419	Ej71	Ej69	ESI+	368
Ej33	Ej33	APCI/ESI+	417	Ej72	Ej69	ESI+	382
Ej34	Ej1	ESI+	417,419	Ej73	Ej69	ESI+	382
Ej35	Ej1	ESI+	383	Ej74	Ej69	ESI+	382
Ej36	Ej1	ESI+	384	Ej75	Ej69	ESI+	405,407
Ej37	Ej1	ESI+	384	Ej76	Ej69	ESI+	405,407
Ej38	Ej1	ESI+	398	Ej77	Ej69	ESI+	409
Ej39	Ej1	ESI+	397	Ej78	Ej18	APCI/ESI+	372

[Tabla 21]

n.º	Dat
Ej1	RMN1:1,44-1,61 (2H,m), 1,72-1,83 (1H,m), 1,92-2,05 (1H,m), 2,75-2,91 (4H,m), 3,00-3,10 (2H,m), 3,60-3,76 (4H,m), 4,17-4,24 (1H,m), 4,57-4,65 (1H,m), 6,63 (1H,s), 6,82 (1H,s), 7,74 (1H,dd,J=9,0,4,8Hz), 8,39 (1H,d,J=8,7Hz), 9,02 (1H,dd,J=4,7,1,4Hz), 11,5 (1H,s), 13,1 (1H,s a)
Ej7	RMN1:1,46-1,59 (2H,m), 1,72-1,81 (1H,m), 1,95-2,04 (1H,m), 2,78-2,90 (4H,m), 3,03-3,10 (2H,m), 3,61-3,75 (4H,m), 4,17-4,24 (1H,m), 4,58-4,64 (1H,m), 6,63 (1,6H,s), 6,82 (1H,s), 7,74 (1H,dd,J=9,0,4,8Hz), 8,39 (1H,d,J=9,0Hz), 9,02 (1H,dd,J=4,7,1,5Hz), 11,5 (1H,s),13,1 (1,6H,s a)
Ej9	RMN1:1,19 (12H,s), 2,78-2,86 (2H,m), 3,11 (2H,s a), 3,44 (4H,s), 3,63-3,68 (2H,m), 3,68-3,74 (2H,m), 6,83 (1H,s a), 8,41-8,47 (2H,m), 9,41 (1H,s),11,29 (1H,s)
Ej12	RMN1:1,15 (6H,d,J=6,2Hz), 2,35 (2H,dd,J=12,6,10,7Hz), 2,76-2,86 (2H,m), 3,00-3,09 (2H,m), 3,54-3,73 (6H,m), 4,11-4,20 (2H,m), 6,69 (1H,s a), 7,74-7,83 (1H,m), 8,15-8,24 (1H,m), 8,33-8,38 (1H,m), 11,01 (1H,s a)
Ej18	RMN1:1,15 (6H,d,J=6,4Hz), 2,39-2,54 (2H,m), 2,78-2,85 (2H,m), 3,08-3,19 (2H,m), 3,55-3,68 (4H,m), 3,68-3,74 (2H,m), 4,19 (2H,d,J=11,9Hz), 6,87 (1H,s a), 7,97 (1H,dd,J=8,9,2,7Hz), 8,20 (1H,d,J=8,9Hz), 8,41 (1H,d,J=2,5Hz), 11,17 (1H,s a)
Ej37	RMN1:1,17 (3H,d,J=6,2Hz), 1,61-1,72 (1H,m), 1,85-2,08 (3H,m), 2,75-2,86 (2H,m), 2,96-3,08 (2H,m), 3,22-3,34 (1H,m), 3,42-3,53 (1H,m), 3,56-3,76 (4H,m), 4,00 (3H,s), 4,06-4,18 (1H,m), 6,30 (1H,s), 7,29(1H,d,J=9,6Hz), 8,28(1H,d,J=9,4Hz), 11,3 (1H,s)
Ej40	RMN1:1,19 (3H,d,J=6,2Hz), 1,71-1,82 (1H,m), 1,96-2,21 (3H,m), 2,46 (3H,s), 2,79-2,89 (2H,m), 3,16-3,96 (8H,m), 4,40 (1H,s a), 7,06 (1H,s a), 8,37 (1H,s), 9,24 (1H,s), 11,51 (1H,s a)
Ej55	RMN1:1,19 (3H,d,J=6,2Hz), 1,70-1,82 (1H,m), 1,95-2,20 (3H,m), 2,45 (3H,s), 2,48 (3H,s), 2,79-2,88 (2H,m), 3,60-3,69 (2H,m), 3,69-3,80 (2H,m), 3,81-4,14 (4H,m), 4,39 (1H,s a), 7,01 (1H,s a), 9,10 (1H,s), 11,35 (1H,s a)
Ej70	RMN1:1,13-1,21 (3H,m),1,40-1,54 (1H,m), 1,54-1,82 (5H,m), 2,86 (2H,s a), 3,28 (2H,s a), 3,60-3,70 (2H,m), 3,70-3,78 (2H,m), 4,12 (1H,s a), 7,13 (1H,s a), 8,41-8,51 (2H,m), 9,41 (1H,s a), 11,45 (1H,s a)

[Tabla 22]

n.º	Dat
Ej76	RMN1:1,48-1,64 (1H,m), 1,70-2,01 (3H,m), 2,73-2,87 (2H,m), 3,03-3,20 (2H,m), 3,35-3,47 (1H,m), 3,52-3,81 (6H,m), 3,90 (1H,s a), 4,70-4,89 (1H,m), 6,93 (1H,s a), 7,25-7,35 (3H,m), 7,55-7,62 (2H,m), 7,97 (1H,dd,J=8,8,2,6Hz), 8,20 (1H,d,J=8,7Hz), 8,42 (1H,d,J=2,5Hz), 11,21 (1H,s)
Ej78	RMN1:1,65-1,81 (2H,m), 1,85-2,04 (2H,m), 2,79-2,91 (2H,m), 3,07-3,21 (2H,m), 3,26-4,10 (8H,m), 4,79-5,02 (1H,m), 6,99 (1H,s), 7,77 (1H,dd,J=9,0,4,7Hz), 8,40 (1H,d,J=9,1Hz), 9,04 (1H,d,J=4,7Hz), 11,64 (1H,s)

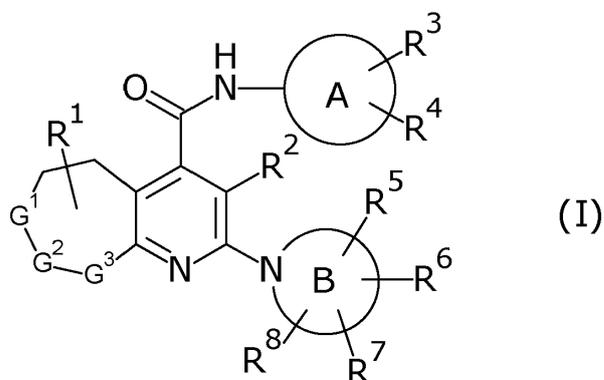
**Aplicabilidad industrial**

- 5 Un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo tiene una actividad moduladora alostérica positiva (actividad PAM) sobre un receptor de acetilcolina nicotínico  $\alpha 7$  (receptor de nACh  $\alpha 7$ ), y puede esperarse como un agente para prevenir o tratar la demencia, el deterioro cognitivo, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, el DCAE, los síntomas negativos de la esquizofrenia, las enfermedades inflamatorias o el dolor.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I) o sal del mismo:

5 [Form. quím. 26]



(en la fórmula,

10 R<sup>1</sup> es H o alquilo inferior,

R<sup>2</sup> es H o CN,

uno cualquiera de G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup> y G<sup>3</sup> es O, y los otros dos de G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup> y G<sup>3</sup> son CH<sub>2</sub>,

15

el anillo A es arilo o heteroarilo que contiene nitrógeno,

el anillo B es amino cíclico,

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

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son iguales o diferentes entre sí, y son H, halógeno, alquilo inferior, halo-alquilo inferior, -O-alquilo inferior, o CN, o

25 en el caso en el que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se unen al mismo átomo de carbono, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden formar cicloalcano o éter cíclico junto con el átomo de carbono, y pueden formar un anillo espiro junto con el anillo B, o

el anillo B puede formar 6,7-dihidro[1,3]oxazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-ilo junto con R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>.

30

2. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1, en el que

R<sup>1</sup> es H,

35 R<sup>2</sup> es H,

G<sup>1</sup> es O,

G<sup>2</sup> y G<sup>3</sup> son CH<sub>2</sub>,

40

el anillo A es fenilo o heteroarilo que contiene nitrógeno,

el anillo B es amino cíclico de 5 ó 6 miembros, y

45 R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son iguales o diferentes entre sí, y son H, halógeno, alquilo inferior, halo-alquilo inferior, -O-alquilo inferior o CN.

3. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 2, en el que

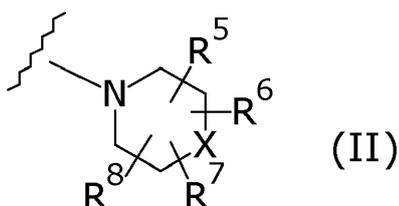
50 el anillo A es heteroarilo monocíclico que contiene nitrógeno,

R<sup>3</sup> es H o alquilo inferior, y

R<sup>4</sup> es H, halógeno, alquilo inferior, -alqueno inferior-OH, halo-alquilo inferior, -O-alquilo inferior, -O-halo-alquilo inferior, cicloalquilo, CN, OH, -N(alquilo inferior)<sub>2</sub> o -C(=O)NH<sub>2</sub>.

- 5 4. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 2 ó 3, en el que el anillo B y R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son la fórmula (II):

[Fórm. quím. 27]



10

X es CH<sub>2</sub>, O o un enlace,

en el caso en el que X es CH<sub>2</sub>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden sustituirse con X, y

15

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son iguales o diferentes entre sí, y son H, halógeno, alquilo inferior o halo-alquilo inferior.

5. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 4, en el que

20

X es CH<sub>2</sub> u O.

6. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 4, en el que

25

X es un enlace.

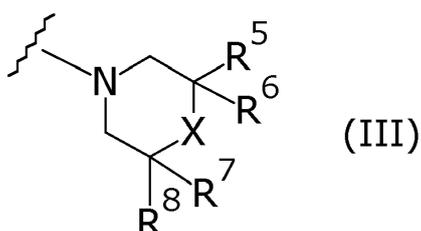
7. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 5, en el que

30

el anillo A es heteroarilo de 6 miembros que contiene nitrógeno que tiene uno o dos átomos de nitrógeno como átomos de anillo,

el anillo B, y R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son la fórmula (III):

[Fórm. quím. 28]



35

R<sup>5</sup> es halógeno o alquilo inferior,

R<sup>6</sup> es H,

40

R<sup>7</sup> es H, y

R<sup>8</sup> es H o alquilo inferior.

- 45 8. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 7, en el que

el anillo A es piridilo,

X es CH<sub>2</sub>,

50

R<sup>5</sup> es halógeno y

R<sup>8</sup> es H.

9. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 7, en el que el anillo A es piridilo,

X es O,

R<sup>5</sup> es alquilo inferior, y

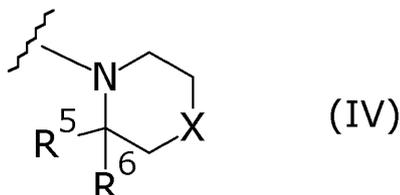
R<sup>8</sup> es alquilo inferior.

10. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 6, en el que

el anillo A es heteroarilo de 6 miembros que contiene nitrógeno que tiene dos átomos de nitrógeno como átomos de anillo,

el anillo B, y R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son la fórmula (IV):

[Fórm. quím. 29]



R<sup>5</sup> es halógeno o alquilo inferior,

R<sup>6</sup> es H,

R<sup>7</sup> es H, y

R<sup>8</sup> es H.

11. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

o una sal de los mismos.

12. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 11, que es N-(5-cloropiridin-2-il)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida o una sal del mismo.

13. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 11, que es N-(6-metoxipiridazin-3-il)-2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida o una sal del mismo.
- 5 14. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 11, que es N-(5-cloropiridin-2-il)-2-[(3S)-3-fluoropiperidin-1-il]-5,6,8,9-tetrahidrooxepino[4,5-b]piridina-4-carboxamida o una sal del mismo.
15. Composición farmacéutica que comprende el compuesto o la sal del mismo según la reivindicación 1, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 16. Compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1, para su uso en la prevención o el tratamiento de demencia, deterioro cognitivo, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, DCAE, síntomas negativos de la esquizofrenia, enfermedades inflamatorias o dolor.