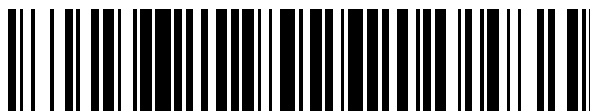


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 162**

51 Int. Cl.:
C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06807563 .9**
96 Fecha de presentación: **26.10.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1948667**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.07.2008**

54 Título: **Derivados de tiazolo[4,5-c]piridina como antagonistas de receptor MGLU5**

30 Prioridad:
08.11.2005 EP 05110461

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.06.2012

73 Titular/es:
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
GRENZACHERSTRASSE 124
4070 BASEL, CH

72 Inventor/es:
JAESCHKE, Georg;
KOLCZEWSKI, Sabine;
PORTER, Richard H.P.;
SCHNIDER, Patrick y
VIEIRA, Eric

74 Agente/Representante:
Isern Jara, Jorge

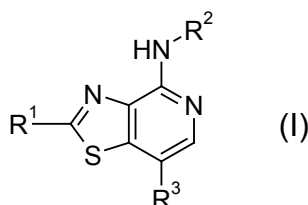
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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).

ES 2 382 162 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de tiazolo[4,5-c]piridina como antagonistas de receptor MGLU5

5 Esta invención se refiere a derivados heterocíclicos de la fórmula general I



en la que

R¹ es hidrógeno, halógeno, ciano, alcoxi inferior, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno o es cicloalquilo, $-(CH_2)_n-O$ -alquilo inferior, $-C(O)R'$ en el que R' es alquilo inferior, alcoxi inferior o NR₂;

10 R² es arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones;

R³ es hidrógeno, OR, NR₂, alquilo inferior, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, C(O)NR₂, alquilo inferior sustituido por halógeno, o $-C(O)R'$ en el que R' es alquilo inferior, alcoxi inferior o NR₂;

15 en los que los restos arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones de R² y R³ pueden estar sin sustituir o sustituidos por halógeno, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, S(O)₂-alquilo, S(O)-alquilo, $-C(O)R'$ en el que R' es alquilo inferior, alcoxi inferior o NR₂;

R es hidrógeno o alquilo inferior;

n es el número 0, 1 ó 2;

y a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 Ahora se ha encontrado de modo sorprendente que los compuestos de la fórmula general I son antagonistas de receptor metabotrópico de glutamato. Los compuestos de la fórmula I se distinguen por sus propiedades terapéuticamente valiosas. Pueden utilizarse para el tratamiento o la prevención de trastornos mediados por receptores mGluR5.

25 Tales trastornos son trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, en particular el dolor agudo o crónico, la incontinencia urinaria, el trastornos del reflujo gastrointestinal, la lesión o el fallo hepático inducido por fármacos o por enfermedad, la obesidad o el X frágil o el autismo, los procesos degenerativos traumáticos y crónicos del sistema nervioso, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, la demencia senil, la enfermedad de Parkinson, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica y la esclerosis múltiple, los trastornos psiquiátricos, por ejemplo la esquizofrenia y la ansiedad, la depresión y la dependencia de los fármacos.

30 En el sistema nervioso central (SNC) tiene lugar la transmisión de estímulos por interacción de un neurotransmisor, que es enviado por una neurona, con un neurorreceptor.

35 El glutamato es el neurotransmisor excitante principal del cerebro, que desempeña un papel único en una gran variedad de funciones del sistema nervioso central (SNC). Los receptores de estímulos dependientes del glutamato se dividen en dos grupos principales. El primer grupo principal, a saber los receptores ionotrópicos, forma canales iónicos controlados por ligandos. Los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR) forman el segundo grupo principal y, además, pertenecen a la familia de los receptores fijados sobre proteína G.

40 Actualmente se conocen ocho miembros diferentes de estos mGluR y además algunos de ellos tienen subtipos. Con arreglo a su homología de secuencia, a los mecanismos de transducción de señales y a la selectividad de agonistas, estos ocho receptores pueden subdividirse en tres subgrupos: el mGluR1 y el mGluR5 pertenecen al grupo I, el mGluR2 y el mGluR3 pertenecen al grupo II y el mGluR4, el mGluR6, el mGluR7 y el mGluR8 pertenecen al grupo III.

45 Los ligandos de receptores metabotrópicos de glutamato que pertenecen al primer grupo pueden utilizarse para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, por ejemplo la psicosis, la epilepsia, la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, los trastornos cognitivos y déficits de memoria, así como el dolor agudo y crónico.

50 Otras indicaciones que pueden tratarse al respecto son la función cerebral restringida, provocada por operaciones de "bypass" o trasplantes, riego sanguíneo pobre del cerebro, lesiones de la columna vertebral, lesiones craneales, hipoxia causada por el embarazo, paro cardíaco e hipoglucemia. Otras indicaciones tratables son la isquemia, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la demencia provocada por el SIDA, las lesiones oculares, la retinopatía, el parkinsonismo idiopático o el parkinsonismo provocado por medicamentos así como los estados patológicos que conducen a funciones de deficiencia de glutamato, p.ej. espasmos musculares,

convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, adicción a la nicotina, adicción a productos opiáceos, ansiedad, vómitos, discinesia, trastorno del reflujo gastrointestinal y depresiones.

Los trastornos mediados total o parcialmente por el mGluR5 son por ejemplo los procesos degenerativos agudos, traumáticos o crónicos del sistema nervioso, por ejemplo La enfermedad de Alzheimer, la demencia senil, la enfermedad de Parkinson, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica y la esclerosis múltiple, las enfermedades psiquiátricas, por ejemplo la esquizofrenia y la ansiedad, la depresión, el dolor y la dependencia de las drogas (Expert Opin. Ther. Patents 12, (12), (2002), 1845-1852).

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I, al uso de los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de trastornos mediados por el receptor mGluR5, que son los trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, en particular el dolor agudo o crónico, la incontinencia urinaria, el trastorno del reflujo gastrointestinal, la lesión o el fallo hepático inducidos por fármacos o por enfermedades, la obesidad o el X frágil o autismo, los procesos degenerativos agudos, traumáticos o crónicos del sistema nervioso, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, la demencia senil, la enfermedad de Parkinson, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica y la esclerosis múltiple, las enfermedades psiquiátricas, por ejemplo la esquizofrenia y la ansiedad, la depresión y la dependencia de fármacos. La invención se refiere además a medicamentos que contienen uno o varios compuestos de la fórmula I y a procesos para la obtención de tales compuestos.

Las siguientes definiciones de términos generales, empleados en la presente descripción, se aplican con independencia de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación con otros.

El término "alquilo inferior", empleado en la presente descripción, indica restos hidrocarburos de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, con preferencia de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo el metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, i-butilo, t-butilo, y similares.

El término "alcoxi inferior" indica un resto alquilo inferior en el sentido de la definición anterior que está unido mediante un átomo de oxígeno. Los ejemplos de restos "alcoxi inferior" incluyen al metoxi, etoxi, isopropoxi y similares.

El término "halógeno" indica flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "alquilo inferior sustituido por halógeno" indica un resto alquilo inferior, ya definido antes, en el que uno o varios átomos de hidrógeno se han sustituido por átomos de halógeno. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo o n-hexilo sustituidos por uno o varios átomos de Cl, F, Br o I así como aquellos grupos ilustrados específicamente en los ejemplos siguientes. Los grupos preferidos son los grupos difluor- y trifluor-metilo o -etilo.

El término "arilo" indica un grupo carbocíclico aromático que contiene un anillo individual o uno o varios anillos fusionados, de los que por lo menos uno es de naturaleza aromática. El grupo arilo preferido es el fenilo.

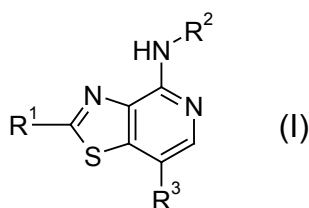
El término "heteroarilo de 5 ó 6 eslabones" significa un anillo aromático que contiene uno o varios heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Son preferidos los restos heteroarilo, cuyo heteroátomo es un átomo de nitrógeno. Son ejemplos de tales grupos heteroarilo el piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, isoxazolilo o tiazolilo.

El término "heterocicloalquilo" indica un anillo saturado no aromático que contiene uno o varios heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, los demás átomos del anillo son átomos de carbono. Son preferidos los restos heterocicloalquilo, que tienen 5 ó 6 eslabones en el anillo. Son ejemplos de tales grupos el morfolinilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo o piperidilo.

El término "cicloalquilo" indica un grupo carbocíclico saturado que contiene de 3 a 12, con preferencia de 3 a 6 átomos de carbono.

El término "sal de adición farmacéuticamente aceptable" indica cualquier sal derivada de un ácido o de una base, inorgánicos u orgánicos. Tales sales incluyen: las sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico; o las formadas con ácidos orgánicos, tales como el ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido alcanforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico o ácido trimetilacético.

Son preferidos los compuestos de la fórmula I



en la que:

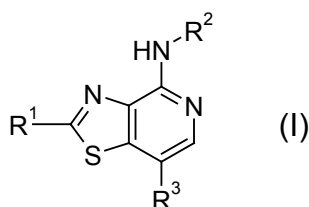
R¹ es alquilo inferior;

R² es fenilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazolilo, dichos anillos están sin sustituir o sustituidos por halógeno o alquilo inferior;

R³ es hidrógeno, fenilo, piridinilo, pirimidinilo o isoxazolilo, que pueden estar sin sustituir o sustituidos por halógeno o -SO₂-alquilo inferior;

así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Son preferidos los compuestos de la fórmula I,



en la que:

R¹ es alquilo inferior;

R² es fenilo, tiazolilo, piridinilo o pirazolilo, dichos anillos están sin sustituir o sustituidos por halógeno o alquilo inferior;

R³ es hidrógeno, piridinilo;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Son preferidos en especial los compuestos de la fórmula I, en la que R¹ es metilo.

Son también compuestos preferidos de la fórmula I aquellos, en los que R³ es hidrógeno y R² es fenilo, sustituido por halógeno, por ejemplo el compuesto siguiente: la (3-cloro-fenil)-(2-metil-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il)-amina.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que R³ es piridin-3-ilo y R² es tiazolilo sustituido por metilo, por ejemplo los compuestos siguientes:

(2-metil-7-piridin-3-il-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il)-(2-metil-tiazol-4-il)-amina o

(2-metil-7-piridin-3-il-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il)-(4-metil-tiazol-2-il)-amina.

Son preferidos también los compuestos de la fórmula I, en la que R³ es piridin-3-ilo y R² es piridinilo sustituido por halógeno, por ejemplo el compuesto siguiente:

(5-fluor-piridin-2-il)-(2-metil-7-piridin-3-il-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il)-amina.

Son además compuestos preferidos de la fórmula I aquellos, en los que R³ es piridin-3-ilo y R² es pirazol-3-ilo sustituido por metilo, por ejemplo el compuesto siguiente:

(1-metil-1H-pirazol-3-il)-(2-metil-7-piridin-3-il-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il)-amina.

Otros compuestos preferidos de la fórmula I son también aquellos, en los que R³ es fenilo sustituido por halógeno o por -S(O)₂-alquilo inferior y R² es tiazolilo sustituido por metilo o es pirimidinilo sustituido por metilo, por ejemplo los compuestos siguientes:

[7-(3,5-difluor-fenil)-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-(2-metil-tiazol-4-il)-amina;

[7-(3-metanosulfonil-fenil)-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina;

[7-(3-metanosulfonil-fenil)-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-(2-metil-pirimidin-4-il)-amina;

[7-(3-metanosulfonil-fenil)-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-(2-metil-tiazol-4-il)-amina; y

[7-(3,5-difluor-fenil)-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina.

Son también compuestos preferidos de la fórmula I aquellos, en los que R³ es piridin-3-ilo sustituido por halógeno o alquilo inferior y R² es tiazolilo sustituido por metilo, piridinilo sustituido por metilo o pirimidinilo sustituido por metilo, por ejemplo los compuestos siguientes:

[7-(5-fluor-piridin-3-il)-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina;

[7-(5-fluor-piridin-3-il)-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-(2-metil-pirimidin-4-il)-amina;

[7-(5-fluor-piridin-3-il)-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-(2-metil-tiazol-4-il)-amina;

[7-(5-fluor-piridin-3-il)-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-(5-metil-piridin-2-il)-amina; y
[2-metil-7-(5-metil-piridin-3-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-(2-metil-tiazol-4-il)-amina.

Son también compuestos preferidos de la fórmula I aquellos, en los que R^3 es pirimidinilo y R^2 es tiazolilo sustituido por metilo, piridinilo sustituido por metilo o pirimidinilo sustituido por metilo, por ejemplo los compuestos siguientes:

(2-metil-7-pirimidin-5-il-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il)-(4-metil-tiazol-2-il)-amina
(2-metil-pirimidin-4-il)-(2-metil-7-pirimidin-5-il-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il)-amina;
(2-metil-piridin-4-il)-(2-metil-7-pirimidin-5-il-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il)-amina; y
(2-metil-7-pirimidin-5-il-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il)-(2-metil-tiazol-4-il)-amina.

Son también compuestos preferidos de la fórmula I aquellos, en los que R^3 es piridin-4-ilo sustituido por halógeno o alquilo inferior y R^2 es tiazolilo sustituido por metilo o piridinilo sustituido por metilo, por ejemplo los compuestos siguientes:

[7-(2-cloro-piridin-4-il)-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-(2-metil-piridin-4-il)-amina;
[7-(2-cloro-piridin-4-il)-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-(2-metil-tiazol-4-il)-amina; y
[2-metil-7-(2-metil-piridin-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-(2-metil-tiazol-4-il)-amina.

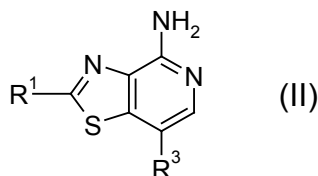
Son también compuestos preferidos de la fórmula I aquellos, en los que R^3 es oxazolilo sustituido por alquilo inferior y R^2 es tiazolilo sustituido por metilo, por ejemplo el compuesto siguiente:

[7-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-(2-metil-tiazol-4-il)-amina.

Los compuestos de la fórmula I de la invención pueden obtenerse con arreglo a varios procedimientos.

En una forma de ejecución, el proceso de la invención abarca las variantes siguientes:

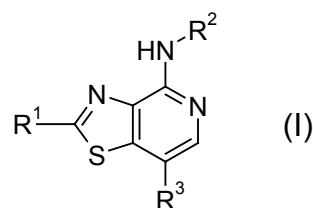
a) hacer reaccionar compuesto de la fórmula II:



con un compuesto de la fórmula

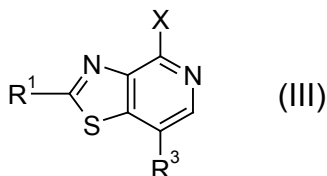


para obtener un compuesto de la fórmula I:



en la que X es cloro, bromo o yodo, con preferencia bromo y R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados definidos anteriormente, y si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, o

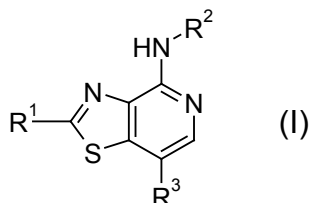
b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula III:



con un compuesto de la fórmula



para obtener un compuesto de la fórmula I

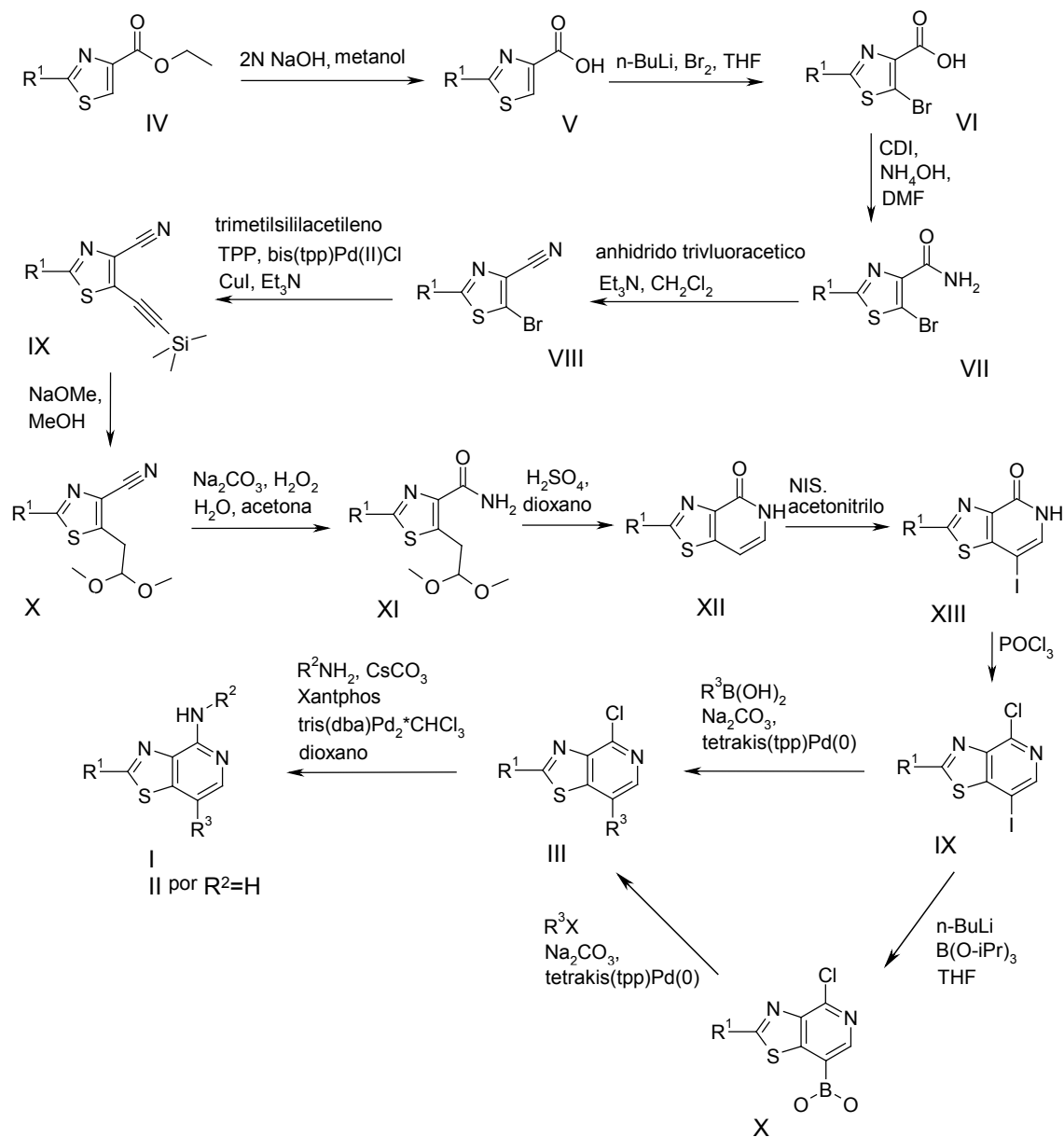


en la que R¹, R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente y X es cloro, bromo o yodo, con preferencia cloro, y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Con arreglo al paso a) puede obtenerse el compuesto deseado de la fórmula I del modo siguiente: se disuelven un compuesto de la fórmula II y un compuesto de la fórmula R²Br en dioxano seco. Se les añaden el 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, el carbonato de cesio y un complejo de tri(dibencilidenoacetona)dipaladio-cloroformo y se agita la mezcla reaccionante a 130°C durante 20 h para obtener un compuesto de la fórmula I.

Los diversos procesos de la invención se describen con mayor detalle en los siguientes esquemas 1 y 2 y en los ejemplos 1 – 23. Todos los materiales de partida (p.ej. el compuesto IV) son compuestos conocidos, que pueden obtenerse con arreglo a métodos conocidos partiendo de productos comerciales, o bien son productos comerciales de por sí.

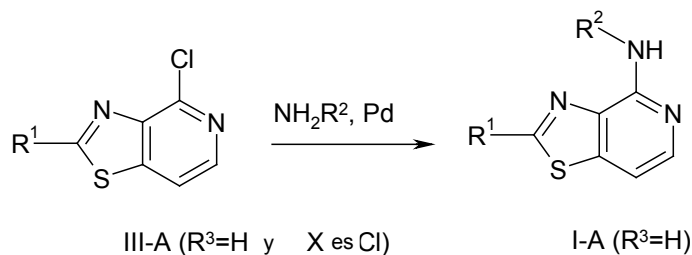
Esquema 1



en el que los sustituyentes R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados definidos anteriormente y R^3 es distinto de hidrógeno.

5

Esquema 2



en el que los sustituyentes R^1 y R^2 tienen los significados definidos anteriormente.

- 10 Los compuestos de la fórmula III-A (compuestos de la fórmula III, en la que R^3 es H y X es Cl) pueden obtenerse con arreglo al método descrito en el esquema 1 o con arreglo al documento WO 2002/044189 partiendo de productos comerciales. Para ello se disuelven un compuesto de la fórmula III-A y un compuesto de la fórmula NH_2R^2 en

dioxano seco. Se les añaden el 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, el carbonato de cesio y un complejo de tri(dibencilidenoacetona)dipaladio-cloroformo y se agita la mezcla reaccionante con irradiación de microondas a 150°C durante 50 minutos. Después se concentra la mezcla reaccionante por evaporación y se purifica por métodos convencionales.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse fácilmente con arreglo a métodos de por sí conocidos y tomando en consideración la naturaleza del compuesto que se quiere convertir en una sal. Los ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares son idóneos para la formación de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos de la fórmula I. Los compuestos que contienen metales alcalinos o metales alcalinotérreos, por ejemplo sodio, potasio, calcio, magnesio y similares, aminos básicos o aminoácidos básicos son idóneos para la formación de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos ácidos.

Tal como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables son antagonistas de receptores metabotrópicos de glutamato y pueden utilizarse para el tratamiento o prevención de trastornos mediados por el receptor mGluR5, por ejemplo el dolor agudo o crónico, la incontinencia urinaria, la lesión o el fallo hepático inducido por fármacos o por enfermedad, la obesidad o el X frágil o el autismo, los procesos degenerativos traumáticos y crónicos del sistema nervioso, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, la demencia senil, la enfermedad de Parkinson, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica y la esclerosis múltiple, los trastornos psiquiátricos, por ejemplo la esquizofrenia y la ansiedad, la depresión y la dependencia de los fármacos, tal como se describe en las referencias, por ejemplo en: *European Journal of Pharmacology* **497**(1), 25-27, 2004; *Journal of Hepatology* **38**(2), 179-187, 2003; y *Hepatology (Philadelphia)* **31**(3), 649-655, 2000.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables son especialmente útiles como analgésicos. Los tipos de dolor tratables incluyen el dolor inflamatorio, por ejemplo la artritis y la enfermedad reumatoide, la vasculitis, el dolor neuropático, por ejemplo la neuralgia de trigémino o de herpes, el dolor de la neuropatía diabética, la causalgia, la hiperalgesia, el dolor crónico grave, el dolor post-operativo y el dolor asociado con varios estados patológicos, por ejemplo el cáncer, la angina de pecho, el cólico renal o biliar, la menstruación, la migraña y la gota.

La actividad farmacológica de los compuestos se ensaya mediante el método siguiente.

Para los ensayos de fijación se transfecta de modo transitorio el cDNA que codifica el receptor mGlu 5a humano a células EBNA según procedimiento de Schlaeger y Christensen [*Cytotechnology* **15**, 1-13, 1998]. Se almacenan los homogeneizados de membrana celular a -80°C hasta el día del ensayo, en el que se descongelan, se resuspenden y se politronizan en tampón de fijación 15 mM Tris-HCl, 120 mM NaCl, 100 mM KCl, 25 mM CaCl₂, 25 mM MgCl₂ de pH 7,4 hasta una concentración final de ensayo de 20 µg de proteína/hoyo.

Se determinan las isotermas de saturación por adición de dos concentraciones de MPEP[H³] (0,04-100 nM) a estas membranas (en un volumen total de 200 µl) a 4°C durante 1 h. Se realizan ensayos de competencia con una concentración fija de MPEP[H³] (2 nM) y se determinan los valores de IC₅₀ de los compuestos ensayados empleando 11 concentraciones (0,3-10.000 nM). Las incubaciones se llevan a cabo a 4°C durante 1 h.

Al término de la incubación se filtran las membranas en un unifiltro (microplaca blanca de 96 hoyos con filtro GF/C fijado, preincubado durante 1 h en tampón de lavado de 0,1% PEI, Packard BioScience, Meriden, CT) con un recolector del tipo Filtermate 96 (Packard BioScience) y se lavan 3 veces con un tampón frío 50 mM Tris-HCl, pH 7,4. Se mide la fijación inespecífica en presencia de 10 µM de MPEP. Se recuenta la radiactividad del filtro (3 min) mediante un contador de centelleo para microplacas del tipo Packard Top-count con corrección de atenuación después de la adición de 45 µl de Microscint 40 (Canberra Packard S.A., Zürich, Suiza) y agitando durante 20 min.

Para los ensayos funcionales se realizan mediciones de [Ca²⁺]_i del modo descrito previamente por Porter y col. [*Br. J. Pharmacol.* **128**, 13-20, 1999] en receptores recombinantes humanos mGlu 5a en células HEK-293. Las células se cargan con colorante empleando el Fluo 4-AM (suministrado por FLUKA, concentración final: 0,2 µM). Las mediciones de [Ca²⁺]_i se realizan mediante un lector de placas fluorimétrico por la imagen (FLIPR, Molecular Devices Corporación, La Jolla, CA, USA). La evaluación de antagonistas se realiza después de 5 min de preincubación con los compuestos de ensayo, por adición de una cantidad submáxima de agonista.

Las curvas de inhibición (antagonistas) se ajustan con arreglo a una ecuación lógica de cuatro parámetros, que da la IC₅₀ y el coeficiente de Hill empleando un programa informático (Xcel fit) de ajuste de curvas iterativo no lineal.

Para los ensayos de fijación se dan los valores K_i de los compuestos ensayados. El valor K_i se define mediante la fórmula siguiente:

$$K_i = IC_{50} / [1 + L / K_d]$$

en la que los valores IC_{50} son aquellas concentraciones de los compuestos ensayados que provocan una inhibición del 50 % del radioligando competidor (MPEP[H^3]). L es la concentración de radioligando empleada en el ensayo de fijación y el valor K_d de radioligando se determina empíricamente para cada lote de membranas que se prepara.

- 5 Los compuestos de la presente invención son antagonistas de receptor mGluR 5a. Las actividades de los compuestos de la fórmula I se determinan en el ensayo recién descrito y se sitúan en un intervalo de $K_i < 400$ nM.

Ejemplo	K_i (nM)	Ejemplo	K_i (nM)
1	26	9	61
2	37	14	45
3	42	17	128
4	40	19	29
5	167	20	87

- 10 Los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparados farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios o por vía parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

- 15 Los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden procesarse junto con excipientes orgánicos o inorgánicos, farmacéuticamente inertes, para la fabricación de preparados farmacéuticos. Como excipientes de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden utilizarse la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales y similares. Para las cápsulas de gelatina blanda son excipientes idóneos, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos y similares; en función de la naturaleza del principio activo es posible habitualmente prescindir del uso de excipientes en las cápsulas de gelatina blanda. Los excipientes idóneos para la fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la sucrosa, el azúcar invertido, la glucosa y similares. Para las soluciones inyectables acuosas de las sales solubles en agua de los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse adyuvantes, por ejemplo alcoholes, polioles, glicerina, aceites vegetales y similares, pero por lo general no son necesarios. Los excipientes necesarios para supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos y líquidos y similares.

- 25 Los preparados farmacéuticos pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes y antioxidantes. Pueden contener además otros principios activos terapéuticamente valiosos.

- 35 Tal como se ha mencionado antes, los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula I o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y un excipiente terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, así como un proceso de fabricación de tales medicamentos que consiste en incorporar uno o varios compuestos de la fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, uno o varios principios activos terapéuticamente valiosos adicionales a una forma de dosificación galénica junto con uno o varios excipientes terapéuticamente inertes.

- 40 La dosis puede variar dentro de amplios límites y, obviamente, se adaptará a las peculiaridades individuales de cada caso particular. En general, una dosis efectiva para la administración oral o parenteral se sitúa entre 0,01 y 20 mg/kg/día, siendo preferida una dosis de 0,1-10 mg/kg/día para todas las indicaciones descritas. La dosis diaria para un adulto humano de 70 kg de peso se situará por tanto entre 0,7 y 1400 mg por día, con preferencia entre 7 y 700 mg por día.

- 45 Los siguientes ejemplos se facilitan para ilustrar la invención con mayor detalle.

Ejemplo 1

(3-cloro-fenil)-(2-metil-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il)-amina

- 50 Se disuelven la 4-cloro-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridina (100 mg, 0,54 mmoles) (ejemplo A) y la 3-cloroanilina (90 mg, 0,70 mmoles) en 3 ml de dioxano seco. Se les añaden el 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (63 mg, 0,1 mmoles), el carbonato de cesio (350 mg, 1,08 mmoles) y un complejo de tri(dibencilidenoacetona)dipaladio-cloroformo (56 mg, 0,05 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 120°C durante 16 h. Después se concentra la mezcla reaccionante y se purifica por cromatografía flash a través de gel de sílice (heptano / acetato de etilo,

gradiente de 90:10 a 30:70). Se obtiene el producto deseado en forma de sólido amarillo (20 mg, 13%), EM m/e = 276,3 (M+H⁺).

Ejemplo 2

(2-metil-7-piridin-3-il-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il)-(2-metil-tiazol-4-il)-amina

Paso 1: 4-cloro-2-metil-7-piridin-3-il-tiazolo[4,5-c]piridina

Se disuelve el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (52 mg, 0,05 mmoles) en 8 ml de tolueno. Se les añaden la 4-cloro-7-yodo-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridina (280 mg, 0,90 mmoles) (ejemplo B), el ácido 3-piridinaborónico (133 mg, 1,08 mmoles), una solución 2M de carbonato sódico (2,70 ml, 5,4 mmoles) y 2 ml de etanol y se agita la mezcla a 80°C durante 6 h. Se extrae la mezcla reaccionante con agua y dos veces acetato de etilo. Se lavan los extractos orgánicos con agua y salmuera, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (heptano / acetato de etilo, gradiente de 9:1 a 0:100). Se obtiene el compuesto deseado en forma de sólido ligeramente amarillo (100 mg, 42%), EM m/e = 263,1 (M+H⁺).

Paso 2: (2-metil-7-piridin-3-il-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il)-(2-metil-tiazol-4-il)-amina

Se disuelven la 4-cloro-2-metil-7-piridin-3-il-tiazolo[4,5-c]piridina (100 mg, 0,38 mmoles) y el 4-amino-2-metiltiazol (44 mg, 0,38 mmoles) (ejemplo C) en 3 ml de dioxano seco. Se les añaden el 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (44 mg, 0,08 mmoles) y el carbonato de cesio (200 mg, 0,61 mmoles), se somete esta mezcla a vacío y se anula el vacío con gas argón, varias veces, para eliminar el oxígeno de la solución. Se añade un complejo de tris(dibencilidenacetona)dipaladio-cloroformo (38 mg, 0,035 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 100°C durante 1 hora. Después se concentra la mezcla reaccionante y se purifica por cromatografía flash a través de gel de sílice (heptano/acetato de etilo, gradiente de 90:10 a 0:100) y por recristalización en éter de diisopropilo. Se obtiene el producto deseado en forma de sólido amarillo (20 mg, 15%), EM m/e = 354,1 (M+H⁺).

Ejemplo 3

(2-metil-7-piridin-3-il-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il)-(4-metil-tiazol-2-il)-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM m/e = 340,1 (M+H⁺), con arreglo al método general descrito en el ejemplo 2, paso 2, a partir de la 4-cloro-2-metil-7-piridin-3-il-tiazolo[4,5-c]piridina y del 2-amino-4-metiltiazol.

Ejemplo 4

(5-fluor-piridin-2-il)-(2-metil-7-piridin-3-il-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il)-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM m/e = 338,1 (M+H⁺), con arreglo al método general descrito en el ejemplo 2, paso 2, a partir de la 4-cloro-2-metil-7-piridin-3-il-tiazolo[4,5-c]piridina y de la 2-amino-5-fluorpiridina.

Ejemplo 5

(1-metil-1H-pirazol-3-il)-(2-metil-7-piridin-3-il-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il)-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM m/e = 323,3 (M+H⁺), con arreglo al método general descrito en el ejemplo 2, paso 2, a partir de la 4-cloro-2-metil-7-piridin-3-il-tiazolo[4,5-c]piridina y del 3-amino-1-metilpirazol.

Ejemplo 6

[7-(3,5-difluor-fenil)-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-(2-metil-tiazol-4-il)-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM m/e = 375,1 (M+H⁺), con arreglo al método general descrito en el ejemplo 2, paso 1 y paso 2, a partir de la 4-cloro-7-yodo-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridina (ejemplo B), del ácido 3,5-difluorfenilborónico y del 4-amino-2-metiltiazol (ejemplo C).

Ejemplo 7

[7-(5-fluor-piridin-3-il)-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM m/e = 358,2 (M+H⁺), con arreglo al método general descrito en el ejemplo 2, paso 1 y paso 2, a partir de la 4-cloro-7-yodo-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridina (ejemplo B), del ácido 3-fluor-5-piridinaborónico y del 2-amino-4-metiltiazol.

Ejemplo 8

[7-(5-fluor-piridin-3-il)-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-(2-metil-pirimidin-4-il)-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM m/e = 353,2 (M+H⁺), con arreglo al método general descrito en el ejemplo 2, paso 1 y paso 2, a partir de la 4-cloro-7-yodo-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridina (ejemplo B), del ácido 3-fluor-5-piridinaborónico y de la 4-amino-2-metilpirimidina.

Ejemplo 9

(2-metil-7-pirimidin-5-il-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il)-(4-metil-tiazol-2-il)-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM m/e = 341,1 (M+H⁺), con arreglo al método general descrito en el ejemplo 2, paso 1 y paso 2, a partir de la 4-cloro-7-yodo-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridina (ejemplo B), del ácido 5-pirimidinaborónico y del 2-amino-4-metiltiazol.

Ejemplo 10

(2-metil-pirimidin-4-il)-(2-metil-7-pirimidin-5-il-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il)-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM m/e = 336,2 ($M+H^+$), con arreglo al método general descrito en el ejemplo 2, paso 1 y paso 2, a partir de la 4-cloro-7-yodo-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridina (ejemplo B), el ácido 5-pirimidinaborónico y 4-amino-2-metilpirimidina.

Ejemplo 11

(2-metil-piridin-4-il)-(2-metil-7-pirimidin-5-il-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il)-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM m/e = 335,2 ($M+H^+$), con arreglo al método general descrito en el ejemplo 2, paso 1 y paso 2, a partir de la 4-cloro-7-yodo-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridina (ejemplo B), del ácido 5-pirimidinaborónico y de la 2-metil-4-aminopiridina.

Ejemplo 12

(2-metil-7-pirimidin-5-il-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il)-(2-metil-tiazol-4-il)-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM m/e = 341,0 ($M+H^+$), con arreglo al método general descrito en el ejemplo 2, paso 1 y paso 2, a partir de la 4-cloro-7-yodo-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridina (ejemplo B), del ácido 5-pirimidinaborónico y del 4-amino-2-metiltiazol (ejemplo C).

Ejemplo 13

[7-(2-cloro-piridin-4-il)-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-(2-metil-piridin-4-il)-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM m/e = 368,1 ($M+H^+$), con arreglo al método general descrito en el ejemplo 2, paso 1 y paso 2, a partir de la 4-cloro-7-yodo-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridina (ejemplo B), del ácido 2-cloropiridina-4-borónico y de la 2-metil-4-aminopiridina.

Ejemplo 14

[7-(2-cloro-piridin-4-il)-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-(2-metil-tiazol-4-il)-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM m/e = 374,0 ($M+H^+$), con arreglo al método general descrito en el ejemplo 2, paso 1 y paso 2, a partir de la 4-cloro-7-yodo-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridina (ejemplo B), del ácido 2-cloropiridina-4-borónico y del 4-amino-2-metiltiazol (ejemplo C).

Ejemplo 15

[7-(5-fluor-piridin-3-il)-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-(2-metil-tiazol-4-il)-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM m/e = 358,2 ($M+H^+$), con arreglo al método general descrito en el ejemplo 2, paso 1 y paso 2, a partir de la 4-cloro-7-yodo-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridina (ejemplo B), del ácido 3-fluor-5-piridinaborónico y del 4-amino-2-metiltiazol (ejemplo C).

Ejemplo 16

[7-(3-metanosulfonil-fenil)-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM m/e = 417,2 ($M+H^+$), con arreglo al método general descrito en el ejemplo 2, paso 1 y paso 2, a partir de la 4-cloro-7-yodo-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridina (ejemplo B), del ácido (3-metilsulfonilfenil)borónico y del 2-amino-4-metiltiazol.

Ejemplo 17

[7-(3-metanosulfonil-fenil)-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-(2-metil-pirimidin-4-il)-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM m/e = 412,3 ($M+H^+$), con arreglo al método general descrito en el ejemplo 2, paso 1 y paso 2, a partir de la 4-cloro-7-yodo-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridina (ejemplo B), del ácido (3-metilsulfonilfenil)borónico y de la 4-amino-2-metilpirimidina.

Ejemplo 18

[7-(3-metanosulfonil-fenil)-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-(2-metil-tiazol-4-il)-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM m/e = 417,2 ($M+H^+$), con arreglo al método general descrito en el ejemplo 2, paso 1 y paso 2, a partir de la 4-cloro-7-yodo-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridina (ejemplo B), del ácido (3-metilsulfonilfenil)borónico y del 4-amino-2-metiltiazol (ejemplo C).

Ejemplo 19

[7-(3,5-difluor-fenil)-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM m/e = 375,1 ($M+H^+$), con arreglo al método general descrito en el ejemplo 2, paso 1 y paso 2, a partir de la 4-cloro-7-yodo-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridina (ejemplo B), del ácido 3,5-difluorfenilborónico y del 2-amino-4-metiltiazol.

Ejemplo 20

[7-(5-fluor-piridin-3-il)-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-(5-metil-piridin-2-il)-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM m/e = 352,2 ($M+H^+$), con arreglo al método general descrito en el ejemplo 2, paso 1 y paso 2, a partir de la 4-cloro-7-yodo-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridina (ejemplo B), del ácido 3-fluor-5-piridinaborónico y de la 2-amino-5-metilpiridina.

Ejemplo 21

[2-metil-7-(5-metil-piridin-3-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-(2-metil-tiazol-4-il)-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM m/e = 354,3 ($M+H^+$), con arreglo al método general descrito en el ejemplo 2, paso 1 y paso 2, a partir del ácido 4-cloro-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridina-7-borónico (ejemplo D), 3-bromo-5-metilpiridina y 4-amino-2-metiltiazol (ejemplo C).

Ejemplo 22

[2-metil-7-(2-metil-piridin-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-(2-metil-tiazol-4-il)-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM m/e = 354,1 ($M+H^+$), con arreglo al método general descrito en el ejemplo 2, paso 1 y paso 2, a partir del ácido 4-cloro-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridina-7-borónico (ejemplo D), 4-bromo-2-metilpiridina y 4-amino-2-metiltiazol (ejemplo C).

Ejemplo 23

[7-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-(2-metil-tiazol-4-il)-amina

Se obtiene el compuesto epigrafiado, EM m/e = 358,1 ($M+H^+$), con arreglo al método general descrito en el ejemplo 2, paso 1 y paso 2, a partir de la 4-cloro-7-yodo-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridina (ejemplo B), del ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-borónico y del 4-amino-2-metiltiazol (ejemplo C).

Síntesis de compuestos intermediosEjemplo A

4-cloro-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridina

Paso 1: 3-nitro-piridin-4-ol

Se mantiene en ebullición a reflujo a 100°C durante 16 h la 4-metoxi-3-nitropiridina (25,0 g, 162 mmoles) en 220 ml de ácido bromhídrico conc. (del 48%). Se enfría la mezcla reaccionante, se vierte sobre agua-hielo y se neutraliza con 155 ml de NaOH conc. (del 32%). Se agita la suspensión a 5°C durante 10 min. y se filtra. Se lava el sólido con agua y se seca a 50°C y <30 mbar durante 1 hora. Se obtiene el producto deseado en forma de sólido ligeramente amarillo (20,2 g, 89%).

Paso 2: 3-amino-piridin-4-ol

Se suspende el 3-nitro-piridin-4-ol (20,0 g, 143 mmoles) en 1000 ml de metanol y 20 ml de DMF. Se añade paladio al 10 % sobre carbón (2,0 g) y se hidrogena la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Se filtra la suspensión y se evapora el disolvente. Se obtiene el producto deseado en forma de aceite de color rosa (26 g, rendimiento cuantitativo).

Paso 3: N-(4-hidroxi-piridin-3-il)-acetamida

Se suspende el 3-amino-piridin-4-ol (15,0 g, 136 mmoles) en 200 ml de diclorometano y se le añade la N-etildisopropilamina (82 ml, 477 mmoles). Se le añade por goteo a temperatura ambiente una solución de cloruro de acetilo (10,6 ml, 150 mmoles) en 150 ml de diclorometano. Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante 3 h y se concentra a sequedad. Se agita el residuo en metanol y se filtra. Se evapora el disolvente y se obtiene el producto deseado en forma de sólido blanco (7,2 g, 35%), EM m/e = 151,1 ($M+H^+$).

Paso 4: 2-metil-tiazolo[4,5-c]piridina

Se disuelve la N-(4-hidroxi-piridin-3-il)-acetamida (3,0 g, 19,7 mmoles) en 150 ml de piridina y se le añade el pentasulfuro de fósforo (4,4 g, 19,7 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante 2 h y se concentra a sequedad. Se disuelve el residuo en agua y se ajusta el pH a 8 con una solución saturada de bicarbonato sódico. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se secan los extractos orgánicos con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se utiliza el producto en bruto (2,3 g, 78%) sin más purificación para el paso siguiente.

Paso 5: 5-óxido de 2-metil-tiazolo[4,5-c]piridina

Se disuelve la 2-metil-tiazolo[4,5-c]piridina (2,3 g, 15,3 mmoles) en 150 ml de cloroformo y se le añade el ácido 3-cloroperoxibenzoico (4,15 g, 16,8 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentra por evaporación. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice (diclorometano/metanol, gradiente de 100:0 a 90:10). Se obtiene el producto deseado en forma de sólido blanco (2,1 g, 83%), EM m/e = 167,2 ($M+H^+$).

Paso 6: 4-cloro-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridina

Se mantiene en ebullición a reflujo durante 2 h el 5-óxido de 2-metil-tiazolo[4,5-c]piridina (230 mg, 1,38 mmoles) en 4 ml de cloruro de fosforilo. Se concentra la mezcla reaccionante, se extrae con acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato sódico. Se secan los extractos orgánicos con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice (heptano/acetato de etilo, gradiente de 90:10 a 0:100). Se obtiene el producto deseado en forma de sólido ligeramente amarillo (180 mg, 70%), EM m/e = 185,1 ($M+H^+$).

Ejemplo B

4-cloro-7-yodo-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridina

Paso 1: ácido 2-metil-tiazol-4-carboxílico

- 5 Se disuelve el 2-metiltiazol-4-carboxilato de etilo (17,0 g, 99,3 mmoles) en 150 ml de metanol y se le añade NaOH 2N (150 ml, 300 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evapora el metanol y se acidifica el residuo con HCl 2N hasta pH 2. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se secan los extractos orgánicos con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se utiliza el producto en bruto (13,0 g, 91%) sin más purificación para el paso siguiente.

Paso 2: ácido 5-bromo-2-metil-tiazol-4-carboxílico

- 10 Se disuelve el ácido 2-metil-tiazol-4-carboxílico (13,0 g, 90,8 mmoles) en 750 ml de THF y se enfría a -75°C. Se le añade por goteo durante 30 minutos el n-BuLi (1,6M en THF; 120 ml, 190,7 mmoles). Se agita la suspensión roja a -75°C durante 15 min. y a 0°C durante 30 min. Se añade por goteo a -75°C una solución de bromo (5,1 ml, 100 mmoles) en 20 ml de ciclohexano y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Se interrumpe la reacción con 20 ml de agua, se concentra la mezcla reaccionante y se acidifica con HCl 2N a pH2. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se utiliza el producto en bruto (16,4 g, 81%) [EM m/e = 223,0 (M+H+)] sin más purificación para el paso siguiente.

Paso 3: amida del ácido 5-bromo-2-metil-tiazol-4-carboxílico

- 20 Se disuelve el ácido 5-bromo-2-metil-tiazol-4-carboxílico (14,4 g, 64,8 mmoles) en 100 ml de DMF y se le añade la CDI (11,6 g, 71,3 mmoles). Se agita la solución a 60°C durante 2 h, se enfría y se le añade el NH₄OH (150 ml, 973 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche y se extrae dos veces con acetato de etilo y agua. Se lavan los extractos orgánicos cuatro veces con agua, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se utiliza el producto en bruto (11,3 g, 79%) [EM m/e = 222,8 (M+H+)] sin más purificación para el paso siguiente.

Paso 4: 5-bromo-2-metil-tiazol-4-carbonitrilo

- 30 Se disuelve la amida del ácido 5-bromo-2-metil-tiazol-4-carboxílico (11,3 g, 51,1 mmoles) en 150 ml de dicloro-metano y se le añade la trietilamina (14,2 ml, 102,2 mmoles). Se añade por goteo a 0°C el anhídrido trifluoroacético (14,3 ml, 102,2 mmoles) y se agita la mezcla sin enfriar durante 2 h. Se interrumpe la reacción con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrae con acetato de etilo. Se lava el extracto orgánico con salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (heptano / acetato de etilo, gradiente de 90:10 a 20:80). Se obtiene el compuesto deseado en forma de sólido ligeramente amarillo (6,4 g, 62%), EM m/e = 204,0 (M+H+).

Paso 5: 2-metil-5-trimetilsilaniletinil-tiazol-4-carbonitrilo

- 40 Se suspende el 5-bromo-2-metil-tiazol-4-carbonitrilo (4,8 g, 23,6 mmoles) en 50 ml de trietilamina. Se le añaden el trimetilsililacetileno (4,64 g, 47,3 mmoles), la trifenilfosfina (186 mg, 0,7 mmoles) y el cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,83 g, 1,18 mmoles), se somete esta mezcla a vacío y se neutraliza el vacío, varias veces, con argón para eliminar el oxígeno de la solución. Se añade el yoduro de cobre (I) (45 mg, 0,24 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 70°C durante 5 h. Se recoge el residuo en agua, se extrae tres veces con acetato de etilo y varias veces con agua. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice (heptano/acetato de etilo, gradiente de 90:10 a 1:1). Se obtiene el producto deseado en forma de sólido negro (4,1 g, 79%).

Paso 6: 5-(2,2-dimetoxi-etil)-2-metil-tiazol-4-carbonitrilo

- 50 Se disuelve el 2-metil-5-trimetilsilaniletinil-tiazol-4-carbonitrilo (4,56 g, 20,7 mmoles) en 45 ml de metanol y se le añade el metóxido sódico (5,4N en metanol, 11,5 ml, 62 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante 2 h y se extrae dos veces con acetato de etilo y una solución saturada de NaHCO₃. Se secan los extractos orgánicos con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se utiliza el producto en bruto (4,5 g, >100%) sin más purificación para el paso siguiente.

Paso 7: amida del ácido 5-(2,2-dimetoxi-etil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

- 55 Se introduce en un matraz una solución 2M de Na₂CO₃ (64 ml, 127 mmoles), H₂O₂ (del 30%, 43,3 ml, 424 mmoles) y 45 ml de agua y se le añade por goteo a temperatura ambiente una solución de 5-(2,2-dimetoxi-etil)-2-metil-tiazol-4-carbonitrilo (4,5 g, 21 mmoles) en 45 ml de acetona. Se agita la suspensión blanca durante 2 h. Se evapora la acetona y se extrae el residuo acuoso tres veces con acetato de etilo. Se secan los extractos orgánicos con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se emplea el producto en bruto (4,8 g, 98%) sin más purificación para el paso siguiente.

Paso 8: 2-metil-5H-tiazolo[4,5-c]piridin-4-ona

- 65 Se disuelve la amida del ácido 5-(2,2-dimetoxi-etil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico (1,0 g, 4,3 mmoles) en 35 ml de dioxano y se le añaden 0,3 ml de ácido sulfúrico conc. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se enfría la suspensión blanca a 0°C y se agita durante 10 min. Se filtra la suspensión y se lava con

dioxano frío. Se seca el sólido a 50°C y <30 mbar durante 1 hora. Se obtiene el producto deseado en forma de sólido blanco (0,7 g, 97%), EM m/e = 167,1 (M+H+).

Paso 9: 7-yodo-2-metil-5H-tiazolo[4,5-c]piridin-4-ona

Se suspende la 2-metil-5H-tiazolo[4,5-c]piridin-4-ona (770 mg, 4,6 mmoles) en 25 ml de acetonitrilo y se le añade la N-yodosuccinimida (1,04 g, 4,6 mmoles). Se mantiene la mezcla reaccionante en reflujo durante 3 h. Se enfría la suspensión marrón a 5°C y se agita durante 15 min. Se filtra el sólido, se lava con acetonitrilo frío y se seca a 50°C y <30 mbar durante 1 hora. Se emplea el producto en bruto (830 mg, 61%) [EM m/e = 292,9 (M+H+)] sin más purificación para el paso siguiente.

Paso 10: 4-cloro-7-yodo-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridina

Se suspende la 7-yodo-2-metil-5H-tiazolo[4,5-c]piridin-4-ona (880 mg, 3,01 mmoles) en POCl₃ (8,25 ml, 90,4 mmoles) y se mantiene en reflujo durante 4 h. Se concentra la mezcla reaccionante negra y se vierte en forma de solución en diclorometano sobre agua-hielo. Se neutraliza la fase acuosa con NaHCO₃ sólido hasta pH 7 y se extrae tres veces con diclorometano. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice (diclorometano/metanol, gradiente de 100:0 a 95:5). Se obtiene el producto deseado en forma de sólido ligeramente amarillo (280 mg, 30%), EM m/e = 311,0 (M+H+).

Ejemplo C

4-amino-2-metiltiazol

Puede obtenerse el compuesto epigrafiado con arreglo al método de obtención descrito en la patente EP 321115.

Ejemplo D

ácido 4-cloro-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridina-7-borónico

Se disuelven la 4-cloro-7-yodo-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridina (ejemplo B) (2,35 g, 7,56 mmoles) y el borato de triisopropilo (1,8 ml, 7,94 mmoles) en 70 ml de THF y se enfrían a -75°C. Se les añade por goteo a -70°C el n-butil-litio (1,6M en hexano) (5,0 ml, 7,94 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a -75°C durante 1 hora y sin baño de hielo durante otra 1 hora. Se añaden 10 ml de una solución 2N de HCl y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se cristaliza el residuo en acetonitrilo para obtener el compuesto deseado en forma de sólido rojo (520 mg, 30%), EM m/e = 229,2 (M+H⁺).

Fabricación de composiciones farmacéuticas

Ejemplo I

Por un método convencional pueden fabricarse tabletas de la composición siguiente:

	<u>mg/tableta</u>
ingrediente activo	100
lactosa en polvo	95
almidón blanco de maíz	35
polivinilpirrolidona	8
carboximetilalmidón sódico	10
estearato magnésico	2
peso de la tableta	<u>250</u>

Ejemplo II

Por un método convencional pueden fabricarse tabletas de la composición siguiente:

	<u>mg/tableta</u>
ingrediente activo	200
lactosa en polvo	100
almidón blanco de maíz	64
polivinilpirrolidona	12
carboximetilalmidón sódico	20
estearato magnésico	4
peso de la tableta	<u>400</u>

Ejemplo III

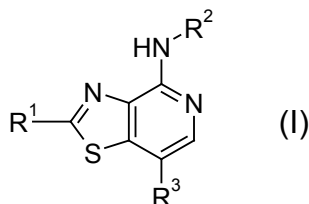
Pueden fabricarse cápsulas de la composición siguiente:

	<u>mg/cápsula</u>
ingrediente activo	50
lactosa cristalina	60
celulosa microcristalina	34
talco	5
estearato magnésico	1
peso del contenido de la cápsula	<u>150</u>

Se mezclan de forma homogénea entre sí el ingrediente activo provisto de un tamaño de partícula adecuado, la lactosa cristalina y la celulosa microcristalina, se tamizan y después se mezclan con el talco y el estearato magnésico. Se envasa la mezcla final en cápsulas de gelatina dura de tamaño idóneo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general I:



5 en la que:

R¹ es hidrógeno, halógeno, ciano, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ sustituido por halógeno o es cicloalquilo C₃-C₁₂, -(CH₂)ₙ-O-alquilo C₁-C₆, -C(O)R' en el que R' es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o NR₂;

R² es arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones;

10 R³ es hidrógeno, OR, NR₂, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₂, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, C(O)NR₂, alquilo C₁-C₆ sustituido por halógeno, o -C(O)R' en el que R' es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o NR₂;

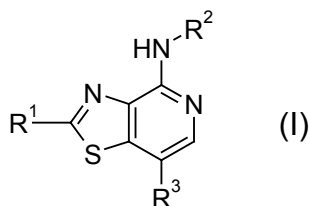
en los que los restos arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones de R² y R³ puede estar sin sustituir o sustituidos por halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, S(O)₂-alquilo C₁-C₆, S(O)-alquilo C₁-C₆, -C(O)R' en el que R' es alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o NR₂;

15 R es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

n es el número 0, 1 ó 2;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. El compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1



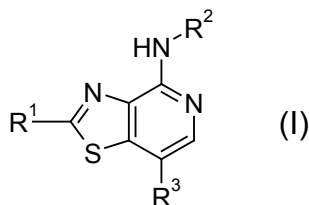
20 en la que:

R¹ es alquilo C₁-C₆;

R² es fenilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazolilo, dichos anillos están sin sustituir o sustituidos por halógeno o alquilo C₁-C₆;

25 R³ es hidrógeno, fenilo, piridinilo, pirimidinilo o isoxazolilo, que pueden estar sin sustituir o sustituidos por halógeno o -SO₂-alquilo C₁-C₆.

3. El compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1



30 en la que:

R¹ es alquilo C₁-C₆;

R² es fenilo, tiazolilo, piridinilo o pirazolilo, dichos anillos están sin sustituir o sustituidos por halógeno o alquilo C₁-C₆;

R³ es hidrógeno, piridinilo;

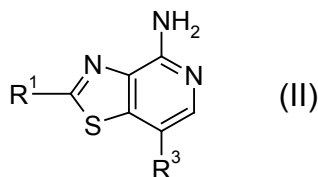
35 y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. El compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en la que R¹ es metilo.

40 5. El compuesto de la fórmula I según la reivindicación 4, en la que R³ es hidrógeno y R² es fenilo sustituido por halógeno.

6. El compuesto de la fórmula I según la reivindicación 5, dicho compuesto es la (3-cloro-fenil)-(2-metil-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il)-amina.
7. El compuesto de la fórmula I según la reivindicación 4, en la que R^3 es piridin-3-ilo y R^2 es tiazolilo sustituido por metilo.
- 5 8. Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 7, dichos compuestos son:
(2-metil-7-piridin-3-il-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il)-(2-metil-tiazol-4-il)-amina o
(2-metil-7-piridin-3-il-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il)-(4-metil-tiazol-2-il)-amina.
- 10 9. El compuesto de la fórmula I según la reivindicación 4, en la que R^3 es piridin-3-ilo y R^2 es piridinilo sustituido por halógeno.
10. El compuesto de la fórmula I según la reivindicación 9, dicho compuesto es la (5-fluor-piridin-2-il)-(2-metil-7-piridin-3-il-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il)-amina.
- 15 11. El compuesto de la fórmula I según la reivindicación 4, en la que R^3 es piridin-3-ilo y R^2 es pirazol-3-ilo sustituido por metilo.
12. El compuesto de la fórmula I según la reivindicación 11, dicho compuesto es la (1-metil-1H-pirazol-3-il)-(2-metil-7-piridin-3-il-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il)-amina.
- 20 13. El compuesto de la fórmula I según la reivindicación 4, en la que R^3 es fenilo sustituido por halógeno o por $-S(O)_2$ -alquilo C_1-C_6 y R^2 es tiazolilo sustituido por metilo o es pirimidinilo sustituido por metilo.
- 25 14. Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 13, dichos compuestos son:
[7-(3,5-difluor-fenil)-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-(2-metil-tiazol-4-il)-amina;
[7-(3-metanosulfonil-fenil)-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina;
[7-(3-metanosulfonil-fenil)-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-(2-metil-pirimidin-4-il)-amina;
[7-(3-metanosulfonil-fenil)-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-(2-metil-tiazol-4-il)-amina; y
- 30 [7-(3,5-difluor-fenil)-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina.
15. El compuesto de la fórmula I según la reivindicación 4, en la que R^3 es piridin-3-ilo sustituido por halógeno o alquilo C_1-C_6 y R^2 es tiazolilo sustituido por metilo, piridinilo sustituido por metilo o pirimidinilo sustituido por metilo.
- 35 16. Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 15, dichos compuestos son:
[7-(5-fluor-piridin-3-il)-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-(4-metil-tiazol-2-il)-amina;
[7-(5-fluor-piridin-3-il)-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-(2-metil-pirimidin-4-il)-amina;
[7-(5-fluor-piridin-3-il)-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-(2-metil-tiazol-4-il)-amina;
[7-(5-fluor-piridin-3-il)-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-(5-metil-piridin-2-il)-amina; y
- 40 [2-metil-7-(5-metil-piridin-3-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-(2-metil-tiazol-4-il)-amina.
17. El compuesto de la fórmula I según la reivindicación 4, en el que R^3 es pirimidinilo y R^2 es tiazolilo sustituido por metilo, piridinilo sustituido por metilo o pirimidinilo sustituido por metilo.
- 45 18. Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 17, dichos compuestos son:
(2-metil-7-pirimidin-5-il-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il)-(4-metil-tiazol-2-il)-amina
(2-metil-pirimidin-4-il)-(2-metil-7-pirimidin-5-il-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il)-amina;
(2-metil-piridin-4-il)-(2-metil-7-pirimidin-5-il-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il)-amina; y
(2-metil-7-pirimidin-5-il-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il)-(2-metil-tiazol-4-il)-amina.
- 50 19. El compuesto de la fórmula I según la reivindicación 4, en la que R^3 es piridin-4-ilo sustituido por halógeno o alquilo C_1-C_6 y R^2 es tiazolilo sustituido por metilo o piridinilo sustituido por metilo.
20. Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 19, dichos compuestos son:
[7-(2-cloro-piridin-4-il)-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-(2-metil-piridin-4-il)-amina;
[7-(2-cloro-piridin-4-il)-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-(2-metil-tiazol-4-il)-amina; y
[2-metil-7-(2-metil-piridin-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-(2-metil-tiazol-4-il)-amina.
- 55 21. El compuesto de la fórmula I según la reivindicación 4, en la que R^3 es oxazolilo sustituido por alquilo C_1-C_6 y R^2 es tiazolilo sustituido por metilo.
- 60 22. El compuesto de la fórmula I según la reivindicación 21, dicho compuesto es: la [7-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-2-metil-tiazolo[4,5-c]piridin-4-il]-(2-metil-tiazol-4-il)-amina.
- 65 23. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, dicho proceso consiste en:

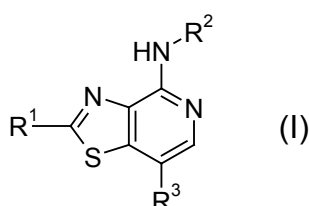
a) hacer reaccionar compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

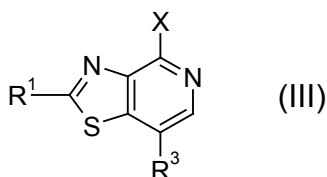


para obtener un compuesto de la fórmula I:



10 en la que X es cloro, bromo o yodo y R¹, R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente, y si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, o

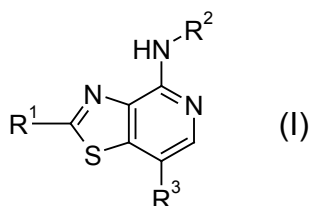
b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula III:



15 con un compuesto de la fórmula



para obtener un compuesto de la fórmula I



20 en la que R¹, R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente y X es cloro, bromo o yodo, con preferencia cloro, y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

25 24. El medicamento que contiene uno o mas compuestos reivindicados en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 22 y excipientes farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento y prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, en particular dolor agudo o crónico, incontinencia urinaria, trastornos del reflujo gastrointestinal, lesión o fallo hepático inducido por fármacos o por enfermedad, obesidad o X frágil o autismo, procesos degenerativos traumáticos y crónicos del sistema nervioso, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, demencia senil, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, trastornos psiquiátricos, por ejemplo esquizofrenia y ansiedad, depresión y dependencia de los fármacos.

35 25. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 22 así como sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso en el tratamiento o prevención de enfermedades.

- 5 26. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 22 así como sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, en particular dolor agudo o crónico, incontinencia urinaria, trastornos del reflujo gastrointestinal, lesión o fallo hepático inducido por fármacos o por enfermedad, obesidad o X frágil o autismo, procesos degenerativos traumáticos y crónicos del sistema nervioso, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, demencia senil, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, trastornos psiquiátricos, por ejemplo esquizofrenia y ansiedad, depresión y dependencia de los fármacos.