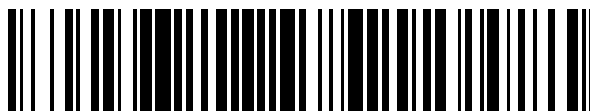


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 116**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4245 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07869109 .4**
96 Fecha de presentación: **12.12.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2101763**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.09.2009**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas y sus métodos de uso**

30 Prioridad:
12.12.2006 US 874609 P
12.04.2007 US 999761 P
10.12.2007 US 953625

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.10.2012

73 Titular/es:
ABBOTT LABORATORIES (100.0%)
100 ABBOTT PARK ROAD
ABBOTT PARK, IL 60064, US

72 Inventor/es:
GOPALAKRISHNAN, MURALI;
HONORE, MARIE P.;
LEE, CHIH-HUNG;
MALYSZ, JOHN;
JI, JIANGUO;
LI, TAO;
SCHRIMPF, MICHAEL R.;
SIPPY, KEVIN B. y
ANDERSON, DAVID J.

74 Agente/Representante:
UNGRÍA LÓPEZ, Javier

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 2 389 116 T3

DESCRIPCIÓN

Composiciones Farmacéuticas y Sus Métodos de Uso.

5 **Campo Técnico**

La invención se refiere a una composición que comprende un ligando de un receptor nicotínico neuronal y un modulador alostérico de $\alpha 4\beta 2$, tal composición para su uso en el tratamiento o la prevención de afecciones, y un artículo de manufactura relacionado.

10

Descripción de de la Tecnología Relacionada

Los receptores nicotínicos neuronales, especialmente los receptores de acetilcolina nicotínicos neuronales $\alpha 4\beta 2$ (nAChR) han funcionado como diana para el dolor y diversas enfermedades del sistema nervioso central. Se encontró que el silenciamiento antisentido de la subunidad $\alpha 4$ disminuía el efecto analgésico de los agonistas (Bitner RS, Nikkel AL, Curzon P; Donnelly-Roberts DL, Puttfarcken PS, Namovic M, Jacobs CI, Meyer MD, y Decker MW (2000) Brain Res. 871:66-74). La reducción de las respuestas antinociceptivas a la nicotina también se observa en animales con el gen $\alpha 4$ desactivado (Marubio LM, Arroyo-Jimenez MD, Cordero-Erausquin M, Lena C, Le Novere N, d'Exaerde AD, Huchet M, Damaj MI, y Changeux JP (1999) Nature 398:805-810). Los dos nAChR $\alpha 4$ y $\beta 2$ son responsables de la analgesia nicotínica en las respuestas supraespinales y los sitios espinales (Decker, MW, Rueter, LE y Bitner, RS (2004) Nicotinic acetylcholine receptor agonists: a potential new class of analgesics, Curr Top Med Chem., 4: 369-384). Los efectos antinociceptivos a través de los nAChR $\alpha 4\beta 2$ son atribuidos generalmente a la estimulación de la transmisión monoaminérgica en el tronco encefálico, particularmente en el rafe (Cucchiari G, Chaijale N, y Commons KG (2005) J Pharmacol Exp Ther. 313:389-394). Sin embargo, también puede contribuir la estimulación por $\alpha 4\beta 2$ de la transmisión inhibitoria GABAérgica y glicinérgica en la médula espinal (Rashid MH, Furue H, Yoshimura M, y Ueda H (2006) Pain 125:125-135).

Los nAChR $\alpha 3^*$ centrales pueden contribuir a la analgesia nicotínica (Khan IM, Wennerholm M, Singletary E, Polston K; Zhang L, Deerinck T, Yaksh TL, y Taylor P (2004) J Neurocytol. 33:543-556), pero los ligandos de $\alpha 3\beta 4$ tienen escaso interés debido a los probables efectos secundarios autónomos. Por supuesto, el objetivo ha consistido en evitar el receptor nicotínico neuronal (RNN) $\alpha 3^*$, puesto que la responsabilidad emética limitante de la dosis de los compuestos no selectivos ha sido atribuida a la activación de nAChR que contienen $\alpha 3$. Los nAChR $\alpha 3^*$ son expresados en el sistema nervioso entérico así como en otros componentes del sistema nervioso periférico y central. El área postrema y el nucleus tractus solitarius son núcleos del tronco encefálico aunque están implicados en las náuseas y la emesis. Los nAChR $\alpha 3^*$ en el núcleo motor dorsal del vago y en núcleo tracto solitario han sido implicados en respuestas de la presión gástrica y arterial a la nicotina inyectada localmente (Ferreira M, Singh A, Dretchen KL, Kellar KJ, y Gillis RA (2000) J.Pharmacol.Exp. Ther. 294:230-238).

A lo largo de los años se han descubierto compuestos con grados variables de selectividad por los nAChR $\alpha 4\beta 2$ sobre otros subtipos nicotínicos (que contienen $\alpha 3$, $\alpha 7$, $\alpha 1$). Por ejemplo, ABT-594 (referido como Compuesto A en esta solicitud) fue eficaz a través de varios modelos de nocicepción en roedores incluyendo dolor térmico agudo, quimiogénico, neuropático, y visceral (Decker MW, Meyer MD, y Sullivan JP (2001) Expert Opinion on Investigational Drugs 10:1819-1830). Los datos disponibles sugieren que se prefieren ligandos con selectividad por los nAChR $\alpha 4\beta 2$ sobre la eficacia de $\alpha 3\beta 4$ para perfiles de eventos poco adversos. En teoría, el índice terapéutico se podría expandir por medio de (a) reducción de la actividad de $\alpha 3\beta 4$ o (b) aumento de la eficacia de $\alpha 4\beta 2$ sin aumentar la actividad de $\alpha 3\beta 4$. Lo último se puede lograr mediante un modulador alostérico positivo selectivo (PAM) de $\alpha 4\beta 2$ solo o combinado con un agonista de $\alpha 4\beta 2$ exógeno. Los moduladores alostéricos positivos pueden potenciar los efectos aumentando la eficacia y/o la potencia de los agonistas. Por lo tanto, un modulador alostérico positivo selectivo de $\alpha 4\beta 2$ puede aumentar selectivamente los efectos en los nAChR $\alpha 4\beta 2$ preferidos sobre otros subtipos de nAChR.

Los moduladores alostéricos positivos conocidos inicialmente de los nAChR $\alpha 4\beta 2$ no eran selectivos ni muy potentes. Por ejemplo, se ha informado que el nefiracetam potencia las respuestas de los nAChR $\alpha 4\beta 2$ (Narahashi T, Moriguchi S, Zhao X, Marszalec W, y Yeh JZ (2004) Biol.Pharm.Bull. 27:1701-1706.). Más recientemente, se han descubierto PAM selectivos del subtipo. Se han descrito compuestos como 3-(3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo y otros con fuertes efectos como PAM de $\alpha 4\beta 2$ con una pequeña actividad moduladora en otros subtipos tales como $\alpha 3\beta 4$ (p. ej., véase el documento WO 2006/114400, publicado el 2 de Noviembre de 2006).

El documento WO 2006/114400 describe sus derivados de oxadiazol para uso en el tratamiento de diversos trastornos tales como los trastornos relacionados con el sistema colinérgico del sistema nervioso central, trastornos relacionados con el sistema nervioso periférico, trastornos relacionados con la contracción de la musculatura lisa o trastornos relacionados con la neurodegeneración. El documento WO 2006/096358 describe derivados de azabicycloalcanos como agonistas de receptores de acetilcolina nicotínicos y su uso en terapia. El documento WO 02/100826 describe 3-aril-5-aril-[1,2,4]-oxadiazoles sustituidos como activadores de caspasas e inductores de la apoptosis en el tratamiento de afecciones clínicas con crecimiento y diseminación celular incontrolados de células anormales. El documento US 2004/0152724 describe el uso de compuestos activos en uno o más de los subtipos de receptores nicotínicos neuronales incluyendo $\alpha 4\beta 2$ combinado con un opiáceo tal como la morfina, un antidepresivo

65

o un anticonvulsivo tal como la gabapentina o la pregabalina en el tratamiento del dolor. El documento WO 2006/047392 describe un método para reducir o inhibir el comienzo del dolor que comprende la administración de un agonista de receptores Nicotínicos y un agonista de receptores opiáceos y comenta el papel de la activación de $\alpha 4\beta 2$ en una sinergia de opiáceo-nicotínico. El documento WO 2006/086068 describe ligandos de receptores de acetilcolina nicotínicos $\alpha 4\beta 2$ marcados y su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas con la disfunción de $\alpha 4\beta 2$. El documento WO 00/07600 describe composiciones que comprenden un agonista selectivo nicotínico para el subtipo de receptor de acetilcolina nicotínico $\alpha 4\beta 2$ y un inhibidor de acetilcolinasa y describe su uso en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central. La Patente de los Estados Unidos Núm. 6.919.359 describe compuestos heteroarílicos sustituidos con grupos azabíclicos que son agonistas de receptores de acetilcolina nicotínicos $\alpha 7$ combinados con fármacos antipsicóticos en el tratamiento de diferentes trastornos neuropsicológicos.

El dolor es una necesidad médica no resuelta y los métodos y las posibilidades de tratamientos de tales indicaciones son insuficientes. Si bien se están realizando esfuerzos continuados para tratar el dolor utilizando agonistas de nAChR, una robusta eficacia para combatir el dolor puede estar limitada por la escala de efectos secundarios asociados con su uso, aunque a diversos grados. A la luz de la trascendencia del dolor crónico y de las limitaciones en su tratamiento, sería beneficioso identificar nuevos métodos para el tratamiento de tales trastornos, particularmente de una manera que reduzca los efectos ganglionares adversos por ejemplo en los sistemas gastrointestinales (p. ej. emesis). Sería particularmente beneficioso identificar compuestos y composiciones que ofrezcan una oportunidad para ampliar la ventana terapéutica de los agonistas nicotínicos (nAChR) para combatir el dolor. También es deseable el aumento de la eficacia con ligandos de nAChR para el tratamiento de otras enfermedades del sistema nervioso central tales como los déficits cognitivos y de atención.

Compendio de la Invención

Esta invención, que está definida en las reivindicaciones adjuntas, proporciona composiciones que son útiles para el tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con el receptor de acetilcolina nicotínico (nAChR) con una mayor eficacia y menos efectos secundarios que los agentes nicotínicos solos. En parte, la invención se refiere a una composición en la que la eficacia de un agente nicotínico (nAChR) mejora administrando simultáneamente un ligando nicotínico con un modulador alostérico positivo (PAM) de nAChR subtipo $\alpha 4\beta 2$. La invención se refiere a composiciones para el tratamiento de individuos con enfermedades o trastornos mediados por nAChR, y particularmente para el dolor o trastornos de SNC, que implican una combinación de un ligando nicotínico con un modulador alostérico positivo de $\alpha 4\beta 2$. La invención proporciona una combinación sinérgica de un agonista nicotínico o un agonista parcial con un modulador alostérico positivo de $\alpha 4\beta 2$. Las composiciones de la invención son útiles para el tratamiento o la prevención de enfermedades y trastornos mediados por nAChR, particularmente dolor y trastornos del sistema nervioso central, en mamíferos, y particularmente en seres humanos. Tal combinación aumenta la eficacia del ligando de $\alpha 4\beta 2$ y puede proporcionar una alternativa beneficiosa a los tratamientos actuales.

En una realización, la invención se refiere a una composición de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende (i) un ligando de un receptor de acetilcolina nicotínico; y (ii) un modulador alostérico positivo selectivo del subtipo $\alpha 4\beta 2$ de receptores de acetilcolina nicotínicos, mezclado con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. El ligando de un receptor de acetilcolina nicotínico es un ligando del subtipo $\alpha 4\beta 2$ de receptores de acetilcolina nicotínicos. La invención es muy beneficiosa cuando las cantidades de (i) y (ii) juntas son eficaces en el tratamiento de estados de enfermedad mediados por nAChR, por ejemplo dolor. También se pueden beneficiar otras enfermedades del SNC en las que están implicados los nAChR $\alpha 4\beta 2$, tales como la cognición y los trastornos de atención.

En otra realización, la invención se refiere a la composición anterior para su uso en el tratamiento o la prevención del dolor, incluyendo el dolor neuropático, y trastornos cognitivos en un paciente, que comprende: (i) administración de una cantidad de un ligando de un receptor de acetilcolina nicotínico al paciente; y (ii) administración de una cantidad de un modulador alostérico del subtipo $\alpha 4\beta 2$ de receptores de acetilcolina nicotínicos al paciente; donde las cantidades de (i) y (ii) juntas son más eficaces para tratar el dolor o los trastornos cognitivos. El ligando de un receptor de acetilcolina nicotínico es un ligando del subtipo $\alpha 4\beta 2$ de receptores de acetilcolina nicotínicos.

Otra realización más de la invención se refiere a un artículo de manufactura, que comprende: (i) una primera forma de dosificación farmacéutica que comprende al menos un ligando de un receptor de acetilcolina nicotínico como se define en la reivindicación 1 adjunta, (ii) una segunda forma de dosificación farmacéutica que comprende al menos un modulador alostérico positivo del subtipo $\alpha 4\beta 2$ de receptores de acetilcolina nicotínicos como se define en la reivindicación 1 adjunta, donde el artículo contiene la primera y segunda formas de dosificación farmacéuticas. Aunque no en realizaciones de la invención reivindicada, los compuestos radiomarcados útiles para la evaluación de la afinidad de unión de los moduladores alostéricos positivos del subtipo $\alpha 4\beta 2$ de receptores de acetilcolina nicotínicos también se describen en la presente memoria, y también se describen los moduladores alostéricos positivos de $\alpha 4\beta 2$ radiomarcados.

En la presente memoria se describen adicionalmente las realizaciones de la invención, cómo prepararlas, y cómo utilizarlas.

Breve Descripción de los Dibujos

5 Las Figuras 1A y 1B representan las respuestas de un ligando de un receptor de acetilcolina nicotínico representativo, 5-[(2R)-azetidín-2-ilmetoxi]-2-cloropiridina (Compuesto A) en ausencia y presencia de un modificador alostérico positivo del subtipo $\alpha 4\beta 2$ de receptores de acetilcolina nicotínicos, 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzotrilo (PAM, Compuesto 1), en los subtipos de receptores de acetilcolina nicotínicos $\alpha 4\beta 2$ o $\alpha 3\beta 4$ humanos expresados en Células HEK-293. Los datos demuestran un desplazamiento a la izquierda de la potencia (valor CE_{60}) en los nAChR $\alpha 4\beta 2$, pero no $\alpha 3\beta 4$.

10 Las Figuras 2A y 2B representan las respuestas de otro ligando representativo de un receptor de acetilcolina nicotínico, (3R)-1-piridin-3-ilpirrolidin-3-amina (Compuesto 8), en ausencia y presencia de un modificador alostérico positivo de $\alpha 4\beta 2$, 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzotrilo (PAM, Compuesto 1), en los subtipos de receptores de acetilcolina nicotínicos $\alpha 4\beta 2$ o $\alpha 3\beta 4$ humanos expresados en Células HEK-293. De nuevo, los datos demuestran un desplazamiento a la izquierda de la potencia (valor CE_{50}) del agonista de nAChR en los nAChR $\alpha 4\beta 2$, pero no $\alpha 3\beta 4$.

15 Las Figuras 3A y 3B representan gráficamente el efecto del modificador alostérico positivo de $\alpha 4\beta 2$ en el aumento del efecto de un agonista parcial de nAChR, tal como 2-metil-3-(2-(S)-pirrolidinilmetoxi)piridina (Compuesto C, también conocido como ABT-089; Reuter, L.E., Anderson, D.J., Briggs, C.A., Donnelly-Roberts et al., CNS Drug Rev., 10 (2), 167-182, 2004). El Compuesto C solo no evoca una respuesta del calcio, pero cuando se aplica simultáneamente con el PAM, 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzotrilo (Compuesto 1), evoca respuestas consistentes en los nAChR $\alpha 4\beta 2$ (Figura 3A), pero no en los nAChR $\alpha 3\beta 4$ (Figura 3B). El Compuesto C es representativo de otros agonistas parciales nicotínicos.

20 Las Figuras 4A y 4B representan gráficamente el efecto de un modificador alostérico positivo de $\alpha 4\beta 2$ en el aumento del efecto de otro agonista parcial de nAChR (1S,5S)-3-(3,6-diaza-biciclo[3,2,0]hept-3-il)-quinolina (Compuesto D; $\alpha 4\beta 2$ K_i [3H]citisina = 6 nM)). El Compuesto D solo no evoca una respuesta del calcio, pero cuando se aplica simultáneamente con el PAM, 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzotrilo (Compuesto 1), evoca respuestas consistentes en los nAChR $\alpha 4\beta 2$ (Figura 4A), pero no en los nAChR $\alpha 3\beta 4$ (Figura 4B). El Compuesto D es representativo de otros agonistas parciales nicotínicos.

25 La Figura 5 muestra la correlación de las potencias de activación de nAChR $\alpha 4\beta 2$ por diversos ligandos de receptores de acetilcolina nicotínicos en presencia y ausencia de un PAM de $\alpha 4\beta 2$, 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzotrilo (Compuesto 1). En general, se ha encontrado que estos ligandos nicotínicos son más potentes activando los nAChR $\alpha 4\beta 2$ en presencia de PAM de $\alpha 4\beta 2$ (Compuesto 1).

30 La Figura 6A representa gráficamente el efecto de un PAM de $\alpha 4\beta 2$, 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzotrilo (Compuesto 1), en el aumento de la eficacia por 5-[(2R)-azetidín-2-ilmetoxi]-2-cloropiridina (Compuesto A) para revertir el dolor neuropático.

35 La Figura 6B representa gráficamente el efecto dependiente de la dosis de un PAM de $\alpha 4\beta 2$, 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzotrilo (Compuesto 1), para aumentar la eficacia contra el dolor neuropático de 5-[(2R)-azetidín-2-ilmetoxi]-2-cloropiridina (Compuesto A). Una dosis ineficaz del Compuesto A (1 nmol/kg) demuestra el efecto cuando se combina con diversas dosis de PAM de $\alpha 4\beta 2$ (Compuesto 1).

40 La Figura 7A muestra los efectos dependientes de la dosis en el dolor neuropático de 5-[(2R)-azetidín-2-ilmetoxi]-2-cloropiridina (Compuesto A) solo, un PAM de $\alpha 4\beta 2$, 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzotrilo (Compuesto 1), solo y una combinación del Compuesto 1 (3,5 μ mol/kg) con diversas dosis del Compuesto A. Un PAM de $\alpha 4\beta 2$ (Compuesto 1) solo es ineficaz. Sin embargo, en presencia del Compuesto 1 la curva dosis-respuesta del Compuesto A en el modelo de Chung de dolor neuropático se desplaza hacia la izquierda.

45 La Figura 7B muestra los efectos sobre la emesis en hurones. Se muestran los efectos de 5-[(2R)-azetidín-2-ilmetoxi]-2-cloropiridina (Compuesto A) solo, un PAM de $\alpha 4\beta 2$, 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzotrilo (Compuesto 1), solo y una combinación del Compuesto 1 (3,5 μ mol/kg) con diversas dosis del Compuesto A. Un PAM de $\alpha 4\beta 2$ (Compuesto 1) solo no causa emesis, y no desplaza la curva dosis-respuesta del Compuesto A en el modelo de emesis en hurón.

50 Las Figuras 8A y 8B muestran los análisis de los niveles en plasma en modelos de dolor neuropático y emesis. La eficacia del Compuesto A se desplaza a la izquierda como se muestra en la Figura 8A, pero no se muestran desplazamientos en los efectos sobre la emesis en la Figura 8B. La eficacia máxima del Compuesto A se puede reconocer en el dolor neuropático sin incidencia de emesis, en presencia del PAM de $\alpha 4\beta 2$, 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzotrilo (Compuesto 1). Los datos demuestran que la ventana terapéutica de los agonistas de nAChR $\alpha 4\beta 2$ es más amplia en presencia del PAM de $\alpha 4\beta 2$.

55 La Figura 9 muestra la eficacia de un agonista parcial, Compuesto D, en presencia y ausencia del PAM de $\alpha 4\beta 2$, 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzotrilo (Compuesto 1). En el ejemplo ilustrado, el Compuesto D administrado solo es ineficaz en el alivio del dolor. Cuando se dosifica simultáneamente con un PAM de $\alpha 4\beta 2$ (Compuesto 1) el Compuesto D demuestra efecto, y los datos demuestran que el Compuesto D proporciona un alivio significativo del dolor neuropático en ratas.

60 La Figura 10 es una representación gráfica de la unión específica a los sitios del receptor en membranas cerebrales humanas (fmoles por mg proteína) como una función de la concentración de un radioligando [3H]-3-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzotrilo ([3H]-POB, nM).

65

Descripción Detallada de la Invención

Los compuestos adecuados para la composición, y el artículo de manufactura de la invención se describen en la presente memoria.

5 Si bien típicamente se puede advertir que un asterisco se utiliza para indicar que la composición exacta de una subunidad de un receptor es indeterminada, por ejemplo $\alpha 3\beta 2^*$ indica un receptor que contiene las proteínas de las subunidades $\alpha 4$ y $\beta 2$ combinadas con otras subunidades.

10 Se ha encontrado que la eficacia de ligandos de receptores nicotínicos se puede mejorar sorprendentemente combinando un ligando de un receptor de acetilcolina nicotínico, particularmente un ligando del receptor $\alpha 4\beta 2$ (agonista, agonista parcial), como se define en la reivindicación 1 con un modulador alostérico positivo (PAM) selectivo del subtipo $\alpha 4\beta 2$ de receptores de acetilcolina nicotínicos como se define en la reivindicación 1. Tales combinaciones son altamente eficaces para mejorar la eficacia del ligando de $\alpha 4\beta 2$ para el tratamiento de dolor y
15 otras indicaciones de enfermedad tales como los déficits cognitivos cuando se comparan con la administración de un ligando del receptor $\alpha 4\beta 2$ solo.

Ligando del Receptor del Subtipo $\alpha 4\beta 2$ de Acetilcolina Nicotínico

20 Los ligandos del receptor del subtipo $\alpha 4\beta 2$ de acetilcolina nicotínico modulan la función por medio de la alteración de la actividad del receptor. Los compuestos adecuados pueden ser también agonistas parciales que bloquean parcialmente o activan parcialmente el receptor $\alpha 4\beta 2$ o agonistas que activan el receptor. Los ligandos del receptor $\alpha 4\beta 2$ de receptores de acetilcolina nicotínicos adecuados para la invención pueden incluir agonistas totales o agonistas parciales. Los compuestos modulan la actividad del subtipo $\alpha 4\beta 2$ de receptores de acetilcolina nicotínicos que son adecuados para la invención se definen en la reivindicación 1.

Una manera de caracterizar ligandos del receptor $\alpha 4\beta 2$ es por medio de un análisis de unión. Los valores de unión de [^3H]-Citisina ("K_i Cit") de los compuestos de la invención oscilaron de alrededor de 0,001 nanomolar a más de 100 micromolar. Los compuestos preferidos para la composición muestran valores de unión de alrededor de 0,001
30 nanomolar a 10 micromolar. Los análisis de unión de [^3H]-citisina han sido bien documentados; sin embargo, se pueden obtener detalles adicionales para llevar a cabo los análisis en la Publicación Internacional Núm. WO 99/32480; las Patentes de los Estados Unidos Núms. 5.948.793 y 5.914.328; el documento WO 2004/018607; la Patente de los Estados Unidos Núm. 6.809.105; el documento WO 00/71534; y la Patente de los Estados Unidos Núm. 6.833.370.

35 Los compuestos contemplados como ligandos del receptor $\alpha 4\beta 2$ son
5-[(2R)-azetidín-2-ilmetoxi]-2-cloropiridina;
(3R)-1-piridin-3-ilpirrolidin-3-amina;
2-metil-3-(2-(S)-pirrolidinilmetoxi)piridina;
40 3-(5,6-dicloro-piridin-3-il)-1S,5S-3,6-diazabicyclo[3,2,0]heptano;
(R,R)-1-(piridin-3-il)octahidro-pirrol[3,4-b]pirrol;
7,8,9,10-tetrahidro-6,10-metano-6H-pirazino[2,3-h][3]benzazepina (vareniclina);
(2S,4E)-N-metil-5-(5-isopropoxi-3-piridil)-4-penten-2-amina (ispronclicina);
(2S,4E)-N-metil-5-(5-metoxi-3-piridil)-4-penten-2-amina;
45 (2S,4E)-N-metil-5-(5-etoxi-3-piridil)-4-penten-2-amina;
(2S,4E)-N-metil-3-pirimidin-4-penten-2-amina;
(5aS,8S,10aR)-5a,6,9,10-tetrahidro,7H,11H-8,10a-metanopirido[2',3':5,6]pirano[2,3-d]azepina (dianiclina);
3-[1-(2,4-dimetoxi-fenil)-met-(E)-iliden]-3,4,5,6-tetrahidro-[2,3']bipiridinilo (GTS-21); y
3-[1-(2-metoxi-4-hidroxifenil)-met-(E)-iliden]-3,4,5,6-tetrahidro-[2,3']bipiridinilo (4-hidroxi-GTS-21);
50 o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Modulador Alostérico Positivo del Subtipo $\alpha 4\beta 2$ de Receptores de Acetilcolina Nicotínicos

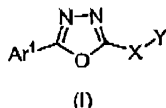
Los moduladores alostéricos positivos son compuestos que potencian las respuestas de los receptores a la acetilcolina sin desencadenar ellos mismos la activación o desensibilización del receptor, o cualquiera, del receptor.

Una manera de caracterizar la actividad del modulador alostérico positivo de $\alpha 3\beta 2$ es por medio de la caracterización en células HEK humanas que expresan el subtipo $\alpha 4\beta 2$ de receptores de acetilcolina nicotínicos humanos, particularmente mediante el uso de tecnología del Lector de Placas de Imagen por Fluorescencia. Se ha informado
60 sobre tal análisis y se pueden obtener detalles adicionales para llevar a cabo los análisis en la Publicación Internacional WO 2006/114400, publicada el 2 de Noviembre de 2006. Otro método para identificar y caracterizar la actividad de los moduladores alostéricos es expresando las subunidades $\alpha 4\beta 2$ en oocitos o en líneas celulares de *Xenopus*, y midiendo los efectos sobre las respuestas de corrientes evocadas por ligandos como se ha descrito previamente (Curtis L, Buisson B, Bertrand S y Bertrand, D., 2002; Molecular Pharmacology, 61: 127-135).

Las hormonas esteroideas representan una familia de moléculas con efectos moduladores variables sobre nAChR así como otros miembros de la superfamilia LGIC. Por ejemplo, se informó de la modulación alostérica positiva de nAChR $\alpha 4\beta 2$ humano expresado en oocitos de *Xenopus* o en células de riñón embrionario humano con 17 β -estradiol (Curtis L, Buisson B, Bertrand S. y Bertrand D, 2002; Molecular Pharmacology, 61: 127-135).

Otro modulador alostérico positivo adecuado de $\alpha 4\beta 2$ es el 3,5-difenilisoaxazol, que es asequible comercialmente de Sigma Aldrich, St. Louis, Missouri, USA.

Los ejemplos de los derivados de 1,3,4-oxadiazol se describen en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos co-pendiente Núm. 61/000,295, presentada el 12 de Abril de 2007, donde se describen los métodos de preparación. Tales compuestos tienen la fórmula (I);



o son sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde

X es un enlace, O, NR¹, S, o alquileo C₁-C₃;

Y representa un grupo arilo monocíclico, cicloalquilo, heterociclo, o heteroarilo;

Ar¹ representa un grupo arilo monocíclico o un grupo heteroarilo; y

R¹ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo o arilalquilo.

X se selecciona entre un enlace, O, NR¹, S, o alquileo C₁-C₃, donde R¹ se selecciona entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, y arilalquilo. Preferiblemente, X es un enlace. Preferiblemente, R¹ es hidrógeno o alquilo,

Y representa un grupo arilo monocíclico, cicloalquilo, heterociclo, o heteroarilo, que puede estar sustituido o no sustituido con sustituyentes. Los ejemplos de los grupos heterociclo adecuados pueden incluir pirrolidina, piperidina, y similares. Los ejemplos de los grupos heteroarilo adecuados pueden incluir tienilo, furanoilo, piridinilo, pirazinilo, y similares. Un grupo arilo monocíclico preferido es fenilo sustituido o no sustituido. Los sustituyentes adecuados para el grupo arilo monocíclico, heterociclo, o heteroarilo son, por ejemplo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, nitro, y ciano.

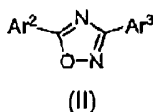
Ar₁ representa un arilo monocíclico, tal como fenilo sustituido o no sustituido, o un grupo heteroarilo. Los ejemplos de los grupos heteroarilo adecuados incluyen tienilo, furanoilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, y piridinilo, cada uno de los cuales puede estar insustituido o sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, nitro, ciano, y amino.

En una realización, los derivados de 2,5-disustituido-1,3,4-oxadiazol adecuados pueden tener la fórmula (I) donde X es un enlace; Y es arilo, cicloalquilo, heterociclo, o heteroarilo; y Ar¹ es arilo monocíclico o heteroarilo.

En otra realización, los derivados de 2,5-disustituido-1,3,4-oxadiazol adecuados pueden tener la fórmula (I) donde X es un enlace; Y es cicloalquilo monocíclico, fenilo, tienilo, furilo, piridinilo, pirazinilo, pirrolidinilo, o piperidinilo sustituido opcionalmente con uno o más de los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, nitro y ciano; y Ar¹ es fenilo, tienilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, o piridinilo sustituido opcionalmente con uno o más de los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquiltio, arilalquilo, ariloxi, arilalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, nitro, ciano, y NZ¹Z², donde Z¹ y Z² son hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, arilo, arilalquilo, y formilo,

En otra realización, los derivados de 2,5-disustituido-1,3,4-oxadiazol adecuados pueden tener la fórmula (I) donde X es un enlace; Y es piridilo; y Ar¹ es fenilo, pirimidinilo, pirazinilo, o piridinilo sustituido opcionalmente con uno o más de los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, nitro, ciano, y NZ¹Z², donde Z¹ y Z² son hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, arilo, arilalquilo, y formilo.

Otros ejemplos adecuados adicionales de los moduladores alostéricos positivos de $\alpha 4\beta 2$ son los compuestos de fórmula (II);



o son sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde

Ar² es arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico, donde el arilo o heteroarilo está sustituido o no sustituido, y, cuando está sustituido, el arilo o heteroarilo está sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados entre halo, haloalquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, cicloalquilo C₄-C₇, alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆, heteroarilo C₅-C₁₀, heterociclo C₄-

C₁₀, alquilo C₁-C₆, -(alquilo C₁-C₆)NHC(O)O-(alquilo C₁-C₆), hidroxialquilo C₁-C₆, alquilo(C₁-C₆)carbonilo, amino, hidroxilo, haloalquil-C(O)-, haloalquil-SO₂-, alquil-SO₂-, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₆), -SO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, ciano, nitro, acil(C₁-C₆)amino, alcoxi C₁-C₆, -C(O)NH₂, -C(O)O-(alquilo C₁-C₆), y carboxi; y Ar³ es arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico, donde el arilo o heteroarilo está sustituido o no sustituido, y, cuando está sustituido, el arilo o heteroarilo está sustituido con un sustituyente seleccionado entre halo, haloalquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, cicloalquilo C₄-C₇, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, heteroarilo C₅-C₁₀, alquilo C₁-C₆, -hidroxialquilo C₁-C₆, amino, hidroxilo, haloalquil-SO₂-, ciano, nitro, acil(C₁-C₆)amino, alcoxi C₁-C₆, -N(alquilo C₁-C₆)₂, y carboxi.

En una realización, los derivados de 3,5-disustituido-1,2,4-oxadiazol adecuados pueden tener la fórmula (I) donde Ar² es arilo monocíclico o heteroarilo sustituido monocíclico, que puede estar sustituido o no sustituido, y Ar³ es arilo monocíclico o heteroarilo sustituido, que puede estar sustituido o no sustituido. Cuando el grupo arilo o heteroarilo para Ar² está sustituido el sustituyente se selecciona entre halo, haloalquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, cicloalquilo C₄-C₇, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, heteroarilo C₅-C₁₀, heterociclo C₄-C₁₀, alquilo C₁-C₆, -(alquilo C₁-C₆)NHC(O)O-(alquilo C₁-C₆), hidroxialquilo C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)carbonilo, amino, hidroxilo, haloalquil-C(O)-, haloalquil-SO₂-, alquil-SO₂-, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₆), -SO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, ciano, nitro, acil(C₁-C₆)amino, alcoxi C₁-C₆, -C(O)NH₂, -C(O)O-(alquilo C₁-C₆), y carboxi. Cuando el grupo arilo o heteroarilo para Ar³ está sustituido el sustituyente se selecciona entre halo, haloalquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, cicloalquilo C₄-C₇, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, heteroarilo C₅-C₁₀, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, amino, hidroxilo, haloalquil-SO₂-, ciano, nitro, acil(C₁-C₆)amino, alcoxi C₁-C₆, -N(alquilo C₁-C₆)₂, y carboxi. Los preferidos para heteroarilo monocíclico son piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, y piridin-2(1H)-ona.

En otra realización, los derivados de 3,5-disustituido-1,2,4-oxadiazol adecuados pueden tener la fórmula (I) donde Ar² es piridinilo, que puede estar sustituido o no sustituido, o fenilo sustituido; y Ar³ es piridinilo, que puede estar sustituido o no sustituido, o fenilo sustituido. El grupo piridinilo, cuando está sustituido, está sustituido con fluoro. El grupo fenilo está sustituido con ciano o halo. Se prefiere que el grupo piridinilo para Ar² o Ar³ sea piridin-3-ilo. El grupo fenilo preferido está sustituido con fluoro, sulfonamida o ciano, y preferiblemente ciano.

Los ejemplos específicos de los moduladores alostéricos positivos de α4β2 son, por ejemplo, derivados de 3,5-disustituido-1,2,4-oxadiazol, tales como:

3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo;
 3,5-di(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 3-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzonitrilo;
 3-(5-(6-fluoropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzonitrilo;
 5-(5-bromopiridin-3-il)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 3-(piridin-3-il)-5-(3-(trifluorometilsulfonil)fenil)-1,2,4-oxadiazol;
 3-(3-(6-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo;
 5-(5-(pirrol-1-il)piridin-3-il)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-ol;
 5-(3,4-difluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 5-(2,3-difluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 5-(pirazin-2-il)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 5-(3,5-difluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 5-(2,3,5-trifluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 5-(2,4,5-trifluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 5-(2,5-difluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 5-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 5-(5-metilpirazin-2-il)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 4-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo;
 2,3,6-trifluoro-5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol;
 2-fluoro-5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol;
 2-fluoro-4-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol;
 5-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 5-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 2-nitro-5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol;
 5-(2,3,6-trifluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 2,2,2-trifluoro-1-(4-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)etanona;
 5-(3-fluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 5-(4-fluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 5-(2-fluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 3-fluoro-5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo;
 3-(2,3-difluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 3-(3,4-difluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 5-(2,6-difluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencenosulfonamida;

5-(2,4-difluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 5-(2,3,4-trifluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 5-(3,4,5-trifluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 5-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 5-(3-nitrofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 5-(3-(metilsulfonil)fenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 3-(2-cloropiridin-4-il)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzamida;
 4-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2(1H)-ona;
 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoato de terc-butilo;
 2-amino-5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol;
 N,N-dimetil-4-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;
 ácido 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico;
 5-(3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 N,N-dietil-3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
 2-fluoro-5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzocitrilo;
 3-(3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 3-(6-cloropiridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 5-(6-cloropiridin-3-il)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 5-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2(1H)-ona;
 5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2(1H)-ona;
 N-metil-3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)anilina;
 (3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)metanamina;
 5-(2-cloropiridin-4-il)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 4-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2(1H)-ona;
 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzilcarbamato de terc-butilo;
 5-(3-bromofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 1-(3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)pirrolidin-2-ona;
 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenilcarbamato de terc-butilo;
 N,N-dimetil-1-(3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)metanamina;
 5-(3-(piperazin-1-il)fenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 1-(3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)etanona;
 3-(6-cloropiridin-3-il)-5-(2,3-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol;
 3-(6-cloropiridin-3-il)-5-(3,4-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol;
 (R)-3-(piridin-3-il)-5-(3-(pirrolidin-2-il)fenil)-1,2,4-oxadiazol;
 5-(3-(1H-pirazol-3-il)fenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 1-(3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)etanol;
 3-(3-(6-cloropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzocitrilo;
 3-(4-fluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 3-(5-(6-cloropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzocitrilo;
 3-(5-(2-fluoropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzocitrilo; y
 3-fluoro-5-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzocitrilo;

45 o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otros ejemplos específicos de moduladores alostéricos positivos de $\alpha\beta 2$ son, por ejemplo, derivados de 2,5-disustituido-1,3,4-oxadiazol, tales como:

50 2,5-di(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(5-bromopiridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(piridin-3-il)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(piridin-3-il)-5-o-tolil-1,3,4-oxadiazol;
 2-(piridin-3-il)-5-m-tolil-1,3,4-oxadiazol;
 55 2-(piridin-3-il)-5-*p*-tolil-1,3,4-oxadiazol;
 2-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenol;
 3-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenol;
 4-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenol;
 2-(3-metoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 60 2-(4-metoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-fluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3-fluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(4-fluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-clorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 65 2-(3-clorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(4-clorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;

2-(2-bromofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3-bromofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(4-bromofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 3-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzonnitrilo;
 5 4-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzonnitrilo;
 N,N-dimetil-3-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)anilina;
 N,N-dimetil-4-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)anilina;
 2-(piridin-3-il)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(piridin-3-il)-5-(3-(trifluorometoksi)fenil)-1,3,4-oxadiazol;
 10 2-(4-fenoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(4-(benciloksi)fenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3,4-dimetilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3,5-dimetilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,5-dimetilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 15 2-(2,4-dimetilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3,4-dimetilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,3-dimetoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,4-dimetoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,5-dimetoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 20 2-(2,4-dimetoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3;5-dimetoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(piridin-3-il)-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3,4-diclorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 25 2-(2,4-diclorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,5-diclorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3,4-diclorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 5-metil-2-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenol;
 2-metil-5-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenol;
 30 2-(3-fluoro-2-metilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3-fluoro-4-metilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,3-difluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,4-difluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 35 2-(2,5-difluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3,5-difluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 1-(4-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)etanona;
 2-(4-isopropilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3-metoksi-4-metilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 40 2-(4-etoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(4-(metiltio)fenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(naftalen-1-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(naftalen-2-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 45 4-cloro-2-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenol;
 2-(4-terc-butilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 N-(4-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)acetamida;
 2-(4-propoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(4-isopropoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 50 2-(5-cloro-2-metoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(4-fluoronaftalen-1-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 N,N-dietil-4-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)anilina;
 2-(4-butoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-metoksi-4-(metiltio)fenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 55 2-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-cloro-5-(metiltio)fenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-fenetilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 60 2-(2-bromo-5-metoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(5-bromo-2-clorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-yodofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3-yodofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(4-yodofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 65 2-(piridin-3-il)-5-(pirimidin-5-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(5-metilpirazin-2-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;

2-(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-(etiltilio)piridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-(metiltio)piridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 5-cloro-3-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-ol;
 2-(2,6-dicloro-5-fluoropiridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,5-dicloropiridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(6-cloropiridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,6-dicloropiridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-cloropiridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol; y
 2-(piridin-3-il)-5-(quinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;

o sus sales farmacéuticamente aceptables,

Los nombres de Compuesto se asignan utilizando el algoritmo de denominación Struct = Name, que es parte del paquete de programas CHEMDRAW® ULTRA v. 9.0.7.

Definición de Términos

Según se utiliza a lo largo de esta memoria y de las reivindicaciones adjuntas, la designación $C_x \rightarrow C_y$, donde x e y son números enteros de 1 a 10 hace referencia a un intervalo de átomos de carbono en la porción hidrocarbonada del grupo que modifica, por ejemplo, la designación "haloalquilo $C_1 - C_6$ " hace referencia a al menos un halógeno anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los siguientes términos tienen los siguientes significados:

El término "acil hidrazida", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo $-C(O)NHNH_2$.

El término "alqueno", según se utiliza en la presente memoria, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos y que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono formado por la eliminación de dos hidrógenos. Los ejemplos representativos de alqueno incluyen, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo, y 3-decenilo.

El término "alcoxi", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, y hexiloxi.

El término "alcoxialcoxi", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alcoxi, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de otro grupo alcoxi, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcoxialcoxi incluyen terc-butoximetoxi, 2-etoxietoxi, 2-metoxietoxi, y metoximetoxi.

El término "alcoxialcoxialquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alcoxialcoxi, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcoxialcoxialquilo incluyen terc-butoximetoximetilo, etoximetoximetilo, (2-metoxietoxi)metilo, y 2-(2-metoxietoxi)etilo.

El término "alcoxialquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alcoxi, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcoxialquilo incluyen terc-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo, y metoximetilo.

El término "alcoxicarbonilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alcoxi, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo carbonilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcoxicarbonilo incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, y terc-butoxicarbonilo.

El término "alcoxicarbonilalquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alcoxicarbonilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcoxicarbonilalquilo incluyen 3-metoxicarbonilpropilo, 4-etoxicarbonilbutilo, y 2-terc-butoxicarboniletilo.

El término "alcoxisulfonilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alcoxi, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo sulfonilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcoxisulfonilo incluyen, metoxisulfonilo, etoxisulfonilo y propoxisulfonilo.

5 El término "alquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, y n-decilo.

10 El término "alquilcarbonilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo carbonilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilo incluyen acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo, y 1-oxopentilo.

15 El término "alquilcarbonilalquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilcarbonilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilalquilo incluyen 2-oxopropilo, 3,3-dimetil-2-oxopropilo, 3-oxobutilo, y 3-oxopentilo.

20 El término "alquilcarboniloxi", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilcarbonilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alquilcarboniloxi incluyen acetiloxi, etilcarboniloxi, y terc-butilcarboniloxi.

El término "alquilcarboniloxialquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilcarboniloxi, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo.

25 El término "alquileo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquileo incluyen $=CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, y $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$.

30 El término "alquilsulfínilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo sulfínilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alquilsulfínilo incluyen metilsulfínilo y etilsulfínilo.

35 El término "alquilsulfínalquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilsulfínilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alquilsulfínalquilo incluyen metilsulfínilmetilo y etilsulfínilmetilo.

40 El término "alquilsulfonilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo sulfonilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alquilsulfonilo incluyen , metilsulfonilo y etilsulfonilo.

45 El término "alquilsulfonilalquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilsulfonilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alquilsulfonilalquilo incluyen metilsulfonilmetilo y etilsulfonilmetilo.

El término "alquiltio", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de alquiltio incluyen metiltio, etiltio, terc-butiltio, y hexiltio.

50 El término "alquiltioalquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquiltio, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alquiltioalquilo incluyen metiltiometilo y 2-(etiltio)etilo.

55 El término "alquinilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada grupo que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, y 1-butinilo.

El término "amino", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo $-NH_2$.

60 El término "arilo", según se utiliza en la presente memoria, significa fenilo, un arilo bicíclico o un arilo tricíclico. El arilo bicíclico es naftilo, un fenilo fusionado a un cicloalquilo, o un fenilo fusionado a un cicloalqueno. Los ejemplos representativos del arilo bicíclico incluyen dihidroindenilo, indenilo, naftilo, dihidronaftalenilo, y tetrahidronaftalenilo. El arilo tricíclico es antraceno o fenantreno, o un arilo bicíclico fusionado a un cicloalquilo, o un arilo bicíclico fusionado a un cicloalqueno, o un arilo bicíclico fusionado a un fenilo. Los ejemplos representativos del anillo de arilo tricíclico incluyen azuleno, dihidroantraceno, fluoreno, y tetrahidrofenantreno.

Los grupos arilo de esta invención pueden estar sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, alquilsulfino, alquilsulfinalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinalquilo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, arilalquilo, arilalcoxi, ariloxi, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, formilo, formilalquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi, hidroxialquilo, mercapto, nitro, $-NZ^1Z^2$, y (NZ^3Z^4) carbonilo.

El término "arilalcoxi", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo arilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alcoxi, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de arilalcoxi incluyen 2-feniletotoxi, 3-naft-2-ilpropoxi, y 5-fenilpentiloxi.

El término "arilalquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo arilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de arilalquilo incluyen bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, y 2-naft-2-iletilo.

El término "ariloxi", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo arilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de ariloxi incluyen fenoxi, naftiloxi, 3-bromofenoxi, 4-clorofenoxi, 4-metilfenoxi, y 3,5-dimetoxifenoxi.

El término "carbonilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo $-C(O)-$.

El término "carboxi", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo $-CO_2H$.

El término "carboxialquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo carboxi, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de carboxialquilo incluyen carboximetilo, 2-carboxietilo, y 3-carboxipropilo.

El término "ciano", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo $-CN$.

El término "cianoalquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo ciano, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de cianoalquilo incluyen cianometilo, 2-cianoetilo, y 3-cianopropilo.

El término "cicloalqueno", según se utiliza en la presente memoria, significa un hidrocarburo cíclico que contiene de 3 a 8 carbonos y que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono formado por la eliminación de dos hidrógenos. Los ejemplos representativos de cicloalqueno incluyen, 2-ciclohexen-1-ilo, 3-ciclohexen-1-ilo, 2,4-ciclohexadien-1-ilo y 3-ciclopenten-1-ilo.

El término "cicloalquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un sistema anular monocíclico, bicíclico, o tricíclico. Los sistemas anulares monocíclicos se ilustran mediante un grupo hidrocarbonado cíclico saturado que contiene de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de los sistemas anulares monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Los sistemas anulares bicíclicos se ilustran mediante un sistema anular monocíclico unido mediante puente en el que dos átomos de carbono adyacentes o no adyacentes del anillo monocíclico están conectados por medio de un puente de alqueno de entre uno y tres átomos de carbono adicionales. Los ejemplos representativos de los sistemas anulares bicíclicos incluyen biciclo[3,1,1]heptano, biciclo[2,2,1]heptano, biciclo[2,2,2]octano, biciclo[3,2,2]nonano, biciclo[3,3,1]nonano, y biciclo[4,2,1]nonano. Los sistemas anulares tricíclicos se ilustran mediante un sistema anular bicíclico en el que dos átomos de carbono no adyacentes del anillo bicíclico están conectados por un enlace o un puente de alqueno de entre uno y tres átomos de carbono. Los ejemplos representativos de los sistemas anulares tricíclicos incluyen triciclo[3,3,1,0^{3,7}]nonano y triciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano (adamantano).

Los grupos cicloalquilo de la invención están sustituidos opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxysulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilsulfonilo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, mercapto, oxo, $-NZ^1Z^2$, y (NZ^3Z^4) carbonilo.

El término "cicloalquilalquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo cicloalquilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de cicloalquilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, 2-ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, y 4-cicloheptilbutilo.

El término "formilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo $-C(O)H$.

El término "formilalquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo formilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de formilalquilo incluyen, formilmetilo y 2-formiletilo.

5 El término "halo" o "halógeno", según se utiliza en la presente memoria, significa -Cl, -Br, -I o -F.

El término "haloalcoxi", según se utiliza en la presente memoria, significa al menos un halógeno, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alcoxi, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de haloalcoxi incluyen clorometoxi, 2-fluoroetoxi, trifluorometoxi, y pentafluoroetoxi.

El término "haloalquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa al menos un halógeno, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, y 2-cloro-3-fluoropentilo.

El término "heteroarilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un heteroarilo monocíclico o un heteroarilo bicíclico. El heteroarilo monocíclico es un anillo de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo de 5 miembros contiene dos enlaces dobles y el anillo de 6 miembros contiene tres enlaces dobles. El heteroarilo de 5 o 6 miembros está conectado al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono o de cualquier átomo de nitrógeno sustituible contenido en el heteroarilo, siempre que se mantenga la valencia apropiada. Los ejemplos representativos de heteroarilo monocíclico incluyen, furilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, y triazinilo. El heteroarilo bicíclico consiste en un heteroarilo monocíclico fusionado a un fenilo, o un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalquilo, o un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalqueno, o un heteroarilo monocíclico fusionado a un heteroarilo monocíclico. El heteroarilo bicíclico está conectado al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno sustituible contenido en el heteroarilo bicíclico, siempre que se mantenga la valencia apropiada. Los ejemplos representativos de heteroarilo bicíclico incluyen azaindolilo, benzimidazolilo, benzofuranoilo, benzoxadiazolilo, benzoisoxazol, benzoisotiazol, benzoxazol, 1,3-benzotiazolilo, benzotiofenilo, cinolinilo, furopiridina, indolilo, indazolilo, isobenzofurano, isoindolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxazopiridina, quinolinilo, quinoxalinilo y tienopiridinilo.

Los grupos heteroarilo de la invención están sustituidos opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarbonilo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquino, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, $-NZ^1Z^2$ y (NZ^3Z^4) carbonilo. Los grupos heteroarilo de la invención que están sustituidos con un grupo hidroxilo pueden estar presentes en forma de tautómeros. Los grupos heteroarilo de la invención abarcan todos los tautómeros incluyendo los tautómeros no aromáticos.

El término "heterociclo" o "heterocíclico", según se utiliza en la presente memoria, significa un heterociclo monocíclico, un heterociclo bicíclico o un heterociclo tricíclico. El heterociclo monocíclico es un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, N, y S. El anillo de 3 o 4 miembros contiene 1 heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 5 miembros contiene cero o un enlace doble y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 6 o 7 miembros contiene cero, uno o dos enlaces dobles y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. El heterociclo monocíclico está conectado al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido en el heterociclo monocíclico. Los ejemplos representativos del heterociclo monocíclico incluyen, azetidino, azepano, aziridinilo, diazepano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, 1,3-ditioalano, 1,3-ditiano, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirano, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranoilo, tetrahydrotieno, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo (tiomorfolino sulfona), tiopirano, y tritiano. El heterociclo bicíclico es un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros fusionado a un grupo fenilo, o un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros fusionado a un cicloalquilo, o un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros fusionado a un cicloalqueno, o un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros fusionado a un heterociclo monocíclico. El heterociclo bicíclico está conectado al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido en el heterociclo bicíclico. Los ejemplos representativos de heterociclo bicíclico incluye 1,3-benzodioxolilo, 1,3-benzoditioalilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1-benzofuranoilo, 2,3-dihidro-1-benzotieno, cromo y 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo. El heterociclo tricíclico es un heterociclo bicíclico fusionado a un fenilo, o un heterociclo bicíclico fusionado a un cicloalquilo, o un heterociclo bicíclico fusionado a un cicloalqueno, o un heterociclo bicíclico fusionado a un heterociclo monocíclico. El heterociclo tricíclico está conectado al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido en el heterociclo tricíclico. Los ejemplos

representativos de heterociclo tricíclico incluyen 2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-carbazolilo, 5a,6,7,8,9,9a-hexahidrodibenzo[b,d]furanilo, y 5a,6,7,8,9,9a-hexahidrodibenzo[b,d]tienilo.

5 Los heterociclos de esta invención están sustituidos opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquenilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, mercapto. oxo, -NZ¹Z² y (NZ³Z⁴)carbonilo.

10 El término "hidroxilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo -OH.

15 El término "hidroxialquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa al menos un grupo hidroxilo, como se define en la presente memoria, es anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de hidroxialquilo incluyen hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipentilo, y 2-etil-4-hidroxihexilo.

20 El término "grupo protector de hidroxilo" o "grupo protector de O" significa un sustituyente que protege los grupos hidroxilo de reacciones no deseables durante los procedimientos sintéticos. Los ejemplos de los grupos protectores de hidroxilo incluyen éteres metílicos sustituidos, por ejemplo, metoximetilo, benciloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)-etoximetilo, bencilo, y trifenilmetilo; éteres de tetrahidropirano; éteres etílicos sustituidos, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetilo y t-butilo; éteres de sililo, por ejemplo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo y t-butildifenilsililo; acetales y cetales cíclicos, por ejemplo, acetal de metileno, acetónido y acetal de bencilideno; ortoésteres cíclicos, por ejemplo, metoximetileno; carbonatos cíclicos; y boronatos cíclicos. Los grupos protectores de hidroxilo utilizados comúnmente son descritos por T.W. Greene y P.G.M. Wuts en, Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a edición, John Wiley & Sons, New York (1999).

30 El término "alquenilo inferior", según se utiliza en la presente memoria, es un subgrupo de alquenilo, como se define en la presente memoria, y significa un grupo alquenilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de alquenilo inferior son etenilo, propenilo, y butenilo.

35 El término "alcoxi inferior", según se utiliza en la presente memoria, es un subgrupo de alcoxi, como se define en la presente memoria, y significa un grupo alquilo inferior, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de oxígeno, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcoxi inferior incluyen metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, y terc-butoxi.

40 El término "alquilo inferior", según se utiliza en la presente memoria, es un subgrupo de alquilo, como se define en la presente memoria, y significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada grupo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo inferior son metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, y terc-butilo.

45 El término "haloalcoxi inferior", según se utiliza en la presente memoria, es un subgrupo de haloalcoxi, como se define en la presente memoria, y significa un grupo haloalcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de haloalcoxi inferior incluyen trifluorometoxi, triclorometoxi, diclorometoxi, fluorometoxi, y pentafluorometoxi.

50 El término "haloalquilo inferior", según se utiliza en la presente memoria, es un subgrupo de haloalquilo, como se define en la presente memoria, y significa un grupo haloalquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de haloalquilo inferior incluyen trifluorometilo, triclorometilo, diclorometilo, fluorometilo, y pentafluoroetilo.

55 El término "metilendioxi", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo -OCH₂O donde los átomos de oxígeno del metilendioxi están anclados al radical molecular de origen a través de dos átomos de carbono adyacentes.

60 El término "grupo protector de nitrógeno", según se utiliza en la presente memoria, significa aquellos grupos destinados a proteger un grupo amino de reacciones no deseables durante los procedimientos sintéticos. Los grupos protectores de nitrógeno preferidos son acetilo, benzoilo, bencilo, benciloxycarbonilo (Cbz), formilo, fenilsulfonilo, terc-butoxycarbonilo (Boc), terc-butylacetilo, trifluoroacetilo, y trifenilmetilo (tritylo).

65 El término "mercapto", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo -SH.

El término "nitro", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo -NO₂.

El término "NZ¹Z²", según se utiliza en la presente memoria, significa dos grupos, Z¹ y Z², que están anclados al radical molecular de origen a través de un átomo de nitrógeno. Z¹ y Z² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, arilo, arilalquilo, y formilo. En algunos

casos de la invención, Z^1 y Z^2 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están anclados forman un anillo heterocíclico. Los ejemplos representativos de NZ^1Z^2 incluyen, amino, metilamino, acetilamino, acetilmetilamino, fenilamino, bencilamino, azetidino, pirrolidino y piperidino.

5 El término " NZ^3Z^4 ", según se utiliza en la presente memoria, significa dos grupos, Z^3 y Z^4 , que están anclados al radical molecular de origen a través de un átomo de nitrógeno. Z^3 y Z^4 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo y arilalquilo. Los ejemplos representativos de NZ^3Z^4 incluyen amino, metilamino, fenilamino y bencilamino.

10 El término "oxo", según se utiliza en la presente memoria, significa un radical = O.

El término "sulfinilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo -S(O)-.

15 El término "sulfonilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo -SO₂-.

El término "tautómero", según se utiliza en la presente memoria, significa un desplazamiento protónico de un átomo de un compuesto a otro átomo del mismo compuesto donde dos o más compuestos distintos estructuralmente están en equilibrio entre sí.

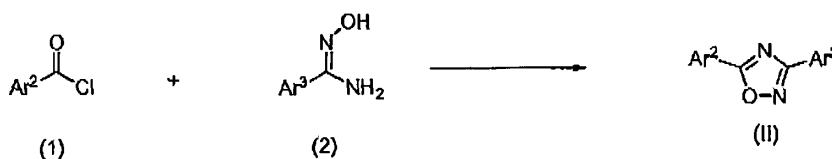
20 El término "radiomarca" hace referencia a un compuesto en el que al menos uno de los átomos es un átomo radiactivo o un isótopo radioactivo, donde el átomo o isótopo radioactivo emite espontáneamente rayos gamma o partículas energéticas, por ejemplo partículas alfa o partículas beta, o positrones. Los ejemplos de tales átomos radioactivos incluyen, pero no están limitados a, H³ (tritio), C¹⁴, C¹¹, O¹⁵, F¹⁸, S³⁵, I¹²³, e I¹²⁵.

25 Preparación de Compuestos

La preparación de los compuestos adecuados para la composición de la invención se puede entender en relación con los siguientes esquemas y ejemplos sintéticos, que ilustran un medio por medio del cual se pueden preparar los compuestos. Los métodos para la preparación de ligandos de receptores de acetilcolina nicotínicos adecuados y moduladores alostéricos del subtipo $\alpha 4\beta 2$ de receptores de acetilcolina nicotínicos adecuados están fácilmente disponibles en la literatura. Los compuestos adecuados se pueden preparar por medio de métodos convencionales de síntesis química con sustancias de partida fácilmente asequibles. Los ligandos de receptores de acetilcolina nicotínicos y los moduladores alostéricos del subtipo $\alpha 4\beta 2$ de receptores de acetilcolina nicotínicos también pueden ser asequibles comercialmente.

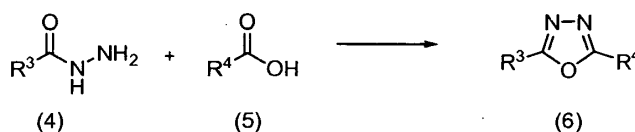
35 Los derivados de oxadiazol adecuados para la composición de la invención se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales. Algunos métodos adecuados para la preparación de tales derivados de oxadiazol se proporcionan en los Esquemas y los Ejemplos de más abajo. Sin embargo, se pretende que tal ilustración adicional sea únicamente una referencia.

40 Esquema 1



45 Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de fórmula (II), donde Ar² y Ar³, se definen como en la fórmula (II) anterior, se pueden preparar como se ha descrito en el Esquema 1. Los compuestos arílicos o heteroarílicos de fórmula general (1), se pueden tratar con la fórmula (2) con calor en un disolvente incluyendo piridina, para proporcionar los de fórmula general (II).

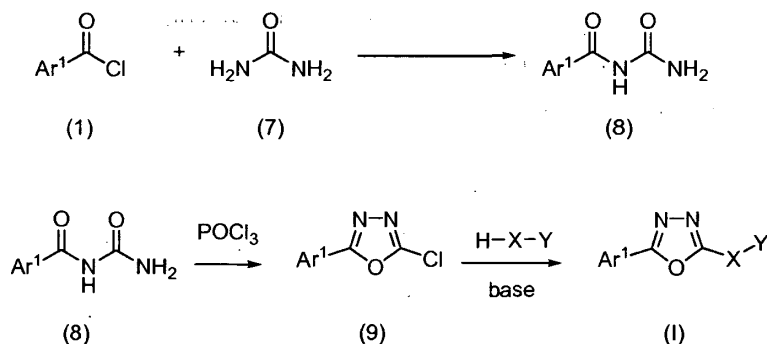
50 Esquema 2



55 Como se muestra en el Esquema 2, los compuestos de fórmula (4) se pueden hacer reaccionar con los compuestos de fórmula (5) en POCl₃ a temperaturas de 40-100°C a lo largo de 1-24 horas para proporcionar los compuestos de fórmula (6); donde R³ es Ar¹ y R⁴ es Y, o R³ es Y y R⁴ es Ar¹. Alternativamente, los compuestos de fórmula (4) se

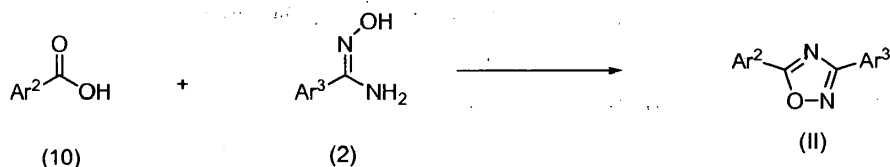
pueden hacer reaccionar con los compuestos de fórmula (5) en presencia de trifenilfosfina, que puede estar unida a un polímero opcionalmente, y tricloroacetnitrilo en acetonitrilo. La mezcla se puede calentar en un horno de microondas a 100-175°C durante 5-30 minutos como describen Wang, Y.; Sauer, D.R.; Djuric, S.W. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47; 105-108. Otra alternativa incluye combinar los compuestos de fórmula (4) y los compuestos de fórmula (5) en un disolvente tal como cloruro de metileno en presencia de cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio y una base tal como trietilamina a 15-35°C durante 10-120 horas como describen Isobe, T.; Ishikawa; T. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 6989-6992.

Esquema 3



Como se muestra en el Esquema 3, los compuestos de fórmula (1) se pueden hacer reaccionar con urea (7) en un disolvente tal como diclorometano en presencia de una base tal como trietilamina a 25-40°C durante 1-12 horas para proporcionar los compuestos de fórmula (8) como describen Sobol, E.; Bialer, M.; Yagen, B. *J. Med. Chem.* 2004, 47, 4316-4326. Alternativamente, los compuestos de fórmula (1) y (7) se pueden combinar en piridina a 20-110°C durante 1-24 horas para proporcionar los compuestos de fórmula (8). Los compuestos de fórmula (8) se pueden tratar con POCl_3 a 25-100°C durante 1-24 horas para proporcionar los compuestos de fórmula (9). Los compuestos de fórmula (9) se pueden hacer reaccionar con H-X-Y en presencia de una base tal como bis(trimetilsilil)amiduro de litio, bis(trimetilsilil)amiduro de sodio, bis(trimetilsilil)amiduro de potasio, t-butóxido de potasio, hidruro de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio en un disolvente tal como tetrahidrofurano, 1-metil-2-pirrolidinona, dimetilsulfóxido, o acetonitrilo a temperaturas de -20°C a 150°C a lo largo de 1-48 horas para proporcionar los compuestos de fórmula (II).

Esquema 4



Como se muestra en el Esquema 4, los compuestos de fórmula (II), donde Ar^2 y Ar^3 , se definen como en la fórmula (II), se pueden preparar como se ha descrito en el Esquema 4. Los compuestos arílicos o heteroarílicos de fórmula general (10), se pueden tratar con los compuestos de fórmula (2) en presencia de un agente de acoplamiento tal como hidrocloreto de N-(3-metilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol con calor en un disolvente incluyendo, pero no limitado a dimetilformamida, para proporcionar los compuestos de fórmula general (II).

Los compuestos e intermedios de la invención se pueden aislar y purificar por medio de métodos bien conocidos por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. Los ejemplos de los métodos convencionales para el aislamiento y la purificación de compuestos pueden incluir, cromatografía sobre soportes sólidos tales como gel de sílice, alúmina, o sílice derivatizada con grupos alquilsilano, recristalización a alta o baja temperatura con un pretratamiento opcional con carbón activado, cromatografía en capa fina, destilación a diversas presiones, sublimación a vacío, y trituración, como se describe por ejemplo en "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5ª edición (1989), de Furniss, Hannaford, Smith, y Tatchell, pub. Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Inglaterra.

Los compuestos y procedimientos adecuados para la preparación de compuestos para la composición de la invención se entenderán mejor con respecto a los siguientes Ejemplos.

Preparación de Derivados 2,5-Disustituido-1,3,4-Oxadiazol

Los derivados de 2,5-disustituido-1,3,4-oxadiazol adecuados se prepararon utilizando sustancias de partida fácilmente asequibles. Por ejemplo, la Publicación Internacional Núm. WO 02/100826, publicada el 19 de Diciembre

de 2002, describe la preparación de algunos derivados de oxadiazol. Sin embargo, los Compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar de acuerdo con los siguientes métodos generales.

Método A: Un ácido carboxílico (0,5 mmoles) y una acilhidrazida (0,5 mmoles) se combinaron en POCl_3 (2 ml) y se agitaron a 80-90°C durante 2-4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo (10-20 g) y se alcalinizó con carbonato de sodio acuoso saturado a pH = 8-9. El precipitado resultante se filtró, se secó y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el 2,5-disustituido-1,3,4-oxadiazol correspondiente. La base libre se disolvió a continuación en EtOAc (5-10 ml) y se trató con HCl (Aldrich, 4 M en dioxano, 2-3 eq.) a temperatura ambiente durante 5-10 horas. El precipitado se filtró y se secó para proporcionar la sal de ácido clorhídrico de 2,5-disustituido-1,3,4-oxadiazol correspondiente.

Método B: Un vial del Procedimiento de Smith (0,5-2 ml) se cargó con una varilla agitadora. A la vasija se le añadieron un ácido carboxílico (0,1 mmoles), hidrazida nicotínica (Aldrich, 13,7 mg, 0,1 mmoles), PS-PPh_3 (Fluka, 2,2 mmoles/g, 136 mg, 0,3 mmoles) y MeCN (anhidro, Aldrich, 2 ml), seguido de CCl_3CN (Aldrich, 28,8 mg, 0,20 mmoles). La vasija de reacción se selló y se calentó a 150°C durante 15 minutos utilizando un Emrys™ Optimizer Microwave (Personal Chemistry, www.personalchemistry.com). Después de enfriar, la vasija de reacción se destapó y la resina se eliminó mediante filtración. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa [Waters, columna: Nova-Pak® HR C₁₈ 6µm 60Å Prep-Pak® (25 mm x 100 mm), disolvente: MeCN/agua (v. TFA al 1%), 5/95 a 95/5, velocidad de flujo de 40 ml/min. Las fracciones se recogieron basándose en el umbral de la señal UV, y con posterioridad se analizaron fracciones seleccionadas mediante espectrometría de masas de análisis por inyección en flujo utilizando ionización APCI positiva en un Finnigan LCQ utilizando MeOH: $\text{NH}_4\text{OH}(\text{ac})$ 10 mM 70:30 a una velocidad de flujo de 0,8 ml/min.]. Algunas mezclas se purificaron mediante un método de HPLC preparativa alternativo [Waters, columna: Sunfire OBD C8 5 µm (30 mm x 75 mm); disolvente: MeCN/acetato de amonio acuoso 10 mM, 10/90 a 100/0; velocidad de flujo de 50 ml/min. las fracciones se recogieron basándose en el umbral de la señal de masas objetivo, y con posterioridad se analizaron fracciones seleccionadas mediante espectrometría de masas de análisis por inyección en flujo utilizando el método descrito previamente.].

Preparación de Derivados de 3,5-Disustituido-1,2,4-Oxadiazol

La preparación de derivados oxadiazol adecuados tiene un interés particular. Muchos derivados de oxadiazol son moduladores alostéricos positivos del subtipo $\alpha 4\beta 2$ de receptores de acetilcolina nicotínicos para la composición. La preparación de derivados de oxadiazol ha sido descrita en la literatura. Por ejemplo, el documento WO 2006/114400, publicado el 2 de Noviembre de 2006, describe que los derivados de oxadiazol se pueden preparar fácilmente. La Publicación Internacional Núm. WO 02/100826, publicada el 19 de Diciembre de 2002 también describe la preparación de otros derivados de oxadiazol.

Ejemplo 1

3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo

Se disolvió la oxima de 3-piridilamida (Aldrich, 5,5 g, 40 mmoles) en 60 ml de piridina y se añadió cloruro de 3-cianobenzoilo (Aldrich, 6,6 g, 40 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La solución se vertió en agua (500 ml), se filtró, y el sólido se recogió y se secó a vacío. RMN H^1 (300 MHz, metanol- d_4) δ ppm 7,87 (td, $J = 8,0, 0,7$ Hz, 1 H), 8,10 (dt, $J = 8,1, 1,4$ Hz, 1 H), 8,23 (ddd, $J = 8,1, 5,6, 0,8$ Hz, 1 H), 8,56 (ddd, $J = 8,0, 1,7, 1,2$ Hz, 1 H), 8,64 (td, $J = 1,7, 0,7$ Hz, 1 H), 9,04 (dd, $J = 5,4, 1,0$ Hz, 1 H), 9,23 (dt, $J = 8,1, 1,7$ Hz, 1 H), 9,57 (d, $J = 1,7$ Hz, 1 H); EM (+ESI) m/z 249 (M+H)⁺.

Ejemplo 2

3,5-di(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol

Se disolvió la oxima de 3-piridilamida (5,5 g, 40 mmoles) en 60 ml de piridina y se añadió hidrocloreuro de cloruro de nicotinoilo (7,2 g, 40 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La solución se vertió en agua (500 ml), se alcalinizó, se filtró, y el sólido se recogió y se secó a vacío. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,75-7,65 (m, 2H), 8,49-8,45 (m, 1H), 8,60-8,57 (m, 1 H), 8,84-8,82 (dd, $J = 1,7$ Hz, 1 H), 8,92-8,90 (dd, $J = 1,7$ Hz, 1 H), 9,28 (m, 1 H), 9,37 (m, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 225 (M+H)⁺.

Ejemplo 3

3-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzonitrilo

Ejemplo 3A

3-Ciano-N'-hidroxibenzimidamida

Se trató hidroxilamina (Aldrich, 7,65 g, 100 mmoles) en etanol (100 ml) con 10 N hidróxido de sodio (10 ml, 100 mmoles). A esta solución, se le añadió isoftalonitrilo (Aldrich, 12,8 g, 100 mmoles) en 100 ml etanol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea (metanol al 5%/diclorometano) para proporcionar el compuesto del título. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,98 (s ancho, 2 H), 7,59 (t, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 8,06-8,0 (m, 2 H), 9,89 (s, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 162 (M+H) $^+$.

Ejemplo 3B

3-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzonitrilo

Se disolvió 3-ciano- N' -hidroxibenzimidamida (0,322 g, 1 mmoles) en piridina (10 ml) y se añadió cloruro de nicotinoilo (Aldrich, 0,141 g, 1 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sofocó con agua (25 ml) y se filtró. El sólido se purificó adicionalmente por medio de cromatografía en columna instantánea (metanol al 5%/diclorometano) para producir el compuesto del título. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,75-7,71 (dd, $J = 5,7, 4,1$ Hz, 1 H), 7,85 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 8,15-8,12 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 8,44-8,42 (m, 1 H), 8,50 (m, 1 H), 8,60-8,56 (m, 1 H), 8,93-8,91 (dd, $J = 1,7$ Hz, 1 H), 9,37-9,38 (d, $J = 1,7$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 249 (M+H) $^+$.

Ejemplo 4

3-(5-(6-fluoropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzonitrilo

Ejemplo 4A

3-Ciano- N' -hidroxibenzimidamida

Se trató hidroxilamina (Aldrich, 7,65 g, 100 mmoles) en etanol (100 ml) con NaOH 10 N (10 ml, 100 mmoles). A esta solución, se le añadió isoftalonitrilo (Aldrich, 12,8 g, 100 mmoles) en 100 ml de etanol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea (metanol al 5%/diclorometano) para producir el producto del título. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,98 (s ancho, 2 H), 7,59 (t, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 8,06-8,0 (m, 2 H), 9,89 (s, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 162 (M+H) $^+$.

Ejemplo 4B

3-(5-(6-fluoropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzonitrilo

Se disolvió 3-ciano- N' -hidroxibenzimidamida (0,322 g, 1 mmoles) en piridina 10 ml y se añadió cloruro de 6-fluoronicotinoilo (Frontier Scientific, 0,160 g, 1 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sofocó con agua (25 ml) y se filtró. El sólido se purificó adicionalmente por medio de cromatografía en columna instantánea (metanol al 5%/diclorometano) para producir el producto del título. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,56-7,52 (m, 1 H), 7,85 (t, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 8,15-8,12 (m, 1 H), 8,43-8,41 (m, 1 H), 8,49 (m, 1 H), 8,8-8,74 (m, 1 H), 9,11-9,0 (m, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 267 (M+H) $^+$.

Ejemplo 5

5-(5-bromopiridin-3-il)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando N' -hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y cloruro de 5-bromonicotinoilo (Alfa). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,65-8,69 (m, 1 H), 8,45-8,49 (m, 1 H), 8,79 (t, $J = 1,7$ Hz, 1 H), 8,84 (dd, $J = 1,7, 2,0$ Hz, 1 H), 9,07 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 9,28-9,29 (m, 1 H), 9,34 (d, $J = 1,7$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 303 (M+H) $^+$.

Ejemplo 6

3-(piridin-3-il)-5-(3-(trifluorometilsulfonyl)fenil)-1,2,4-oxadiazol

Ejemplo 6A

ácido 3-(trifluorometiltio)benzoico

Una solución de ácido 3-(trifluorometiltio)benzoico (222 mg, 1 mmoles) en diclorometano (10 ml) se agitó con óxido de cromo(VI) (Aldrich, 2,0 mmoles) a temperatura ambiente durante 12 horas. El compuesto del título se obtuvo cargando directamente la mezcla de reacción en una columna de gel de sílice y eluyendo con diclorometano/metanol

(9:1). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,8 (s, 1 H), 8,28 (m, 1 H), 8,05 (m, 1 H), 7,9 (m, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 255 (M+H) $^+$.

Ejemplo 6B

cloruro de 3-(trifluorometilsulfonil)benzoilo

Una solución del producto de Ejemplo 6A (198 mg, 0,8 mmoles) en diclorometano (10 ml) se agitó con dicloruro de oxalilo (Aldrich, 2,0 mmoles) y 1 gota de dimetilformamida a temperatura ambiente durante 2 horas. El compuesto del título se obtuvo eliminando el disolvente a vacío en forma de un aceite de color amarillo (250 mg) y el compuesto se utilizó directamente en la etapa siguiente.

Ejemplo 6C

3-(piridin-3-il)-5-(3-(trifluorometilsulfonil)fenil)-1,2,4-oxadiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando *N'*-hidroxicotinimidamida (Aldrich) y el compuesto de Ejemplo 6B. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,73 (dd, $J = 4, 5,0$ Hz, 1 H), 7,85 (t, $J = 8$ Hz, 1 H), 8,13 (m, 1 H), 8,43 (m, 1 H), 8,5 (m, 1 H), 8,6 (m, 1 H), 8,92 (m, 1 H), 9,37 (m, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 356 (M+H) $^+$.

Ejemplo 7

3-(3-(6-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo

Ejemplo 7A

N'-hidroxi-6-metilnicotinimidamida

Se trató hidroxilamina (Aldrich, 0,765 g, 10 mmoles) en etanol (10 ml) con una solución de 6-metilnicotinonitrilo (Aldrich, 12,8 g, 100 mmoles) en etanol (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea (metanol al 5%/diclorometano) para proporcionar el compuesto del título. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,2 (s, 3 H), 6,02 (s ancho, 2 H), 7,59 (m, 1 H), 8,06-8,0 (m, 2 H), 10,2 (s, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 152 (M+H) $^+$.

Ejemplo 7B

3-(3-(6-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando *N'*-hidroxicotinimidamida (Ejemplo 7A) y cloruro de 3-cianobenzoilo (Aldrich). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,59 (s, 3H), 7,52 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,39 (t, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 8,23-8,21 (m, 1 H), 8,36-8,32 (m, 1 H), 8,53-8,49 (m, 1 H), 8,64 (m, 1 H), 9,14 (m, 1 H), ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 263 (M+H) $^+$.

Ejemplo 8

5-(5-(pirrol-1-il)piridin-3-il)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol

A una solución de ácido 5-(1H-pirrol-1-il)nicotínico (Maybridge, 188 mg, 1,00 mmoles) en dimetilformamida (anhidra, 5 ml) se le añadieron hidrocloreto de N-(3-metilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC) (Aldrich, 192 mg, 1,00 mmoles) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (Fluka, 153 mg, 1,00 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió *N'*-hidroxicotinimidamida (137 mg, 1,0 mmoles) y la mezcla se agitó durante 6-10 horas, y a continuación se calentó a 140°C durante 2-4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trituró con agua (10 ml). El precipitado se filtró y se secó a vacío para producir el compuesto del título. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6,34 - 6,44 (m, 2 H), 7,60 - 7,82 (m, 3 H), 8,50 (dt, $J = 8,1, 1,9$ Hz, 1 H), 8,71 (dd, $J = 2,5, 1,9$ Hz, 1 H), 8,84 (dd, $J = 4,6, 1,5$ Hz, 1 H), 9,21 (d, $J = 1,7$ Hz, 1 H), 9,26 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 9,31 (d, $J = 1,7$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 290 (M+H) $^+$.

Ejemplo 9

5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-ol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N'*-hidroxicotinimidamida (Aldrich) y ácido 5-hidroxicotínico (Matrix Scientific). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,66 (ddd, $J = 8,0, 4,9, 1,0$ Hz, 1 H), 7,86 (dd, $J = 2,7, 2,0$ Hz, 1 H), 8,31 - 8,55 (m, 2 H), 8,83 (s, 2 H), 9,26 (s, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 241 (M+H) $^+$.

Ejemplo 10**5-(3,4-difluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N'*-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 3,4-difluorobenzoico (Aldrich). RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD) δ 7,52 - 7,67 (m, 2 H), 8,12 (ddd, $J = 8,7, 4,3, 1,5$ Hz, 1 H), 8,19 (ddd, $J = 10,8, 7,5, 2,0$ Hz, 1 H), 8,55 (dt, $J = 8,1, 1,9$ Hz, 1 H), 8,74 (dd, $J = 5,1, 1,7$ Hz, 1 H), 9,29 (dd, $J = 2,0, 0,7$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 260 (M+H) $^+$.

Ejemplo 11**5-(2,3-difluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol**

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N'*-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 2,3-difluorobenzoico (Aldrich). RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD) δ 7,51 - 7,67 (m, 2 H), 8,08 - 8,14 (m, 1 H), 8,18 (ddd, $J = 10,7, 7,5, 2,0$ Hz, 1 H), 8,55 (dt, $J = 8,0, 1,9$ Hz, 1 H), 8,74 (dd, $J = 5,2, 1,6$ Hz, 1 H), 9,29 (dd, $J = 2,4, 0,8$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 260 (M+H) $^+$.

Ejemplo 12**5-(pirazin-2-il)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol**

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N'*-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido pirazin-2-carboxílico (Aldrich). RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD) δ 7,66 (ddd, $J = 8,0, 4,9, 1,0$ Hz, 1 H), 8,60 (dt, $J = 8,0, 1,9$ Hz, 1 H), 8,77 (dd, $J = 5,0, 1,8$ Hz, 1 H), 8,86 - 8,89 (m, 1 H), 8,89 - 8,91 (m, 1 H), 9,34 (dd, $J = 2,4, 0,8$ Hz, 1 H), 9,56 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 226 (M+H) $^+$.

Ejemplo 13**5-(3,5-difluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol**

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N'*-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 3,5-difluorobenzoico (Aldrich). RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD) δ 7,37 (tt, $J = 9,0, 2,3$ Hz, 1 H), 7,65 (ddd, $J = 7,9, 5,0, 1,0$ Hz, 1 H), 7,82 - 7,91 (m, 2 H), 8,56 (dt, $J = 7,9, 2,0$ Hz, 1 H), 8,75 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1 H), 9,30 (dd, $J = 2,0, 0,8$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 260 (M+H) $^+$.

Ejemplo 14**5-(2,3,5-trifluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol**

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N'*-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 2,3,5-trifluorobenzoico (Aldrich). RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD) δ 7,55 - 7,68 (m, 2 H), 7,83 - 7,90 (m, 1 H), 8,57 (dt, $J = 8,1, 1,9$ Hz, 1 H), 8,75 (dd, $J = 5,1, 1,7$ Hz, 1 H), 9,30 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 278 (M+H) $^+$.

Ejemplo 15**5-(2,4,5-trifluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol**

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N'*-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 2,4,5-trifluorobenzoico (Aldrich). RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD) δ 7,55 (td, $J = 10,3, 6,4$ Hz, 1 H), 7,64 (ddd, $J = 8,1, 5,0, 0,8$ Hz, 1 H), 8,23 (ddd, $J = 10,3, 8,6, 6,4$ Hz, 1 H), 8,56 (dt, $J = 8,1, 1,9$ Hz, 1 H), 8,75 (dd, $J = 5,1, 1,7$ Hz, 1 H), 9,29 (d, $J = 1,4$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 278 (M+H) $^+$.

Ejemplo 16**5-(2,5-difluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol**

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N'*-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 2,5-difluorobenzoico (Aldrich). RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD) δ 7,41 - 7,56 (m, 2 H), 7,65 (ddd, $J = 7,9, 5,0, 1,0$ Hz, 1 H), 7,98 - 8,04 (m, 1 H), 8,57 (dt, $J = 8,0, 1,9$ Hz, 1 H), 8,75 (dd, $J = 5,2, 1,6$ Hz, 1 H), 9,31 (dd, $J = 2,0, 0,8$ Hz, 1 H); EM (DCI/ NH_3) m/z 260 (M+H) $^+$.

Ejemplo 17**5-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N*'-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 4-cloro-2,5-difluorobenzoico (Aldrich). RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD) δ 7,65 (ddd, $J = 8,0, 4,9, 1,0$ Hz, 1 H), 7,73 (dd, $J = 9,7, 5,9$ Hz, 1 H), 8,18 (dd, $J = 8,8, 6,1$ Hz, 1 H), 8,57 (dt, $J = 8,1, 1,9$ Hz, 1 H), 8,75 (dd, $J = 4,7, 1,7$ Hz, 1 H), 9,30 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 294 (M+H) $^+$.

Ejemplo 18**5-(5-metilpirazin-2-il)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol**

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N*'-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 5-metilpirazin-2-carboxílico (Aldrich). RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD) δ 2,71 (s, 3 H), 7,66 (ddd, $J = 8,0, 5,1, 0,8$ Hz, 1 H), 8,59 (dt, $J = 7,9, 1,8$ Hz, 1 H), 8,74 - 8,78 (m, 2 H), 9,33 (dd, $J = 2,0, 0,8$ Hz, 1 H), 9,40 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 240 (M+H) $^+$.

Ejemplo 19**4-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzocitrilo**

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando *N*'-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y cloruro de 4-cianobenzoilo (Aldrich). RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD) δ 7,65 (ddd, $J = 8,0, 4,9, 1,0$ Hz, 1 H), 8,02 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 8,42 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 8,57 (dt, $J = 8,1, 1,9$ Hz, 1 H), 8,75 (dd, $J = 4,7, 1,7$ Hz, 1 H), 9,31 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 249 (M+H) $^+$.

Ejemplo 20**2,3,6-trifluoro-5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol**

30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N*'-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 2,4,5-trifluoro-3-hidroxibenzoico (Aldrich). RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD) δ 7,63 - 7,76 (m, 2 H), 8,44 (dt, $J = 7,9, 2,0$ Hz, 1 H), 8,83 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1 H), 9,25 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 294 (M+H) $^+$.

Ejemplo 21**2-fluoro-5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol**

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N*'-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 4-fluoro-3-hidroxibenzoico (Aldrich). RMN H^1 (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,45 (dd, $J = 11,1, 8,7$ Hz, 1 H), 7,62 - 7,71 (m, 2 H), 7,78 (dd, $J = 8,3, 2,0$ Hz, 1 H), 8,43 (dt, $J = 7,9, 1,8$ Hz, 1 H), 8,82 (dd, $J = 5,0, 1,8$ Hz, 1 H), 9,24 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 258 (M+H) $^+$.

Ejemplo 22**2-fluoro-4-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol**

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N*'-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 3-fluoro-4-hidroxibenzoico (Aldrich). RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD) δ 7,09 (t, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,63 (ddd, $J = 7,9, 5,2, 0,8$ Hz, 1 H), 7,86 - 7,93 (m, 2 H), 8,53 (dt, $J = 7,9, 2,0$ Hz, 1 H), 8,72 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1 H), 9,27 (dd, $J = 2,4, 0,8$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 258 (M+H) $^+$.

Ejemplo 23**5-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol**

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N*'-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 3-cloro-4-fluorobenzoico (Aldrich). RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD) δ 7,54 (t, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,64 (ddd, $J = 8,1, 5,0, 0,8$ Hz, 1 H), 8,24 (ddd, $J = 8,6, 4,6, 2,0$ Hz, 1 H), 8,39 (dd, $J = 7,0, 2,2$ Hz, 1 H), 8,55 (dt, $J = 8,1, 1,9$ Hz, 1 H), 8,74 (dd, $J = 4,9, 1,5$ Hz, 1 H), 9,29 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 276 (M+H) $^+$.

Ejemplo 24**5-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando N'-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 3,4-diclorobenzoico (Aldrich). RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD) δ 7,64 (ddd, $J = 8,0, 5,1, 0,8$ Hz, 1 H), 7,82 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 8,14 - 8,19 (m, 1 H), 8,40 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 8,56 (dt, $J = 7,9, 2,0$ Hz, 1 H), 8,75 (dd, $J = 5,2, 1,6$ Hz, 1 H), 9,29 (dd, $J = 2,2, 1,0$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 292 (M+H)⁺.

Ejemplo 25**2-nitro-5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol**

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando N'-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 3-hidroxi-4-nitrobenzoico (Maybridge). RMN H^1 (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 6,51 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 6,92 - 7,31 (s (ancho), 1 H), 7,61 (ddd, $J = 7,9, 4,8, 0,8$ Hz, 1 H), 7,68 (dd, $J = 9,1, 2,4$ Hz, 1 H), 8,40 (dt, $J = 7,9, 2,0$ Hz, 1 H), 8,53 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 8,77 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1 H), 9,20 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 285 (M+H)⁺.

Ejemplo 26**5-(2,3,6-trifluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol**

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando N'-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 2,3,6-trifluorobenzoico (Aldrich). RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD) δ 7,26 - 7,35 (m, $J = 9,4, 9,4, 3,8, 2,0$ Hz, 1 H), 7,62 - 7,77 (m, 2 H), 8,57 (dt, $J = 8,0, 1,9$ Hz, 1 H), 8,76 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1 H), 9,30 (dd, $J = 2,4, 0,8$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 278 (M+H)⁺.

Ejemplo 27**trifluoroacetato de 2,2,2-trifluoro-1-(4-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)etanona**

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando N'-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 4-(2,2,2-trifluoroacetil)benzoico (Aldrich). RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD) δ 7,81 (ddd, $J = 7,9, 5,2, 0,8$ Hz, 1 H), 7,96 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 8,28 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 8,76 (dt, $J = 8,2, 1,8$ Hz, 1 H), 8,82 (dd, $J = 5,2, 1,6$ Hz, 1 H), 9,38 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 320 (M+H)⁺.

Ejemplo 28**5-(3-fluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol**

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando N'-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 3-fluorobenzoico (Aldrich). RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD) δ 7,43 - 7,51 (m, $J = 8,5, 8,5, 2,6, 1,0$ Hz, 1 H), 7,61 - 7,72 (m, 2 H), 7,98 (ddd, $J = 9,1, 2,6, 1,4$ Hz, 1 H), 8,08 (ddd, $J = 8,0, 1,3, 1,0$ Hz, 1 H), 8,56 (dt, $J = 8,0, 1,9$ Hz, 1 H), 8,74 (dd, $J = 5,2, 1,6$ Hz, 1 H), 9,30 (dd, $J = 2,0, 0,8$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 242 (M+H)⁺.

Ejemplo 29**5-(4-fluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol**

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando N'-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 4-fluorobenzoico (Aldrich). RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD) δ 7,39 (t, $J = 8,9$ Hz, 2 H), 7,64 (ddd, $J = 7,9, 4,8, 0,8$ Hz, 1 H), 8,27 - 8,35 (m, 2 H), 8,55 (ddd, $J = 8,1, 2,0, 1,8$ Hz, 1 H), 8,74 (dd, $J = 5,0, 1,8$ Hz, 1 H), 9,29 (dd, $J = 2,2, 1,0$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 242 (M+H)⁺.

Ejemplo 30**5-(2-fluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol**

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando N'-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 2-fluorobenzoico (Aldrich). RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD) δ 7,38 - 7,49 (m, 2 H), 7,64 (ddd, $J = 8,0, 4,9, 1,0$ Hz, 1 H), 7,70 - 7,79 (m, 1 H), 8,28 (td, $J = 7,5, 1,9$ Hz, 1 H), 8,57 (dt, $J = 8,1, 1,9$ Hz, 1 H), 8,74 (dd, $J = 4,7, 1,7$ Hz, 1 H), 9,31 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 242 (M+H)⁺.

Ejemplo 31**3-fluoro-5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N'*-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 3-ciano-5-fluorobenzoico (Aldrich). RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD) δ 7,65 (ddd, $J = 8,0, 5,1, 0,8$ Hz, 1 H), 7,95 (ddd, $J = 8,1, 2,6, 1,6$ Hz, 1 H), 8,32 (ddd, $J = 8,7, 2,6, 1,4$ Hz, 1 H), 8,46 (t, $J = 1,4$ Hz, 1 H), 8,58 (ddd, $J = 8,1, 2,0, 1,8$ Hz, 1 H), 8,76 (dd, $J = 5,2, 1,6$ Hz, 1 H), 9,31 (dd, $J = 2,0, 0,8$ Hz, 1 H) ppm; EM (DGI/ NH_3) m/z 267 (M+H) $^+$.

Ejemplo 32**ácido 3-(2,3-difluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazolclorhídrico****Ejemplo 32A**

15 **3-(2,3-difluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol**
 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 2,3-difluoro-*N'*-hidroxibenzimidamida (Tyger Scientific) e hidrocloruro de cloruro de nicotinoilo (Aldrich). RMN H^1 (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,42 - 7,61 (m, 1 H), 7,67 - 7,85 (m, 2 H), 7,91 - 8,04 (m, 1 H), 8,57 (dt, $J = 8,1, 1,9$ Hz, 1 H), 8,92 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1 H), 9,36 (dd, $J = 2,4, 0,8$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 260 (M+H) $^+$.

Ejemplo 32B**ácido 3-(2,3-difluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazolclorhídrico**

25 Una solución del producto de Ejemplo 32A (320 mg, 1,23 mmoles) en acetato de etilo (5 ml) se agitó con ácido clorhídrico (Aldrich, 4 M en dioxano, 0,5 ml, 2,0 mmoles) a temperatura ambiente durante 4 horas. El compuesto del título se recogió mediante filtración y se secó a vacío. RMN H^1 (300 MHz, $MeOH-d_4$) δ 7,35 - 7,46 (m, 1 H), 7,49 - 7,63 (m, 1 H), 7,93 - 8,07 (m, 1 H), 8,24 (dd, $J = 8,1, 5,8$ Hz, 1 H), 9,10 (dd, $J = 5,8, 1,4$ Hz, 1 H), 9,23 (dt, $J = 8,0, 1,8$ Hz, 1 H), 9,66 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 260 (M+H) $^+$.

Ejemplo 33**ácido 3-(3,4-difluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazolclorhídrico****Ejemplo 33A****3-(3,4-difluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol**

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 3,4-difluoro-*N'*-hidroxibenzimidamida (Tyger Scientific) e hidrocloruro de cloruro de nicotinoilo (Aldrich). RMN H^1 (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,74 (dd, $J = 7,5, 4,4$ Hz, 1 H), 8,60 (dt, $J = 7,8, 2,1$ Hz, 1 H), 8,93 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1 H), 9,38 (dd, $J = 2,2, 1,0$ Hz, 1 H), 9,44 - 9,48 (m, 3 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 260 (M+H) $^+$.

Ejemplo 33B**ácido 3-(3,4-difluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazolclorhídrico**

50 Una solución del producto de Ejemplo 32A (280 mg, 1,08 mmoles) en acetato de etilo (5 ml) se agitó con ácido clorhídrico (Aldrich, 4 M en dioxano, 0,5 ml, 2,0 mmoles) a temperatura ambiente durante 4 horas. El compuesto del título se recogió mediante filtración y se secó a vacío. RMN H^1 (300 MHz, $MeOH-d_4$) δ 7,52 (td, $J = 10,5, 8,3$ Hz, 1 H), 8,00 - 8,17 (m, 2 H), 8,26 (ddd, $J = 8,1, 5,8, 0,7$ Hz, 1 H), 9,08 - 9,14 (m, 1 H), 9,22 - 9,30 (m, 1 H), 9,66 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 260 (M+H) $^+$.

Ejemplo 34**5-(2,6-difluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol**

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N'*-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 2,6-difluorobenzoico (Aldrich). RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD) δ 7,29 (t, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,65 (ddd, $J = 8,0, 4,9, 1,0$ Hz, 1 H), 7,77 (tt, $J = 8,6, 6,1$ Hz, 1 H), 8,57 (ddd, $J = 8,3, 1,9, 1,7$ Hz, 1 H), 8,75 (dd, $J = 4,7, 1,7$ Hz, 1 H), 9,30 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 260 (M+H) $^+$.

Ejemplo 35**3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzenosulfonamida**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando N'-hidroxicotinimidamida (Aldrich) y ácido 3-sulfamoilbenzoico (Oakwood). RMN H¹ (300 MHz, CD₃OD) δ 7,65 (ddd, J = 8,0, 4,9, 1,0 Hz, 1 H), 7,83 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,21 (ddd, J = 7,9, 1,8, 1,0 Hz, 1 H), 8,45 (dt, J = 7,9, 1,4 Hz, 1 H), 8,58 (dt, J = 8,0, 1,9 Hz, 1 H), 8,73 - 8,77 (m, 2 H), 9,31 (dd, J = 2,2, 1,0 Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/NH₃) m/z 303 (M+H)⁺.

Ejemplo 36**5-(2,4-difluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol**

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando N'-hidroxicotinimidamida (Aldrich) y ácido 2,4-difluorobenzoico (Aldrich). RMN H¹ (300 MHz, CD₃OD) δ 7,23 - 7,36 (m, 2 H), 7,64 (ddd, J = 8,1, 5,0, 0,8 Hz, 1 H), 8,35 (td, J = 8,5, 6,4 Hz, 1 H), 8,56 (dt, J = 7,8, 1,9 Hz, 1 H), 8,74 (dd, J = 5,1, 1,7 Hz, 1 H), 9,30 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/NH₃) m/z 260 (M+H)⁺.

Ejemplo 37**5-(2,3,4-trifluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol**

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando N'-hidroxicotinimidamida (Aldrich) y ácido 2,3,4-trifluorobenzoico (Aldrich). RMN H¹ (300 MHz, CD₃OD) δ 7,37 - 7,48 (m, J = 9,3, 9,3, 7,1, 2,4 Hz, 1 H), 7,64 (ddd, J = 7,9, 5,0, 1,0 Hz, 1 H), 8,08 - 8,18 (m, 1 H), 8,56 (dt, J = 8,0, 1,9 Hz, 1 H), 8,75 (dd, J = 5,0, 1,8 Hz, 1 H), 9,30 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/NH₃) m/z 278 (M+H)⁺.

Ejemplo 38**5-(3,4,5-trifluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol**

25 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando N'-hidroxicotinimidamida (Aldrich) y ácido 3,4,5-trifluorobenzoico (Aldrich). RMN H¹ (300 MHz, CD₃OD) δ 7,64 (ddd, J = 8,0, 4,9, 1,0 Hz, 1H), 8,01 - 8,13 (m, 2 H), 8,56 (ddd, J = 8,1, 1,8, 1,6 Hz, 1 H), 8,75 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1 H), 9,29 (dd, J = 2,0, 0,8 Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/NH₃) m/z 278 (M+H)⁺.

Ejemplo 39**5-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol**

40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando N'-hidroxicotinimidamida (Aldrich) y ácido 4-cloro-3-fluorobenzoico (Aldrich). RMN H¹ (300 MHz, CD₃OD) δ 7,64 (ddd, J = 7,9, 5,0, 1,0 Hz, 1 H), 7,78 (dd, J = 8,3, 7,5 Hz, 1 H), 8,07 (ddd, J = 8,3, 2,0, 0,8 Hz, 1 H), 8,12 (dd, J = 9,5, 2,0 Hz, 1 H), 8,55 (dt, J = 7,9, 2,0 Hz, 1 H), 8,74 (dd, J = 5,0, 1,8 Hz, 1 H), 9,28 - 9,30 (m, 1 H) ppm; EM (DCI/NH₃) m/z 276 (M+H)⁺.

Ejemplo 40**5-(3-nitrofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol**

50 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando N'-hidroxicotinimidamida (Aldrich) y cloruro de 3-nitrobenzoilo (Aldrich). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ 7,44 - 7,55 (m, 1 H), 7,82 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,43 - 8,60 (m, 3 H), 8,80 (dd, J = 4,7, 1,7 Hz, 1 H), 9,07 - 9,13 (m, 1 H), 9,42 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/NH₃) m/z 269 (M+H)⁺.

Ejemplo 41**5-(3-(metilsulfonil)fenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol**

60 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando N'-hidroxicotinimidamida (Aldrich) y ácido 3-(metilsulfonil)benzoico (Aldrich). RMN H¹ (300 MHz, CD₃OD) δ 3,24 (s, 3 H), 7,65 (ddd, J = 8,0, 4,9, 1,0 Hz, 1 H), 7,89 - 7,96 (m, 1 H), 8,28 (ddd, J = 8,0, 1,9, 1,0 Hz, 1 H), 8,55 - 8,61 (m, 2 H), 8,75 (dd, J = 5,1, 1,7 Hz, 1 H), 8,78 (t, J = 1,5 Hz, 1 H), 9,32 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/NH₃) m/z 302 (M+H)⁺.

Ejemplo 42**3-(2-cloropiridin-4-il)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol**5 **Ejemplo 42A****2-cloro-N'-hidroxiisonicotinimidamida**

10 Una solución de 2-cloroisonicotinonitrilo (Aldrich, 0,73 g, 5,27 mmoles), e hidroxilamina (Aldrich, 50% en peso, 0,348 g, 5,27 mmoles) en metanol (10 ml) se calentó a reflujo y se agitó durante 1 hora. Las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida para producir el compuesto del título. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6,09 (s, 2 H), 7,67 (dd, $J = 5,4, 1,4$ Hz, 1 H), 7,73 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 8,40 (d, $J = 5,2$ Hz, 1 H), 10,22 (s, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 172 (M+H) $^+$, 174 (M+H) $^+$.

15 **Ejemplo 42B****3-(2-cloropiridin-4-il)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol**

20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el producto de Ejemplo 42A e hidrocloreto de cloruro de nicotinoilo (Aldrich). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,73 (ddd, $J = 8,0, 4,9, 1,0$ Hz, 1 H), 8,04 - 8,13 (m, 2 H), 8,59 (dt, $J = 7,9, 2,0$ Hz, 1 H), 8,71 (d, $J = 5,2$ Hz, 1 H), 8,92 (dd, $J = 5,0, 1,8$ Hz, 1 H), 9,38 (dd, $J = 2,2, 1,0$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 259 (M+H) $^+$, 261 (M+H) $^+$.

Ejemplo 43

25 **3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzamida**

30 Una solución del producto de Ejemplo 1 (248 mg, 1 mmoles) en THF (10 ml) se agitó con trimetilsilanolato de potasio (257 mg, 2,000 mmoles) at 65°C durante 10 horas. A continuación se sofocó con agua (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado se filtró y se secó a vacío para producir el compuesto del título. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,67 (ddd, $J = 7,9, 4,8, 0,8$ Hz, 1 H), 7,78 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 8,23 (dt, $J = 8,1, 1,4, 1,2$ Hz, 1 H), 8,30 [s (ancho, 2 H)], 8,36 (dt, $J = 8,1, 1,3$ Hz, 1 H), 8,48 (dt, $J = 7,9, 2,0$ Hz, 1 H), 8,68 - 8,73 (m, 1 H), 8,83 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1 H), 9,28 (dd, $J = 2,2, 1,0$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 267 (M+H) $^+$.

35 **Ejemplo 44****4-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2(1H)-ona-ácido clorhídrico**

40 Una solución del producto de Ejemplo 42 (100 mg, 0,39 mmoles) en ácido clorhídrico concentrado (Aldrich, 36,5%, 3,0 ml) se calentó en un microondas Emry™ Creator a 150°C a 300 vatios durante 60 minutos. Después se concentró. El residuo se agitó en etanol/acetato de etilo (v. 1/1, 5 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. El compuesto del título se recogió mediante filtración y se secó. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6,75 (dd, $J = 6,7, 1,6$ Hz, 1 H), 7,04 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 7,61 (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 7,67 - 7,81 (m, 1 H), 8,56 (dt, $J = 8,0, 1,9$ Hz, 1 H), 8,91 (dd, $J = 5,0, 1,8$ Hz, 1 H), 9,31 - 9,40 (m, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 241 (M+H) $^+$.

45 **Ejemplo 45****3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoato de *tert*-butilo**

50 Se acopló N'-hidroxinicotinimidamida (274 mg, 2,00 mmoles) con ácido 3-(*tert*-butoxicarbonil)benzoico (Aldrich) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 8, RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD) δ 1,65 (s, 9 H), 7,65 (ddd, $J = 7,9, 4,8, 0,8$ Hz, 1 H), 7,71 - 7,77 (m, 1 H), 8,26 (ddd, $J = 7,7, 1,8, 1,6$ Hz, 1 H), 8,42 - 8,46 (m, 1 H), 8,57 (dt, $J = 7,9, 2,0$ Hz, 1 H), 8,73 - 8,78 (m, 2 H), 9,31 (dd, $J = 2,2, 1,0$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 324 (M+H) $^+$.

55 **Ejemplo 46****2-amino-5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol**

60 Una solución del producto de Ejemplo 25 (284 mg, 1 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) se agitó con níquel Raney® (Aldrich, 100 mg) en hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. El catalizador se separó a continuación mediante filtración y la solución orgánica se concentró para producir el compuesto del título. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5,67 (s, 2 H), 6,74 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,41 - 7,50 (m, 2 H), 7,62 (dd, $J = 8,3, 4,6$ Hz, 1 H), 8,39 (dt, $J = 8,2, 1,9, 1,7$ Hz, 1 H), 8,78 (dd, $J = 4,7, 1,7$ Hz, 1 H), 9,20 (d, $J = 1,7$ Hz, 1 H), 9,74 (s (ancho), 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 255 (M+H) $^+$.

Ejemplo 47**N,N-dimetil-4-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina**

5 Una solución del producto de Ejemplo 42 (100 mg, 0,39 mmoles) en dimetilformamida (2,0 ml) e hidróxido de amonio (0,5 ml) se selló y se calentó a 150°C en un microondas Emry™ Creator a 300 vatios durante 60 minutos. Después se concentró. El residuo se agitó en agua (5 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. El compuesto del título se recogió mediante filtración y se secó. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,12 (s, 6 H), 7,18 (dd, $J = 5,2, 1,2$ Hz, 1 H), 7,21 (t, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 7,66 - 7,78 (m, 1 H), 8,31 (dd, $J = 4,8, 0,8$ Hz, 1 H), 8,57 (ddd, $J = 8,3, 2,0, 1,6$ Hz, 1 H), 8,91 (dd, $J = 5,0, 1,8$ Hz, 1 H), 9,35 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 268 (M+H) $^+$.

10

Ejemplo 48**ácido 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico**

15 Una solución del producto de Ejemplo 45 (180 mg, 0,56 mmoles) en cloruro de metileno (5 ml) se agitó con ácido trifluoroacético (1 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación se concentró y el residuo se agitó en agua (15 ml) durante 1 hora. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó para producir el compuesto del título. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,66 (ddd, $J = 7,9, 4,8, 0,8$ Hz, 1 H), 7,83 (t, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 8,28 (ddd, $J = 8,0, 1,5, 1,2$ Hz, 1 H), 8,42 - 8,51 (m, 2 H), 8,70 (t, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 8,83 (dd, $J = 5,0, 1,8$ Hz, 1 H), 9,28 (dd, $J = 2,2, 1,0$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 268 (M+H) $^+$.

20

Ejemplo 49**ácido 5-(3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazolclorhídrico**

25 Una solución del producto de Ejemplo 1 (248 mg, 1,0 mmoles) en tolueno (anhidro, 10 ml) se agitó con azidotributilestannano (Aldrich, 498 mg, 1,50 mmoles) a 110°C durante 15 horas. Después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó con 5 ml de hidróxido de sodio (1 N) a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución orgánica se separó, la mezcla acuosa se aciduló a pH = 2-3 con ácido clorhídrico (10% en peso) y se agitó durante 30 2 horas. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó para producir el producto del título. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,70-7,76 (m, 1 H), 7,86 - 7,98 (m, 1 H), 8,23 (ddd, $J = 7,8, 1,7, 1,0$ Hz, 0,2 H), 8,38 - 8,46 (m, 1,6 H), 8,49 - 8,53 (m, 0,2 H), 8,56 (ddd, $J = 8,1, 1,9$ Hz, 0,8 H), 8,65 (ddd, $J = 1,7, 0,7$ Hz, 0,2 H), 8,83 - 8,92 (m, 2 H), 9,30 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 0,2 H), 9,33 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 0,8 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 292 (M+H) $^+$.

30

Ejemplo 50**N,N-dietil-3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzenosulfonamida****Ejemplo 50A****ácido 3-(N,N-dietilsulfamoil)benzoico**

45 Se añadió dietilamina (Aldrich, 2,5 ml, 24 mmoles) a una solución de ácido 3-(clorosulfonyl)benzoico (Aldrich, 2,0 g, 9,1 mmoles) en diclorometano anhidro (20 ml) a 0°C. La mezcla se agitó después a 0°C durante 2 horas. Las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se trató con hidrogenosulfato de potasio acuoso (1 M, 10 ml) y a continuación se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y a continuación se concentraron para producir el compuesto del título. RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD) δ 1,13 (t, $J = 7,1$ Hz, 6 H), 3,22 - 3,30 (m, 4 H), 7,69 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 8,03 (ddd, $J = 7,9, 1,9, 1,4$ Hz, 1 H), 8,25 (dt, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 1 H), 8,40 (t, $J = 1,7$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 275 (M+ NH_4) $^+$.

50

Ejemplo 50B**N,N-Dietil-3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzenosulfonamida**

55 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N*-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y el producto de Ejemplo 50A. RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD) δ 1,17 (t, $J = 7,1$ Hz, 6 H), 3,29 - 3,37 (m, 4 H), 7,65 (ddd, $J = 8,1, 5,0, 0,8$ Hz, 1 H), 7,86 (t, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 8,14 (ddd, $J = 7,9, 1,8, 1,2$ Hz, 1 H), 8,48 (dt, $J = 7,9, 1,5$ Hz, 1 H), 8,58 (dt, $J = 8,1, 1,9$ Hz, 1 H), 8,62 (t, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 8,75 (dd, $J = 5,1, 1,7$ Hz, 1 H), 9,31 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 359 (M+H) $^+$.

Ejemplo 51**2-fluoro-5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo**

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N*'-hidroxicotinimidamida (Aldrich) y ácido 3-ciano-4-fluorobenzoico (Aldrich). RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,62 - 7,71 (m, 2 H), 8,54 - 8,63 (m, 2 H), 8,69 (dd, $J = 5,9, 2,2$ Hz, 1 H), 8,75 (dd, $J = 4,9, 1,5$ Hz, 1 H), 9,30 (dd, $J = 2,0, 1,0$ Hz, 1 H); EM (DCI/ NH_3) m/z 267 (M+H) $^+$.

Ejemplo 52

10

ácido 3-(3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazolclorhídrico

15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 49 utilizando el producto de Ejemplo 3 y azidotributilestannano (Aldrich). RMN H^1 (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,74 (dd, $J = 7,3, 5,4$ Hz, 1 H), 7,87 (t, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 8,25 - 8,43 (m, 2 H), 8,53 - 8,70 (m, 1 H), 8,75 - 8,85 (m, 1 H), 8,88 - 9,00 (m, 1 H), 9,32 - 9,58 (m, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 292 (M+H) $^+$.

Ejemplo 53**3-(6-cloropiridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol****Ejemplo 53A****6-Cloro-*N*'-hidroxicotinimidamida**

25 Una solución de 2-cloroisonicotinonitrilo (Aldrich, 5,0 g, 36,1 mmoles) y hidroxilamina (Aldrich, 50% en peso, 2,38 g, 36,0 mmoles) en metanol (100 ml) se calentó a reflujo y se agitó durante 1 hora. Las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida para producir el compuesto del título. RMN H^1 (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 6,03 (s, 2 H), 7,54 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 8,07 (dd, $J = 8,3, 2,4$ Hz, 1 H), 8,67 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 9,94 (s, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 172 (M+H) $^+$, 189 (M+H) $^+$.

30

Ejemplo 53B**3-(6-cloropiridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol**

35 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el producto de Ejemplo 53A e hidrocioruro de cloruro de nicotinoilo (Aldrich). RMN H^1 (300 MHz, $MeOH-d_4$) δ 7,62 - 7,75 (m, 2 H), 8,53 (dd, $J = 8,1, 2,4$ Hz, 1 H), 8,60 - 8,67 (m, 1 H), 8,85 (dd, $J = 5,1, 1,7$ Hz, 1 H), 9,14 (dd, $J = 2,4, 0,7$ Hz, 1 H), 9,39 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 259 (M+H) $^+$, 261 (M+H) $^+$.

Ejemplo 54**5-(6-cloropiridin-3-il)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol**

45 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando *N*'-hidroxicotinimidamida (Tyger) y cloruro de 6-cloronicotinoilo (Aldrich). RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 (dd, $J = 7,6, 5,3$ Hz, 1 H), 7,57 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 8,40 - 8,48 (m, 2 H), 8,80 (dd, $J = 4,7, 1,7$ Hz, 1 H), 9,24 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 9,40 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 259 (M+H) $^+$, 261 (M+H) $^+$.

Ejemplo 55

50

5-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2(1H)-ona

55 Una solución del producto de Ejemplo 53B (0,10 g, 0,39 mmoles) en ácido clorhídrico concentrado (1,0 ml) se calentó en un microondas a 150°C a 300 vatios durante 60 minutos. Después se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía [gel de sílice, $CHCl_3$ /metanol (con hidróxido de amonio al 10% v/v), v. 90/10] para proporcionar el compuesto del título. RMN H^1 (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 6,28 - 6,73 (m, 1 H), 7,64 - 7,74 (m, 1 H), 7,98 (dd, $J = 9,5, 2,7$ Hz, 1 H), 8,14 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 8,49 - 8,56 (m, 1 H), 8,89 (dd, $J = 4,7, 1,7$ Hz, 1 H), 9,32 (d, $J = 1,4$ Hz, 1 H), 12,17 (s, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 241 (M+H) $^+$, 258 (M+ NH_4) $^+$.

Ejemplo 56**5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2(1H)-ona**

65 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 55 utilizando el producto de Ejemplo 54, RMN H^1 (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 6,55 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 7,63 (dd, $J = 7,6, 5,3$ Hz, 1 H), 8,05 (dd, $J = 9,8, 2,7$

Hz, 1 H), 8,31 - 8,47 (m, 2 H), 8,80 (d, $J = 3,4$ Hz, 1 H), 9,22 (s, 1 H), 12,41 (s, 1 H) ppm; EM (DCI/NH₃) m/z 241 (M+H)⁺, 258 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 57

N-metil-3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzenosulfonamida

Ejemplo 57A

ácido 3-(N-metilsulfamoil)benzoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 50A utilizando ácido 3-(clorosulfonil)benzoico (Aldrich) y metilamina (Aldrich). RMN H¹ (300 MHz, CD₃OD) δ 2,54 (s, 3 H), 7,70 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 8,02 - 8,07 (m, 1 H), 8,23 - 8,28 (m, 1 H), 8,45 (t, $J = 1,9$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/NH₃) m/z 233 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 57B

N-metil-3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N*'-hidroxicotinimidamida (Aldrich) y el producto de Ejemplo 57A. RMN H¹ (300 MHz, CD₃OD) δ 2,60 (s, 3 H), 7,65 (ddd, $J = 8,1, 5,0, 0,8$ Hz, 1 H), 7,87 (t, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 8,15 (ddd, $J = 8,0, 1,9, 1,0$ Hz, 1 H), 8,48 (ddd, $J = 7,8, 1,7, 1,0$ Hz, 1 H), 8,58 (dt, $J = 8,1, 1,9$ Hz, 1 H), 8,67 (t, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 8,75 (dd, $J = 4,7, 1,7$ Hz, 1 H), 9,31 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/NH₃) m/z 317 (M+H)⁺.

Ejemplo 58

dihidrocloruro de 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)anilina

Ejemplo 58A

3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)anilina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 46 utilizando el producto de Ejemplo 40, RMN H¹ (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5,60 (s, 2 H), 6,84 - 6,93 (m, 1 H), 7,24 - 7,33 (m, 2 H), 7,41 (d, $J = 1,7$ Hz, 1 H), 7,60 - 7,67 (m, 1 H), 8,38 - 8,45 (m, 1 H), 8,81 (dd, $J = 5,1, 1,7$ Hz, 1 H), 9,23 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/NH₃) m/z 239 (M+H)⁺, 256 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 58B

dihidrocloruro de 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)anilina

Una solución del producto de Ejemplo 58A (60 mg, 0,25 mmoles) en acetato de etilo (2 ml) se agitó con ácido clorhídrico (Aldrich, 4 M en dioxano, 0,14 ml, 0,55 mmoles) a temperatura ambiente durante 4 horas. El compuesto del título se recogió mediante filtración y se secó a vacío. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,44 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,62 (t, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,80 (dd, $J = 7,9, 5,2$ Hz, 1 H), 7,85 - 7,96 (m, 2 H), 8,60 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 8,90 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 9,31 (s, 1 H) ppm; EM (DCI/NH₃) m/z 239 (M+H)⁺, 256 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 59

(3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)metanamina bis(ácido clorhídrico)

Una solución del producto de Ejemplo 62 (120 mg, 0,34 mmoles) en acetato de etilo (5 ml) se agitó con ácido clorhídrico (Aldrich, 4 M en dioxano, 0,5 ml, 2,0 mmoles) a temperatura ambiente durante 4 horas. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó a vacío para producir el compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,21 (q, $J = 5,9$ Hz, 2 H), 7,65 - 7,79 (m, 2 H), 7,86 (dt, $J = 8,0, 1,3$ Hz, 1 H), 8,24 (dt, $J = 7,7, 1,4$ Hz, 1 H), 8,35 - 8,45 (m, 3 H), 8,48 (dt, $J = 8,1, 1,9$ Hz, 1 H), 8,85 (dd, $J = 4,9, 1,2$ Hz, 1 H), 9,28 (d, $J = 1,4$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/NH₃) m/z 253 (M+H)⁺.

Ejemplo 60

5-(2-cloropiridin-4-il)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando *N*'-hidroxicotinimidamida (Aldrich) y cloruro de 2-cloroisonicotinoilo (Maybridge). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,68 (ddd, $J = 7,9, 4,8, 0,8$ Hz, 1 H), 8,16 (dd, $J = 5,1, 1,4$ Hz, 1 H), 8,23 (dd, $J = 1,5, 0,8$ Hz, 1 H), 8,42 - 8,54 (m, 1 H),

8,77 (dd, $J = 5,1, 0,7$ Hz, 1 H), 8,84 (dd, $J = 4,7, 1,7$ Hz, 1 H), 9,28 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/NH₃) m/z 259 (M+H)⁺, 261 (M+H)⁺.

Ejemplo 61

4-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2(1H)-ona ácido clorhídrico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44 utilizando el producto de Ejemplo 60, RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,81 (dd, $J = 6,6, 1,9$ Hz, 1 H), 7,09 - 7,14 (m, 1 H), 7,67 - 7,76 (m, 2 H), 8,51 (dt, $J = 8,0, 1,9, 1,7$ Hz, 1 H), 8,86 (dd, $J = 4,9, 1,5$ Hz, 1 H), 9,28 (d, $J = 1,4$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/NH₃) m/z 241 (M+H)⁺.

Ejemplo 62

3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)encilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N*-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 3-((terc-butoxicarbonilamino)metil)benzoico (Fluka). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,42 (s, 9 H), 4,27 (d, $J = 6,1$ Hz, 2 H), 7,51 - 7,72 (m, 4 H), 8,01 - 8,17 (m, 2 H), 8,45 (dt, $J = 8,1, 1,9$ Hz, 1 H), 8,82 (dd, $J = 5,1, 1,7$ Hz, 1 H), 9,26 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/NH₃) m/z 353 (M+H)⁺.

Ejemplo 63

5-(3-bromofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando *N*-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y cloruro de 3-bromobenzoilo (Aldrich). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,60 - 7,71 (m, 2 H), 7,98 (ddd, $J = 8,1, 2,0, 1,0$ Hz, 1 H), 8,22 (ddd, $J = 7,4, 1,6, 1,3$ Hz, 1 H), 8,35 (t, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 8,46 (dt, $J = 7,9, 2,0$ Hz, 1 H), 8,83 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1 H), 9,27 (dd, $J = 2,4, 0,8$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/NH₃) m/z 302 (M+H)⁺, 304 (M+H)⁺.

Ejemplo 64

1-(3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)pirrolidin-2-ona

Una solución del producto de Ejemplo 63 (200mg, 0,66 mmoles) y pirrolidin-2-ona (Aldrich, 85 mg, 0,99 mmoles) en tolueno (anhidro 10 ml) se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces, se añadieron carbonato de cesio (Aldrich, 324 mg, 0,993 mmoles) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (Aldrich, 12,1 mg, 0,013 mmoles), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Aldrich, 23,0 mg, 0,040 mmoles, xantfos), se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces. La mezcla se calentó después a 100°C y se agitó en nitrógeno durante 15 horas. Después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con salmuera (2 x 5 ml), se concentró, se purificó mediante cromatografía (v. acetato de etilo/hexano = 1/1, R_f = 0,1) para producir el compuesto del título. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,04 - 2,19 (m, 2 H), 2,57 (t, $J = 7,9$ Hz, 2 H), 3,95 (t, $J = 6,9$ Hz, 2 H), 7,60 - 7,75 (m, 2 H), 7,84 - 8,10 (m, 2 H), 8,46 (dt, $J = 7,9, 2,0$ Hz, 1 H), 8,64 (t, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 8,82 (dd, $J = 5,0, 1,8$ Hz, 1 H), 9,26 (dd, $J = 2,4, 0,8$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/NH₃) m/z 307 (M+H)⁺.

Ejemplo 65

3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N*-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 3-((terc-butoxicarbonilamino)metil)benzoico (Aldrich). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ 1,56 (s, 9 H), 6,71 (s, 1 H), 7,39 - 7,58 (m, 2 H), 7,68 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 7,89 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,45 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 8,77 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 9,40 (s, 1 H) ppm; EM (DCI/NH₃) m/z 339 (M+H)⁺, 356 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 66

N,N-dimetil-1-(3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)metanamina, sal de bisácido clorhídrico

La base libre del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N*-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 3-((dimetilamino)metil)benzoico (Aldrich). Una solución de esta base libre en acetato de etilo (5 ml) se trató con ácido clorhídrico (Aldrich, 0,5 ml, 4M en dioxano) a temperatura ambiente durante 2 horas. El compuesto del título se recogió mediante filtración y se secó a vacío. RMN H¹ (300 MHz, CD₃OD) δ 2,93 (s, 6 H), 4,51 (s, 2 H), 7,82 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,90 (dt, $J = 7,8, 1,5$ Hz, 1 H), 8,23 (dd, $J = 8,0, 5,9$ Hz, 1 H), 8,42 (dt, $J = 7,7, 1,4$ Hz, 1 H), 8,49 (t, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 9,04 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 9,21 (dt, $J = 8,1, 1,7$ Hz, 1 H), 9,56 (s, 1 H) ppm; EM (DCI/NH₃) m/z 281 (M+H)⁺.

Ejemplo 67**5-(3-(piperazin-1-il)fenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol bis(ácido clorhídrico)**5 **Ejemplo 67A****4-(3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo**

Una solución del producto de Ejemplo 63 (200mg, 0,66 mmoles) y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (Aldrich, 123 mg, 0,66 mmoles) en tolueno (anhidro, 10 ml) se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces, se añadieron t-butóxido de sodio (Aldrich, 64 mg, 0,66 mmoles) y tris(dibencilidenacetona)dipaladip(0) (Aldrich, 12,1 mg, 0,013 mmoles), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Aldrich, 23,0 mg, 0,040 mmoles, xantfos), se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces. La mezcla se calentó después a 100°C y se agitó en nitrógeno durante 15 horas. Después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con salmuera (2 x 5 ml), se concentró, se purificó mediante cromatografía (v. acetato de etilo/hexano = 1/1, $R_f = 0,6$) para producir el compuesto del título. RMN H^1 (300 MHz, MeOH- d_4) δ 1,49 (s, 9 H), 3,25 - 3,30 (m, 4 H), 3,56 - 3,71 (m, 4 H), 7,31 (ddd, $J = 8,4, 2,6, 0,8$ Hz, 1 H), 7,49 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,64 (ddd, $J = 8,0, 4,9, 0,7$ Hz, 1 H), 7,70 (dt, $J = 8,0, 1,1$ Hz, 1 H), 7,79 (dd, $J = 2,4, 1,7$ Hz, 1 H), 8,56 (dt, $J = 7,9, 2,0$ Hz, 1 H), 8,74 (dd, $J = 4,9, 1,5$ Hz, 1 H), 9,29 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 408 $^+(M+H)^+$.

Ejemplo 67B**5-(3-(piperazin-1-il)fenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol bis(ácido clorhídrico)**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 59 utilizando el producto de Ejemplo 67A. RMN H^1 (300 MHz, MeOH- d_4) δ 3,40 - 3,48 (m, 4 H), 3,54 - 3,62 (m, 4 H), 7,42 (ddd, $J = 8,3, 2,8, 0,8$ Hz, 1 H), 7,58 (t, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,78 - 7,94 (m, 2 H), 8,24 - 8,39 (m, 1 H), 9,08 (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 9,32 (dt, $J = 8,3, 1,8$ Hz, 1 H), 9,59 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 308 $^+(M+H)^+$.

30 **Ejemplo 68****1-(3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)etanona**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando N'-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 3-acetilbenzoico (Aldrich). RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD) δ 2,72 (s, 3 H), 7,66 (ddd, $J = 8,0, 4,9, 1,0$ Hz, 1 H), 7,80 (t, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 8,31 (ddd, $J = 8,1, 1,4, 1,2$ Hz, 1 H), 8,47 (ddd, $J = 8,1, 1,4, 1,2$ Hz, 1 H), 8,59 (ddd, $J = 8,1, 2,0, 1,8$ Hz, 1 H), 8,75 (dd, $J = 5,2, 1,6$ Hz, 1 H), 8,81 (t, $J = 1,4$ Hz, 1 H), 9,32 (dd, $J = 2,4, 0,8$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 266 $^+(M+H)^+$.

40 **Ejemplo 69****6-cloropiridin-3-il)-5-(2,3-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el producto de Ejemplo 53A y cloruro de 2,3-difluorobenzoilo (Aldrich). RMN H^1 (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,41 - 7:59 (m, 1 H), 7,76 - 7,93 (m, 2 H), 8,05 (dd, $J = 7,8, 6,1$ Hz, 1 H), 8,48 (dd, $J = 8,3, 2,5$ Hz, 1 H), 9,08 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 294 $^+(M+H)^+$, 296 $^+(M+H)^+$.

Ejemplo 7050 **3-(6-cloropiridin-3-il)-5-(3,4-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol**

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el producto de Ejemplo 53A y cloruro de 3,4-difluorobenzoilo (Aldrich). RMN H^1 (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 7,70 - 7,83 (m, 2 H), 8,03 - 8,15 (m, 1 H), 8,22 - 8,36 (m, 1 H), 8,48 (dd, $J = 8,1, 2,4$ Hz, 1 H), 9,08 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/ NH_3) m/z 294 $^+(M+H)^+$, 296 $^+(M+H)^+$.

Ejemplo 7160 **(R)-3-(piridin-3-il)-5-(3-(pirrolidin-2-il)fenil)-1,2,4-oxadiazol bis(ácido clorhídrico)****Ejemplo 71A****(R)-2-(3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo**

En nitrógeno, a una solución de pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (Aldrich, 0,52 g, 3,00 mmoles) y (-)-esparteina (Aldrich, 0,69 g, 3,0 mmoles) en éter t-butil metílico (Aldrich, anhidro, 10 ml) se le añadió sec-butil litio (Aldrich, 1,4 M en ciclohexano, 2,2 ml, 3,1 mmoles) a -78°C. Después de completar la adición, se agitó a -78°C durante 3 horas. A continuación se añadió lentamente cloruro de cinc (Aldrich, 1 M en éter dietílico, 2,0 ml, 2,0 mmoles) y la solución resultante se agitó a -78°C durante 30 minutos adicionales y a continuación se templó a temperatura ambiente, se agitó durante otros 30 minutos a temperatura ambiente antes de la adición de una solución del producto del Ejemplo 63 (0,30 g, 1,0 mmoles) en tetrahidrofurano (anhidro, 5,0 ml) y bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio(0) (Strem, 10,2 mg, 0,02 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y se sofocó con hidróxido de amonio (5 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos combinados se concentraron y se purificaron mediante cromatografía (v. hexanos/acetato de etilo = 1/1, $R_f = 0,5$) para producir el compuesto del título. RMN H^1 (300 MHz, MeOH- d_4) δ 1,19 (s (ancho), 6 H), 1,48 (s (ancho), 3 H), 1,83 - 2,00 (m, 2 H), 2,37 - 2,55 (m, $J = 8,1$, 8,1 Hz, 1 H), 3,57 - 3,72 (m, 2 H), 4,90 - 5,14 (m, 1 H), 7,47 - 7,73 (m, 3 H), 8,00 - 8,25 (m, 2 H), 8,56 (dt, $J = 8,3$, 1,8 Hz, 1 H), 8,74 (dd, $J = 5,1$, 1,7 Hz, 1 H), 9,29 (dd, $J = 2,0$, 0,7 Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/NH₃) m/z 393 (M+H)⁺.

15 **Ejemplo 71 B**

(R)-3-(Piridin-3-il)-5-(3-(pirrolidin-2-il)fenil)-1,2,4-oxadiazol bis(ácido clorhídrico)

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 59 utilizando el producto de Ejemplo 71A. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,98 - 2,27 (m, 3 H), 2,39 - 2,50 (m, 1 H), 3,22 - 3,51 (m, 2 H), 4,55 - 4,81 (m, 1 H), 7,71 - 7,82 (m, 2 H), 7,96 (d, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 8,26 (dt, $J = 7,8$, 1,2 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,58 (dt, $J = 8,1$, 1,9 Hz, 1 H), 8,89 (dd, $J = 5,2$, 1,6 Hz, 1 H), 9,21 - 9,53 (m, $J = 1,6$ Hz, 2 H) ppm; EM (DCI/NH₃) m/z 293 (M+H)⁺.

25 **Ejemplo 72**

5-(3-(1H-pirazol-3-il)fenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N*-hidroxicotinimidamida (Aldrich) y ácido 3-(1H-pirazol-3-il)benzoico (Maybridge). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6,91 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,62 - 7,69 (m, 1 H), 7,72 (t, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,79 - 7,92 (m, 1 H), 7,82-7,88 (m, 1H), 8,10-8,20 (m, 3 H), 8,49 (dt, $J = 8,2$, 1,9, 1,7 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,83 (dd, $J = 4,7$, 1,7 Hz, 1 H), 9,29 (dd, $J = 2,2$, 0,8 Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/NH₃) m/z 290 (M+H)⁺.

35 **Ejemplo 73**

1-(3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)etanol

Una solución del producto de Ejemplo 68 (265 mg, 1,0 mmoles) en etanol (5 ml) se agitó con borohidruro de sodio (Aldrich, 83 mg, 2,2 mmoles) a temperatura ambiente durante 16 horas. El sólido inorgánico se separó mediante filtración con un filtro de jeringa y la mezcla líquida se purificó mediante HPLC preparativa (Gilson, columna, Xbridge[®] 5 μ m, 30 x 100 mm. disolvente de elución, acetonitrilo/agua (pH = 10, tampón NH₄HCO₃-NH₃•H₂O), v. 5/95 a 95/5 a lo largo de 35 minutos, velocidad de flujo, 40 ml/minuto, uv, 234 nm). Las fracciones del producto deseado se recogieron y se concentraron para producir el producto deseado. RMN H^1 (300 MHz, CD₃OD) δ 1,51 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H), 4,97 (c, $J = 6,6$ Hz, 1 H), 7,57 - 7,73 (m, 3 H), 8,13 (dt, $J = 7,6$, 1,5 Hz, 1 H), 8,28 (t, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 8,57 (dt, $J = 7,9$, 1,8 Hz, 1 H), 8,74 (dd, $J = 5,0$, 1,8 Hz, 1 H), 9,30 (dd, $J = 2,2$, 1,0 Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/NH₃) m/z 268 (M+H)⁺.

50 **Ejemplo 74**

3-(3-(6-cloropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el producto de Ejemplo 53A y cloruro de 3-cianobenzoilo (Aldrich). RMN H^1 (300 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,75 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,93 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 8,30 - 8,50 (m, 2 H), 8,54 (s, 1 H), 9,19 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/NH₃) m/z 283 (M+H)⁺, 300 (M+NH₄)⁺.

60 **Ejemplo 75**

3-(4-fluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol

Se disolvió 4-fluoro-*N*'-hidroxibenzimidamida (0,154 g, 1 mmoles) en piridina (10 ml) y se añadió cloruro de nicotinoilo (Aldrich, 0,141 g, 1 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción enfriada se sofocó con agua (25 ml) y se filtró. El sólido se purificó adicionalmente por medio de cromatografía en columna instantánea (metanol al 5%/diclorometano) para producir el producto del título. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,47 (t, $J = 6,8$ Hz, 2 H), 7,74-7,70 (m, 1 H), 8,20-8,15

(m, 2 H), 8,58-8,54 (m, 1 H), 8,91-8,89 (dd, $J = 1,7,1,7$ Hz, 1 H), 9,35 (d, $J = 1,4$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/NH₃) m/z 242 (M+H)⁺.

Ejemplo 76

3-(5-(6-cloropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 4B utilizando 3-ciano-N'-hidroxibenzimidamida (Ejemplo 4A) y cloruro de 6-cloronicotinoilo (Aldrich). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (m, 2 H), 8,17 (m, 1 H), 8,4 (m, 1 H), 8,43 (d, $J = 1,7$ Hz, 1 H), 8,6 (m, 1 H), 9,25 (d, $J = 1,7$ Hz, 1 H) ppm; EM (DCI/NH₃) m/z 283 (M+H)⁺.

Ejemplo 77

3-(5-(2-fluoropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 4B utilizando 3-ciano-N'-hidroxibenzimidamida (Ejemplo 4A) y cloruro de 2-fluoronicotinoilo (Aldrich). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (m, 1 H), 7,95 (m, 1 H), 8,17 (m, 1 H), 8,17 (m, 1 H), 8,43 (m, 1 H), 8,6 (m, 1 H), 8,8 (m, 1 H) ppm; EM (DCI/NH₃) m/z 267 (M+H)⁺.

Ejemplo 78

3-fluoro-5-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 4B utilizando 3-ciano-5-fluoro-N'-hidroxibenzimidamida (Preparada a partir de 5-fluoroisofaltonitrilo utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 4A.) y cloruro de nicotinoilo (Aldrich). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,77 (m, 1 H), 8,2 (m, 2 H), 8,4 (m, 1 H), 8,6 (m, 1 H), 8,9 (m, 1 H), 9,4 (m, 1 H) ppm; EM (DCI/NH₃) m/z 267 (M+H)⁺.

Además de los compuestos específicos, un experto normal en la técnica podría reconocer fácilmente también que se podrían incorporar una variedad de sales, ésteres, y amidas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de origen a una composición, método, o artículo de manufactura de la presente invención.

Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen cationes basados en metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio y similares y cationes amonio cuaternario y amina no tóxicos incluyendo amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina y similares. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilendiamina, etanolamina, dietenolamina, piperidina, piperazina y similares.

También resultará fácilmente evidente para un experto en la técnica que los compuestos se pueden generar in vivo mediante la administración de un fármaco precursor que, después de su administración, libera el fármaco in vivo a través de un procedimiento químico o fisiológico (p. ej., un compuesto de origen al ser puesto a pH fisiológico o a través de la acción de una enzima se convierte en la forma de fármaco deseada).

Administración

Como se ha observado anteriormente, se ha descubierto que el dolor se pueden tratar por medio de la administración simultánea a un paciente (p. ej., un mamífero, tal como un ser humano) que lo necesite, de un PAM de α4β2 y un ligando del receptor α4β2. Tal combinación puede ser especialmente útil para la ampliación del intervalo de dosificación para obtener efectos terapéuticamente beneficiosos.

Según se utiliza en esta solicitud, el término "administración concomitante" hace referencia a la administración del ligando del receptor α4β2 a un paciente, al que se ha prescrito (o ha consumido) al menos un PAM de α4β2, en un momento apropiado de manera que puedan desaparecer los síntomas del paciente. Esto puede significar la administración simultánea de un PAM de α4β2 y un ligando del receptor α4β2, o la administración de las medicaciones en momentos diferentes, pero apropiados. El establecimiento de tal programa de dosificación apropiado resultará evidente para un experto en la técnica, tal como un médico que trate diversos estados dolorosos.

El intervalo de dosificación al que se administrarán concomitantemente el PAM de α4β2 y un ligando del receptor α4β2 puede variar ampliamente. La dosificación específica será elegida por el médico del paciente teniendo en cuenta los compuestos concretos elegidos, la gravedad de la dolencia del paciente, y cualquier otra afección médica o enfermedad que esté sufriendo el paciente, otros fármacos que esté tomando el paciente y su potencial para ocasionar una interacción o evento adverso, la respuesta previa del paciente a la medicación, y otros factores. Los

intervalos de dosificación adecuados para el PAM de $\alpha 4\beta 2$ son de alrededor de 0,0001 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal. Los intervalos de dosificación adecuados para el ligando del receptor $\alpha 4\beta 2$ son de alrededor de 0,0001 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal.

5 El PAM de $\alpha 4\beta 2$ y un ligando del receptor $\alpha 4\beta 2$ se deben administrar concomitantemente en cantidades que son eficaces para tratar el dolor del paciente, un trastorno cognitivo, o una afección relacionada. En términos más generales, se podría crear una combinación de la presente invención eligiendo una dosificación de un PAM de $\alpha 4\beta 2$ y un ligando del receptor $\alpha 4\beta 2$ de acuerdo con el espíritu de las pautas presentadas anteriormente.

10 La invención también se lleva a cabo por medio del uso de un PAM de $\alpha 4\beta 2$ junto con un ligando del receptor $\alpha 4\beta 2$ de cualquier manera que proporcione niveles eficaces de los compuestos en el organismo al mismo tiempo. Típicamente, la combinación se administrará oralmente.

15 Sin embargo, la invención no está limitada a la administración oral. Se debe considerar que la invención cubre cualquier ruta de administración que sea apropiada para las medicaciones implicadas para el paciente. Por ejemplo, la administración transdérmica puede ser muy deseable para pacientes que son olvidadizos o reticentes a la ingestión de medicamentos orales. Los inyectables pueden ser apropiados para pacientes que rechazan su medicación. Uno de los fármacos puede ser administrado por una ruta, tal como la oral, y los otros pueden ser administrados por la ruta transdérmica, percutánea, intravenosa, intramuscular, intranasal, o intrarrectal, en circunstancias particulares. La ruta de administración puede variar de cualquier modo, limitada por las propiedades físicas de los fármacos y la conveniencia del paciente y el cuidador.

20 Basándose en la diversidad de los mecanismos que subyacen al dolor crónico (p. ej. nociceptivo o neuropático, grados de intensidad de dolor, diversas etiologías etc.), las medicaciones contra el dolor disponibles en la actualidad no son eficaces en todos los pacientes o en todas las afecciones dolorosas. Los analgésicos se pueden clasificar generalmente como analgésicos no opiáceos (acetaminofeno y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)), analgésicos opiáceos (morfina) y analgésicos coadyuvantes o co-analgésicos (fármacos antiepilépticos y antidepresivos). En una clasificación simplificada, los analgésicos no opiáceos se utilizan principalmente para aliviar el dolor nociceptivo de leve a moderado, los analgésicos coadyuvantes (gabapentina, pregabalina) se utilizan para aliviar el dolor neuropático, y los analgésicos opiáceos se utilizan para tratar el dolor severo de todos los orígenes, dependiendo de la dosis prescrita.

25 Los ligandos de receptores de acetilcolina nicotínicos actúan en múltiples localizaciones a lo largo de la ruta del dolor para aliviar el dolor. Los ligandos de receptores de acetilcolina nicotínicos se encuentran en neuronas sensoriales primarias (periféricas) en las que se inicia la información nociceptiva, en las regiones del cuerpo celular de estas neuronas (es decir el ganglio de la raíz dorsal o GRD), la médula espinal dorsal donde se localiza la primera sinapsis del dolor, en las regiones del cuerpo celular del tronco cerebral que controlan la inervación descendente, así como en las regiones superiores del cerebro que integran y perciben la información sensorial tales como el tálamo y el córtex. La teoría actual apoyada por la evidencia de fuentes múltiples (revisado por Decker et al., en Curr Topics Med Chem, 4: 369, 2004) es que los efectos anti-nociceptivos de los ligandos de nAChR están mediados por la activación de los núcleos del tronco cerebral con entradas inhibitoras descendentes hacia la médula espinal. Las rutas adicionales también pueden mediar efectos analgésicos de los agonistas de nAChR en el dolor persistente o neuropático.

35 Otro aspecto de la invención es el potencial para aumentar la eficacia de otras medicaciones utilizadas para el tratamiento del dolor cuando se combinan con un PAM de $\alpha 4\beta 2$. Como se ha observado anteriormente, los ejemplos de los fármacos utilizados en la actualidad incluyen opiáceos, gabapentina, pregabalina, duloxetine y otros. También se están desarrollando mecanismos novedosos tales como antagonistas de receptores cannabinoides, vanilloides, bloqueadores del canal del calcio y bloqueadores del canal del sodio para el tratamiento de dolor. Para muchos de estos mecanismos, se empieza a creer que un componente de eficacia puede ser guiado por la activación de entradas inhibitoras descendentes. Por ejemplo, los analgésicos opiáceos pueden bloquear la transmisión del dolor, en parte aumentando las rutas inhibitoras descendentes para modular la transmisión del dolor en el nivel medular (Pasternack, G.W., Clin Neuropharmacol. 16: 1, 1993; Lauretti, G.T., Expert Reviews in Neurotherapeutics, 6: 613-622, 2006). Puesto que estos fármacos ejercen su efecto a través de la activación de las entradas inhibitoras descendentes, y estas rutas pueden ser compartidas o activadas comúnmente por ligandos de nAChR $\alpha 4\beta 2$, se prevé que la administración simultánea de PAM selectivos de $\alpha 4\beta 2$ puede conducir a un aumento de eficacia de otros agentes analgésicos por medio de la amplificación del control inhibitor descendente de la activación de la médula espinal. De este modo, la combinación con PAM de $\alpha 4\beta 2$ posibilita la oportunidad de crear medicaciones analgésicas con un espectro de eficacia más amplio o superior que podría mejorar el tratamiento del dolor crónico.

45 Otras enfermedades o trastornos mediados por nAChR también se pueden beneficiar de tal administración concomitante. La combinación de ligandos de nAChR $\alpha 4\beta 2$ y PAM selectivos de $\alpha 4\beta 2$ se puede utilizar para el tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con el sistema colinérgico del sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico, enfermedades o trastornos relacionados con la contracción de la musculatura lisa, enfermedades o trastornos endocrinos, enfermedades o trastornos relacionados con la neurodegeneración, enfermedades o trastornos relacionados con la inflamación, y el síndrome de abstinencia ocasionado por la

terminación del abuso de sustancias químicas, por ejemplo nicotina, así como el dolor. En una realización concreta, la combinación es útil para afecciones y trastornos relacionados con el trastorno con déficit de atención, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA), la enfermedad de Alzheimer (EA), la esquizofrenia, el deterioro cognitivo leve, el deterioro de la memoria asociado con la edad (DMAE), la demencia senil, la demencia por SIDA, la Enfermedad de Pick, la demencia asociada con cuerpos de Lewy, la demencia asociada con el síndrome de Down, la esquizofrenia, el cese del hábito de fumar, el abuso de sustancias, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Huntington, la disminución de la función del SNC asociada con lesión cerebral traumática, el dolor agudo, el dolor post-quirúrgico, el dolor crónico, el dolor inflamatorio, el dolor neuropático, la infertilidad, la carencia de circulación, la necesidad de crecimiento de nuevos vasos sanguíneos asociado con la curación de heridas, más concretamente la circulación alrededor de una oclusión vascular, la necesidad de crecimiento de nuevos vasos sanguíneos asociado con la vascularización de injertos de piel, la isquemia, la inflamación, la sepsis, la curación de heridas, y otras complicaciones asociadas con la diabetes, entre otras actividades sistémicas y neuroinmunomoduladoras. El método es útil para afecciones y trastornos relacionados con afecciones y trastornos caracterizados por disfunción neuropsicológica y cognitiva, por ejemplo en la enfermedad de Alzheimer, el trastorno bipolar, la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo, y otros trastornos relacionados caracterizados por disfunción neuropsicológica y cognitiva, en particular.

Por ejemplo, una realización se refiere al uso para el tratamiento o la prevención de una afección o trastorno caracterizado por disfunción de atención o cognitiva, tal como la enfermedad de Alzheimer y THDA, entre otras afecciones y trastornos. El método comprende la etapa de administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un modulador alostérico positivo del subtipo $\alpha 4\beta 2$ de receptores de acetilcolina nicotínicos a un sujeto que lo necesite combinado con un fármaco que mejore la función colinérgica. Los ejemplos de tales fármacos son los ligandos de receptores de acetilcolina nicotínicos y los inhibidores de acetilcolinesterasa.

Otro método de uso se refiere al tratamiento o la prevención de una afección o trastorno caracterizados por disfunción neuropsicológica, por ejemplo la esquizofrenia, donde el método comprende la etapa de administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un modulador alostérico positivo del subtipo $\alpha 4\beta 2$ de receptores de acetilcolina nicotínicos a un sujeto que lo necesite combinado con un agente antipsicótico.

Actividad Biológica

Ejemplo 1: El modulador alostérico positivo de $\alpha 4\beta 2$ aumenta los efectos de los agonistas nicotínicos.

Análisis del Flujo de Calcio utilizando Células que Expresan Subtipos de nAChR

Procedimiento Experimental: Se cultivan hasta la confluencia células de riñón embrionario humano (HEK) 293 que expresan establemente combinaciones $\alpha 4\beta 2$ o $\alpha 3\beta 2$ humanos en matraces para el cultivo de tejido de 162 cm² en medio DMEM con un suplemento de FBS al 10% y zeocina de 25 µg/ml e higromicina B de 200 µg/ml. Se cultivan hasta la confluencia células de neuroblastoma IMR-32 (ATCC) en matraces para el cultivo de tejido de 162 cm² en medio esencial mínimo con un suplemento de FBS al 10% y piruvato de sodio 1 mM, aminoácidos no esenciales al 1% y antibiótico-antimicótico al 1%. Las células se disocian a continuación utilizando tampón de disociación celular y 100-150 µl por pocillo de una suspensión celular de 3,5 x 10⁵ células/ml (~50.000 -100.000 células/pocillo) se cultivan en placa en placas de 96 pocillos de color negro (con un revestimiento previo de poli-D-lisina) con fondo transparente y se mantienen durante 24-48 hrs en una incubadora para cultivo de tejidos a 37°C en una atmósfera con 5% CO₂: 95% aire. En este análisis también se pueden utilizar otras líneas celulares clónicas o cultivos celulares primarios que expresan los receptores nicotínicos $\alpha 4^*$ endógenos. El flujo de calcio se mide utilizando el kit de análisis calcio-3 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) o fluo-4 (Invitrogen). Se prepara una solución de partida del colorante disolviendo cada vial suministrado por el proveedor en tampón de solución salina equilibrada de Hank (HBSS) o NMDG 150 mM, CaCl₂ 20 mM que contiene HEPES 10 mM. La solución de partida se diluye 1:20 utilizando el mismo tampón antes de su uso. El medio de crecimiento se retira de las células. Las células se cargan con 100 µl de colorante por pocillo y se incuban a temperatura ambiente durante hasta una hora para las líneas celulares estables clónicas HEK 293 o 30 min - 45 min a 37°C para las células IMR-32. Las mediciones de fluorescencia se leen simultáneamente en todos los pocillos por medio de un Lector de Placas de formación de Imágenes Fluorométricas (FLIPR) a una longitud de onda de excitación de 480 nm y una longitud de onda de emisión de 520 nm. La fluorescencia inicial se mide durante los primeros 6 segundos en los que se añaden concentraciones 3X de modulador/compuestos de ensayo a la placa con células a 50 µl y se incuban durante cinco minutos. La intensidad de fluorescencia se captura cada segundo durante el primer minuto seguido de cada 5 segundos durante 4 minutos adicionales. Este procedimiento está seguido de 50 µl de concentración 4X de agonista y las lecturas se toman durante un período de 3-5 minutos como se ha descrito anteriormente. Los datos se normalizan a las respuestas máximas y se trazan como una función de la concentración. La dependencia de la concentración de las respuestas de cambios de fluorescencia se ajusta mediante un análisis de regresión no lineal (GraphPad Prism, San Diego, CA) para obtener los valores de CE₅₀.

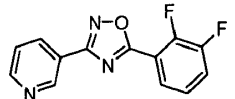
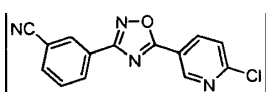
Los efectos del modulador alostérico positivo sobre nAChR $\alpha 4\beta 2$ ilustrado por 3-(3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzotriilo (Compuesto 1) y 3,5-di(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol (Compuesto 2) se pueden identificar midiendo su efecto potenciador de los cambios de fluorescencia en el calcio intracelular utilizando un lector de placas

fluorométrico. El efecto potenciador de un modulador de $\alpha 4\beta 2$ sobre el receptor $\alpha 4\beta 2$ también se puede ilustrar por medio de las respuestas a la concentración de los agonistas de $\alpha 4\beta 2$, por ejemplo 5-[(2R)-azetidín-2-ilmetoxi]-2-cloropiridina (Compuesto A) y (3R)-1-piridin-3-ilpirrolidin-3-amina (Compuesto B), en presencia de una concentración fija de PAM. Como se muestra en la Figura 1A y 2A, en presencia de un PAM de $\alpha 4\beta 2$ (por ejemplo, 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzocitrilo (Compuesto 1) a 10 μM), las respuestas a la concentración de los agonistas de $\alpha 4\beta 2$, por ejemplo 5-[(2R)-azetidín-2-ilmetoxi]-2-cloropiridina (Compuesto A) y (3R)-1-piridin-3-ilpirrolidin-3-amina (Compuesto B), se desplazan típicamente en 1 - 2 unidades log (10-100 veces) hacia la izquierda dando como resultado valores de CE_{50} más potentes para los agonistas. Además del compuesto A y B, otros agonistas nicotínicos conocidos se pueden desplazar a la izquierda en presencia de un PAM de $\alpha 4\beta 2$ tal como 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzocitrilo (Compuesto 1, Figura 2C). Cuando estos experimentos se realizan con células que expresan otras subunidades de nAChR tales como $\alpha 3\beta 2$ (véase Figura 1B y 2B), el PAM es incapaz de afectar a las repuestas a la concentración de los agonistas. Esto muestra que los PAM pueden aumentar selectivamente la potencia del compuesto en $\alpha 4\beta 2$, pero no en otros subtipos (p. ej. $\alpha 3\beta 4$). Esto podría conducir a efectos preferentes del agonista en el subtipo deseado, a saber, $\alpha 4\beta 2$, sin efectos en otros subtipos de receptores nicotínicos y aumentando de este modo la selectividad in vivo del agonista.

La Tabla 1 enumera los resultados para los compuestos de la presente invención. Los intervalos de actividad (efectos alostérico - potenciación de las respuestas de fluorescencia) se definen a continuación; "a" indica un intervalo de actividad de 200 - 400%, "b" indica un intervalo de actividad de 150-200%, "c" indica un intervalo de actividad de 120-150% y "d" indica un intervalo de actividad de 90-120%.

Tabla 1. Ejemplos de moduladores alostéricos positivos de $\alpha 4\beta 2$ seleccionados

Núm. de Ejemplo	Estructura	Actividad	Núm. de Ejemplo	Estructura	Actividad
1		a	19		b
2		a	35		a
3		a	40		a
4		b	41		c
5		c	42		c
7		b	52		d
9		d	55		c
10		a	68		b

Núm. de Ejemplo	Estructura	Actividad	Núm. de Ejemplo	Estructura	Actividad
11		a	76		b

Ejemplo 2: El modulador alostérico positivo de $\alpha 4\beta 2$ aumenta los efectos de los ligandos nicotínicos con eficacia agonística intrínseca muy baja.

5 *Análisis del Flujo de Calcio:* Se cultivan hasta la confluencia células HEK-293 que expresan establemente $\alpha 4\beta 2$ o $\alpha 3\beta 4$ humanos en matraces para el cultivo de tejidos de 162 cm² en medio DMEM con un suplemento de FBS al 10% y zeocina de 25 $\mu\text{g/ml}$ e higromicina B de 200 $\mu\text{g/ml}$. Se cultivan hasta la confluencia células de neuroblastoma IMR-32 (ATCC) en matraces para el cultivo de tejidos de 162 cm² en medio esencial mínimo con un suplemento de FBS al 10% y piruvato de sodio 1 mM, aminoácidos no esenciales al 1% y antibiótico-antimicótico al 1%. Las células se disocian a continuación utilizando un tampón de disociación celular y se cultivan en placa 100-150 μl por pocillo de una suspensión celular de $3,5 \times 10^5$ células/ml (~50.000 -100.000 células/pocillo) en placas de color negro de 96 pocillos (con un revestimiento previo de poli-D-lisina) con fondo transparente y se mantienen durante 24-48 hrs en una incubadora para cultivo de tejidos a 37°C en una atmósfera con 5% CO₂: 95% aire. En este análisis también se pueden utilizar otras líneas celulares clónicas o neuronas corticales primarias disociadas que expresan los receptores nicotínicos $\alpha 4^*$ endógenos. El flujo de calcio se mide utilizando el kit de análisis calcio-3 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) o fluo-4 (Invitrogen). Se prepara una solución de partida del colorante disolviendo cada vial suministrado por el proveedor en tampón de solución salina equilibrada de Hank (HBSS) o NMDG 150 mM, CaCl₂ 20 mM que contiene HEPES 10 mM. La solución de partida se diluye 1:20 utilizando el mismo tampón antes de su uso. El medio de crecimiento se retira de las células. Las células se cargan con 100 μl de colorante por pocillo y se incuban a temperatura ambiente durante hasta una hora para las líneas celulares estables clónicas HEK 293 o 30 min - 45 min a 37°C para las células IMR-32. Las mediciones de fluorescencia se leen simultáneamente en todos los pocillos por medio de un Lector de Placas de formación de Imágenes Fluorométricas (FLIPR) a una longitud de onda de excitación de 480 nm y una longitud de onda de emisión de 520 nm. La fluorescencia inicial se mide durante los primeros 6 segundos en los que se añaden concentraciones 3X de modulador/compuestos de ensayo a la placa con células a 50 μl y se incuba durante cinco minutos. La intensidad de fluorescencia se captura cada segundo durante el primer minuto seguido de cada 5 segundos durante 4 minutos adicionales. Este procedimiento está seguido de 50 μl de concentración 4X de agonista y las lecturas se toman durante un período de 3-5 minutos como se ha descrito anteriormente. Los datos se normalizan a las respuestas máximas y trazan como una función de la concentración. La dependencia de la concentración de las respuestas de cambios de fluorescencia se ajusta mediante un análisis de regresión no lineal (GraphPad Prism, San Diego, CA) para obtener los valores de CE₅₀.

30 El PAM de $\alpha 4\beta 2$ puede potenciar también la eficacia de los agonistas parciales (compuestos que se unen pero activan nAChR $\alpha 4\beta 2$ con baja eficacia intrínseca conduciendo por otra parte a efectos escasamente detectables sobre las respuestas de calcio). Por ejemplo, las respuestas a 2-metil-3-(2-(S)-pirrolidinilmetoxi)piridina (Compuesto C) en presencia y ausencia de PAM se muestran en la Figura 3. Los resultados muestran en presencia de un PAM de $\alpha 4\beta 2$ (por ejemplo, 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo (Compuesto 1)), que la señal de fluorescencia máxima del calcio aumenta sustancialmente a la aplicación de 2-metil-3-(2-(S)-pirrolidinilmetoxi)piridina en el receptor $\alpha 4\beta 2$ (Figura 3A), pero de nuevo, no en el receptor $\alpha 3\beta 4$ (Figura 3B). Otro ejemplo es proporcionado por el Compuesto D, (1S,5S)-3-(3,6-diaza-biciclo[3,2,0]hept-3-il)-quinolina; compuesto con ácido tolueno-4-sulfónico que también se une a nAChR $\alpha 4\beta 2$ ([³H]cit Ki = 6 nM), pero no muestra solo respuestas sustanciales de calcio; sin embargo, cuando se incuba simultáneamente con PAM de $\alpha 4\beta 2$, las respuestas aumentan sustancialmente en nAChR $\alpha 4\beta 2$ (Figura 4A), pero no en nAChR $\alpha 3\beta 4$ (Figura 4B). Estas observaciones proporcionan soporte mecánico para compuestos como 2-metil-3-(2-(S)-pirrolidinilmetoxi)piridina y (1S,5S)-3-(3,6-Diaza-biciclo[3,2,0]hept-3-il)quinolina siendo más efectivos cuando se aplican simultáneamente con el PAM. La potenciación de los efectos en $\alpha 4\beta 2$ por PAM puede tener potencial para optimizar y aumentar la eficacia en indicaciones tales como el THDA, los déficits cognitivos, la enfermedad de Alzheimer, y el dolor.

La Figura 5 muestra una comparación de los valores de CE₅₀ de los análisis de fluorescencia con calcio (FLIPR) utilizando nAChR $\alpha 4\beta 2$ de diversos agonistas nicotínicos incluyendo la vareniclina y la ispronidina en presencia y ausencia de modulador alostérico positivo. La potencia (valores de CE₅₀) de los agonistas nicotínicos aumenta en presencia del modulador alostérico positivo.

Ejemplo 3: El PAM de $\alpha 4\beta 2$ aumenta la eficacia del Compuesto A en un modelo *in vivo* de dolor neuropático.

Para evaluar si un PAM de $\alpha 4\beta 2$ puede incrementar las respuestas antinociceptivas de agonistas *in vivo*, se llevó a cabo el siguiente estudio. Los materiales y los métodos se utilizaron para completar el estudio siguiente.

Animales: Se utilizaron ratas Sprague-Dawley macho (Charles River, Wilmington, MA) con un peso de 120-150 gramos en el momento de la cirugía. Estos animales se alojaron por grupos en instalaciones aprobadas por la AAALAC en Abbott Laboratories en un entorno de temperatura regulada con luces conectadas entre 07.00 y 20.00 horas. Estuvieron disponibles alimento y agua *ad libitum* excepto durante en ensayo. Todas las manipulaciones de los animales y los protocolos experimentales fueron aprobados por el comité institucional de uso y cuidado animal (IACUC). Todos los experimentos se realizaron durante el ciclo de luz.

Compuestos Químicos: Se utilizó 5-[(2R)-azetidín-2-ilmetoxi]-2-cloropiridina (Compuesto A, 1-100 nmol/kg) y 3-(3-piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzónitrilo (PAM de $\alpha\beta 2$ Compuesto 1, 1-35 $\mu\text{mol/kg}$, i.p.). Los Compuestos A y D se prepararon en solución salina y se inyectaron en solución en un volumen de 2 ml/kg de peso corporal 30 minutos antes de la evaluación del comportamiento. El Compuesto 1, 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzónitrilo, se preparó en hidroxibetaciclodextrina al 30% y se inyectó en solución en un volumen de 4 ml/kg de peso corporal inmediatamente antes del Compuesto A. Para estudios con el Compuesto D, la dosis sometida a ensayo osciló de 0,3 - 30 $\mu\text{moles/kg}$ i.p.

Procedimiento Experimental: Para producir dolor neuropático, se realizó una ligación ajustada de los nervios espinales L5-L6. Como han descrito previamente con detalle Kim y Chung (Kim SH y Chung JM (1992), pain 50: 355), después de los procedimientos de esterilización, se realizó una incisión de 1,5 cm dorsal al plexo lumbosacro. Los músculos paraespinales (lado izquierdo) se separaron de los procesos espinosos, se aislaron los nervios espinales L5 y L6, y se ligaron ajustadamente con hilo de seda 3-0. Después de la hemostasis, la herida se suturó y se recubrió con pomada antibiótica. Se dejó que las ratas se recuperaran y a continuación se colocaron en una jaula con lecho blando durante 7-14 días antes de la prueba de comportamiento para determinar la alodinia mecánica.

La alodinia táctil se midió utilizando filamentos de von Frey calibrados (fuerza; g) (Stoelting, Wood Dale, IL). En resumen, las ratas se colocaron en contenedores de plexiglás individuales y se dejó que se aclimataran durante 15-20 minutos antes de la prueba. El umbral de retirada se determinó aumentando y disminuyendo la intensidad del estímulo y se estimó utilizando un ensayo no paramétrico de Dixon (Chaplan et al., 1994; Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, Chung JM y Yaksh TL (1994) J Neurosci Methods 53:55-63). Únicamente se consideraron alodínicas las ratas con puntuaciones del umbral $\leq 4,5$ g y se utilizaron en pruebas adicionales. Se calculó un porcentaje del efecto máximo posible (% E.M.P.) de los compuestos sometidos a ensayo de acuerdo con la fórmula: $([\text{umbral post-fármaco}] - [\text{umbral inicial}]) / ([\text{umbral máximo}] - [\text{umbral inicial}]) \times 100\%$, donde el umbral máximo fue igual a 15 g.

Análisis estadístico: El Análisis de los datos *in vivo* se llevó a cabo utilizando análisis de la varianza. Cuando fue apropiado, se utilizó la Prueba de Comparación Múltiple de Bonferroni para el análisis retrospectivo. El nivel de significación de ajustó a $p < 0,05$. Los datos se presentan como la media \pm E.T.M.

Resultados: Como se muestra en la Figura 6A, la ligación ajustada de los nervios espinales L5-L6 indujo alodinia mecánica pronunciada con un descenso del umbral de retirada de la pata mecánico (PWT) en el grupo de vehículo a $2,6 \pm 0,4$ g. El Compuesto 1, 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzónitrilo (PAM, 10 mg/kg, i. p.) no produjo una reversión significativa de la alodinia mecánica inducida por lesión del nervio (PWT: $3,3 \pm 0,4$ g, $P > 0,05$ vs. grupo de vehículo). El Compuesto A (0,03 $\mu\text{moles/kg}$, i.p.) produjo una reversión débil pero significativa de la alodinia mecánica (PWT: $5,6 \pm 0,3$ g, $P < 0,001$ vs. grupo de vehículo). Cuando se administraron simultáneamente, el Compuesto A + 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzónitrilo (Compuesto 1, PAM) produjeron una reversión pronunciada de la alodinia mecánica inducida por lesión del nervio (PWT: $12,1 \pm 0,5$ g) que fue significativamente diferente del vehículo ($P < 0,001$), pero también del Compuesto A solo ($P < 0,001$) y 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzónitrilo, Compuesto 1, solo ($P < 0,001$). Este estudio demuestra que la administración simultánea de un modulador alostérico positivo de $\alpha\beta 2$ a un agonista de $\alpha\beta 2$ potencia los efectos antialodínicos del agonista. Puesto que la eficacia del ligando de $\alpha\beta 2$ en el dolor neuropático mejora fuertemente en presencia de un PAM, se puede prever una mejora global de la ventana terapéutica para el tratamiento del dolor utilizando un enfoque combinado (agonista combinado con el PAM de $\alpha\beta 2$).

La Figura 6B muestra que los efectos del PAM (3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzónitrilo, Compuesto 1) son dependientes de la dosis. Una dosis no efectiva del Compuesto A (1 nmol/kg), cuando se combina con dosis variables de PAM (3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzónitrilo, Compuesto 1) da como resultado un aumento de eficacia dependiente de la dosis, aproximándose al menos al de la gabapentina, un fármaco utilizado clínicamente para el tratamiento de dolor neuropático.

La Figura 7A muestra los efectos dependientes de la dosis en el dolor neuropático de 5-[(2R)-azetidín-2-ilmetoxi]-2-cloropiridina (Compuesto A) solo, el PAM de $\alpha\beta 2$ (3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzónitrilo, Compuesto 1) solo y una combinación del Compuesto 1 (3,5 $\mu\text{mol/kg}$) con diversas dosis del Compuesto A. El PAM de $\alpha\beta 2$ (Compuesto 1) solo es ineficaz, pero es capaz de desplazar a la izquierda la curva de respuesta a la dosis del Compuesto A en el modelo de dolor neuropático de Chung.

Ejemplo 4: Análisis de los efectos de los compuestos sobre la emesis en hurones.

Se utilizan hurones macho mantenidos en ayunas (Marshall BioResources, North Rose, NY) con un peso entre 1,0 y 1,7 kg para determinar los efectos eméticos. Se administró en primer lugar el PAM de $\alpha 4\beta 2$ (Compuesto 1) y treinta minutos más tarde, se administró el Compuesto A a diversas dosis. Después de la dosificación, los animales se observaron para determinar la emesis y los comportamientos característicos de la náusea durante un período de 90 minutos. Se registró el porcentaje de animales que experimentó emesis a una dosis dada.

La Figura 7B muestra los efectos sobre la emesis. Se muestran los efectos de 5-[(2R)-azetidín-2-ilmetoxi]-2-cloropiridina (Compuesto A) solo, el PAM de $\alpha 4\beta 2$ (Compuesto 1) solo y una combinación del Compuesto 1 (3,5 $\mu\text{mol/kg}$) con diversas dosis del compuesto A. El PAM de $\alpha 4\beta 2$ (Compuesto 1) solo no causa emesis, y no desplaza la curva de respuesta a la dosis del Compuesto A en el modelo de emesis en hurones.

Las Figuras 8A y 8B muestran el análisis del nivel de plasma en modelos de dolor neuropático y emesis. Obsérvese el desplazamiento hacia la izquierda en la eficacia del Compuesto A en Figura 8A, pero no el desplazamiento de los efectos sobre la emesis en Figura 8B. En otras palabras, se puede reconocer la eficacia máxima del Compuesto A en el dolor neuropático sin incidencia de emesis, en presencia de PAM de $\alpha 4\beta 2$ (Compuesto 1), ampliando de este modo la ventana terapéutica de los agonistas de nAChR $\alpha 4\beta 2$

Ejemplo 5: Los agonistas parciales de $\alpha 4\beta 2$ pueden ser eficaces para la reversión del dolor neuropático en presencia de moduladores alostéricos positivos de $\alpha 4\beta 2$

Para examinar adicionalmente los efectos en el dolor neuropático, se examinaron los efectos del Compuesto D, otro ligando de $\alpha 4\beta 2$ con baja eficacia intrínseca (agonista parcial) en el modelo de Chung. Solo, el Compuesto D es ineficaz para revertir el dolor neuropático, pero cuando se combina con el PAM (Compuesto 1), se puede reconocer una eficacia significativa. La Figura 9 muestra la eficacia de un agonista parcial, el Compuesto D en presencia y ausencia de PAM de $\alpha 4\beta 2$ (Compuesto 1). El Compuesto D administrado solo es ineficaz para aliviar el dolor. Cuando se administran dosis simultáneas con PAM de $\alpha 4\beta 2$ (Compuesto 1), el Compuesto D es ahora ineficaz, y muestra un alivio significativo del dolor neuropático en ratas. Como se ha mostrado previamente, el PAM (Compuesto 1) solo es ineficaz (P+V).

Caracterización de Ligandos de receptores de acetilcolina nicotínicos

Además de los análisis descritos previamente para evaluar los moduladores alostéricos positivos de receptores de acetilcolina nicotínicos (mediciones basadas en la fluorescencia, mediciones electrofisiológicas utilizando oocitos o líneas celulares de *Xenopus*), también se pueden evaluar las interacciones con el receptor de los moduladores alostéricos positivos en nAChR $\alpha 4\beta 2$ de acuerdo con el análisis de unión [^3H]-POB, que se realizó como se describe más abajo.

Unión de [^3H]-3-(5-(Piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzotrilo ([^3H]-POB)

La unión de [^3H]-POB ([^3H]-3-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzotrilo) a un sitio modulador de nAChR $\alpha 4\beta 2$ se determinó utilizando fracciones enriquecidas de membrana de córtex humano (ABS Inc., Wilmington, DE). Los sedimentos se descongelaron a 4°C, se lavaron y se resuspendieron con un Polytron ajustado a 7 en 30 volúmenes de tampón BSS-Tris (NaCl 120 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 2 mM, y Tris-Cl 50 mM, pH 7,4, 4°C). Para las isotérmicas de saturación de la unión, se incubaron ocho concentraciones de [^3H]-POB (10-250 nM) por cuadruplicado y un producto homogeneizado que contenía 100-200 μg de proteína en un volumen final de 500 μL durante 75 minutos a 4°C. La unión no específica se determinó en presencia de 3-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzotrilo 30 μM no marcado. En estas condiciones, se midió la unión saturable de la unión de [^3H]-POB en las fracciones enriquecidas de membrana de córtex frontal humano (Figura 10). Los valores de K_d y B_{max} fueron 60 ± 16 nM y 2900 ± 500 fmol/mg proteína, respectivamente. Las preparaciones de membrana de otras especies (rata, ratón, hurón) y de líneas celulares clónicas o transfectadas que expresan nAChR $\alpha 4\beta 2$ clonadas de diversas especies también se pueden utilizar en este análisis de unión.

Para su uso en análisis de concentración-inhibición, se incubaron siete concentraciones de diluciones log de compuestos que contenían 100-200 μg de proteína, y [^3H]-POB 50 nM (16,4 Ci/mmoles) en un volumen final de 500 μL durante 75 minutos a 4°C por duplicado. La unión no específica se determinó en presencia de 3-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzotrilo 30 μM . La radiactividad unida se recogió en placas de cultivo FB Millipore MultiScreen® enjuagadas previamente con polietilénimina al 0,3% utilizando una cosechadora celular PerkinElmer, se lavaron con 2,5 ml de tampón enfriado con hielo, y la radiactividad se determinó utilizando un contador beta PerkinElmer TopCount Microplate. Los valores de la constante de disociación (K_d) y la unión máxima (B_{max}) de los experimentos de saturación de la unión se determinaron utilizando GraphPad Prism (Graphpad Software, San Diego, CA). Los valores de CI_{50} se determinaron por medio de regresión no lineal en Microsoft® Excel o Assay Explorer. Los valores de K_i se calcularon a partir de las CI_{50} utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff, donde $K_i = \text{CI}_{50}/(1 + [\text{Ligando}]/K_D)$.

El [³H]-POB se obtuvo de acuerdo con los procedimientos de preparación descritos generalmente en el Ejemplo 79 mostrado más abajo.

Ejemplo 79

[³H]-3-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoniitrilo

Ejemplo 79A

3-(5-(5-bromopiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoniitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 4B utilizando 3-ciano-N'-hidroxibenzimidamida y cloruro de 5-bromonicotinoilo (Alfa). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,67 (m, 1 H), 7,74 (m, 1 H), 8,41 (m, 1 H), 8,49 (m, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 9,4 (s, 1 H) ppm; EM (DCI/NH₃) m/z 327 (M+H)⁺.

Ejemplo 79B

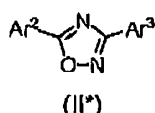
[³H]-3-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoniitrilo([³H]-POB)

El compuesto de Ejemplo 79A se disolvió en una mezcla de diclorometano, trietilamina, y paladio sobre carbono al 5%. La solución de reacción se saturó a continuación con gas tritio (1,2 Ci). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas, el catalizador se eliminó mediante filtración, y el producto filtrado se concentró para producir un producto tritado bruto. La purificación adicional de la sustancia bruta por medio de HPLC de fase inversa utilizando una ronda isocrática con acetonitrilo al 40% durante 30 minutos (columna Luna C₁₈, 254 nm) proporcionó un total de 200 mCi (1 ml, MeOH).

Se encontró que la pureza radioquímica de [³H]-POB era de 99% y se determinó que la actividad específica era de 16,4 Ci/mmol.

Los ligandos de receptores de acetilcolina nicotínicos adecuados para la invención exhiben valores de K_i que oscilan de alrededor de 1 nanomolar a alrededor de 10 micromolar cuando se someten a ensayo mediante el análisis [³H]-POB, teniendo muchos una K_i de menos de 5 micromolar. Los compuestos que modulan la función de nAChR α4β2 por medio de la alteración de la actividad o la señalización del receptor son adecuados para la composición. Más específicamente, se desean compuestos que funcionen como moduladores alostéricos que aumenten la eficacia y/o la potencia de la acetilcolina o un agonista nicotínico. Pueden existir sitios de unión múltiples en nAChR α4β2 para tales compuestos, de los cuales solo un sitio se puede definir por la unión de [³H]POB.

Si bien no es una realización de la invención reivindicada, también se describe en la presente memoria un compuesto de fórmula:



o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

Ar² es arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico, donde el arilo o el heteroarilo están sustituidos o no sustituidos, y, cuando están sustituidos, el arilo o el heteroarilo están sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes seleccionados entre halo, haloalquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, cicloalquilo C₄-C₇, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, C₆-C₁₀ heteroarilo, heterociclo C₄-C₁₀, alquilo C₁-C₆, -(alquilo C₁-C₆)NHC(O)O-(alquilo C₁-C₆), hidroxialquilo C₁-C₆, alquilo(C₁-C₆)carbonilo, amino, hidroxilo, haloalquil-C(O)-, haloalquil-SO₂-, alquil-SO₂-, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₆), -SO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, ciano, nitro, acil(C₁-C₆)amino, alcoxi C₁-C₆, -C(O)NH₂, -C(O)O-(alquilo C₁-C₆), y carboxi; y

Ar³ es arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico, donde el arilo o el heteroarilo están sustituidos o no sustituidos, y, cuando están sustituidos, el arilo o el heteroarilo están sustituido con un sustituyente seleccionado entre halo, haloalquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, cicloalquilo C₄-C₇, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, C₆-C₁₀ heteroarilo, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, amino, hidroxilo, haloalquil-SO₂-, ciano, nitro, acil(C₁-C₆)amino, alcoxi C₁-C₆, -N(alquilo C₁-C₆)₂, y carboxi;

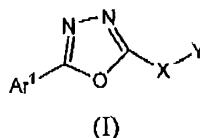
donde al menos uno de los átomos disponibles en un compuesto de fórmula (II*) se reemplaza por un radioisótopo. Un compuesto radiomarcado concreto de fórmula (II*) es [³H]-3-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoniitrilo. Tales compuestos son adecuados para su uso en la determinación de la afinidad de unión de moduladores alostéricos positivos del subtipo α4β2 de receptores de acetilcolina nicotínicos.

REIVINDICACIONES

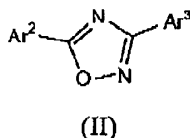
1. Una composición, que comprende:

- 5 (i) un ligando de un receptor de acetilcolina nicotínico seleccionado del grupo que consiste en
 5-[(2R)-azetidín-2-ilmetoxi]-2-cloropiridina,
 (3R)-1-piridin-3-ilpirrolidin-3-amina,
 2-metil-3-(2-(S)-pirrolidinilmetoxi)piridina;
 (1S,5S)-3-(3,6-diaza-biciclo[3,2,0]hept-3-il)-quinolina;
 10 3-(5,6-dicloro-piridin-3-il)-1(S),5(S)-3,6-diazabicyclo[3,2,0]heptano;
 (R,R)-1-(piridin-3-il)octahidro-pirrol[3,4,b]pirrol;
 7,8,9,10-tetrahidro-6,10-metano-6H-pirazino[2,3-h][3]benzazepina;
 (2S,4E)-N-metil-5-(5-isopropoxi-3-piridil)-4-penten-2-amina;
 15 (2S,4E)-N-metil-5-(5-metoxi-3-piridil)-4-penten-2-amina;
 (2S,4E)-N-metil-5-(5-etoxi-3-piridil)-4-penten-2-amina;
 (2S,4E)-N-metil-3-pirimidin-4-penten-2-amina;
 (5aS,8S,10aR)-5a,6,9,10-tetrahidro-7H,11H-8,10a-metanopirido[2',3':5,6]pirano[2,3-d]azepina;
 20 3-[1-(2,4-dimetoxi-fenil)-met-(E)-iliden]-3,4,5,6-tetrahidro-[2,3']bipiridinilo; y
 3-[1-(2-metoxi-4-hidroxifenil)-met-(E)-iliden]-3,4,5,6-tetrahidro-[2,3']bipiridinilo;
 y una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y
- (ii) un modulador alostérico positivo del subtipo $\alpha 4\beta 2$ de receptores de acetilcolina nicotínicos seleccionado del grupo que consiste en

- 25 a. un compuesto de fórmula (I)

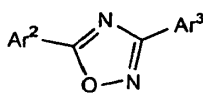


- 30 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde
 X es un enlace, O, NR¹, S, o alquileo C₁-C₃;
 Y representa un grupo arilo monocíclico, cicloalquilo, heterociclo, o heteroarilo;
 Ar¹ representa un arilo monocíclico o un grupo heteroarilo; y
 R¹ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo o arilalquilo; y
 b. un compuesto de fórmula (II)



- 35 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde
 Ar² es arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico, donde el arilo o el heteroarilo están sustituidos o no
 sustituidos, y, cuando están sustituidos, el arilo o el heteroarilo están sustituidos con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes
 40 seleccionados entre halo, haloalquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, cicloalquilo C₄-C₇, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆,
 heteroarilo C₅-C₁₀, heterociclo C₄-C₁₀, alquilo C₁-C₆, -(alquilo C₁-C₆)NHC(O)O-(alquilo C₁-C₆), hidroxialquilo
 C₁-C₆, alquilo(C₁-C₆)carbonilo, amino, hidroxilo, haloalquil-C(O)-, haloalquil-SO₂-, alquil-SO₂-,
 -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₆), -SO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, ciano, nitro, acil(C₁-C₆)amino, C₁-C₆alcoxi,
 -C(O)NH₂, -C(O)O-(alquilo C₁-C₆), y carboxi; y
 45 Ar³ es arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico, donde el arilo o el heteroarilo están sustituidos o no
 sustituidos, y, cuando están sustituidos, el arilo o el heteroarilo están sustituidos con un sustituyente
 seleccionado entre halo, haloalquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, cicloalquilo C₄-C₇, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆,
 heteroarilo C₅-C₁₀, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, amino, hidroxilo, haloalquil-SO₂-, ciano, nitro, acil(C₁-
 C₆)amino, alcoxi C₁-C₆, -N(alquilo C₁-C₆)₂, y carboxi,
 50 mezclado con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

2. La composición de la reivindicación 1, donde el modulador alostérico positivo del subtipo $\alpha 4\beta 2$ nicotínico es un compuesto de fórmula:



(II)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde Ar² es piridinilo sustituido, piridinilo no sustituido, o fenilo sustituido; y Ar³ es piridinilo sustituido, piridinilo no sustituido o sustituido fenilo; donde el grupo piridinilo, cuando está sustituido, está sustituido con flúor y el grupo fenilo está sustituido con ciano, sulfonamida o flúor.

3. La composición de la reivindicación 2, donde Ar² es cianofenilo y Ar³ es piridin-3-ilo.

4. La composición de la reivindicación 1, donde el modulador alostérico positivo del subtipo α4β2 nicotínico se selecciona del grupo que consiste en:

3,5-difenilisoxazol;

3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzocitrilo;

3,5-di(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;

3-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzocitrilo;

3-(5-(6-fluoropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzocitrilo;

5-(5-bromopiridin-3-il)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;

3-(piridin-3-il)-5-(3-trifluorometilsulfonil)fenil)-1,2,4-oxadiazol;

3-(3-(6-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzocitrilo;

5-(5-(pirrol-1-il)piridin-3-il)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;

5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-ol;

5-(3,4-difluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;

5-(2,3-difluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;

5-(pirazin-2-il)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;

5-(3,5-difluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;

5-(2,3,5-trifluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;

5-(2,4,5-trifluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;

5-(2,5-difluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;

5-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;

5-(5-metilpirazin-2-il)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;

4-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzocitrilo;

2,3,6-trifluoro-5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol;

2-fluoro-5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol;

2-fluoro-4-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol;

5-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;

5-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;

2-nitro-5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol;

5-(2,3,6-trifluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;

2,2,2-trifluoro-1-(4-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)etanona;

5-(3-fluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;

5-(4-fluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;

5-(2-fluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;

3-fluoro-5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzocitrilo;

3-(2,3-difluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;

3-(3,4-difluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;

5-(2,6-difluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;

3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzenosulfonamida;

5-(2,4-difluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;

5-(2,3,4-trifluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;

5-(3,4,5-trifluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;

5-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;

5-(3-nitrofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;

5-(3-(metilsulfonil)fenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;

3-(2-cloropiridin-4-il)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;

3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzamida;

4-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2(1H)-ona;

3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoato de terc-butilo;

2-amino-5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol;

N,N-dimetil-4-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;

ácido 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico;

5-(3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;

N,N-dietyl-3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzenosulfonamida;

- 2-fluoro-5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoniitrilo;
 3-(3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 3-(6-cloropiridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 5-(6-cloropiridin-3-il)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 5-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2(1H)-ona;
 5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2(1H)-ona;
 N-metil-3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)anilina;
 (3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)metanamina;
 5-(2-cloropiridin-4-il)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 4-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2(1H)-ona;
 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)encilcarbamato de terc-butilo;
 5-(3-bromofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 1-(3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)pirrolidin-2-ona;
 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)encilcarbamato de terc-butilo;
 N,N-dimetil-1-(3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)metanamina;
 5-(3-(piperazin-1-il)fenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 1-(3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)etanona;
 3-(6-cloropiridin-3-il)-5-(2,3-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol;
 3-(6-cloropiridin-3-il)-5-(3,4-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol;
 (R)-3-(piridin-3-il)-5-(3-(pirrolidin-2-il)fenil)-1,2,4-oxadiazol;
 5-(3-(1H-pirazol-3-il)fenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 1-(3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)etanol;
 3-(3-(6-cloropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoniitrilo;
 3-(4-fluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 3-(5-(6-cloropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoniitrilo;
 3-(5-(2-fluoropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoniitrilo;
 3-fluoro-5-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoniitrilo;
 2,5-di(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(5-bromopiridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(piridin-3-il)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(piridin-3-il)-5-o-tolil-1,3,4-oxadiazol;
 2-(piridin-3-il)-5-m-tolil-1,3,4-oxadiazol;
 2-(piridin-3-il)-5-p-tolil-1,3,4-oxadiazol;
 2-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenol;
 3-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenol;
 4-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenol;
 2-(3-metoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(4-metoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-fluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3-fluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(4-fluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-clorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3-clorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(4-clorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-bromofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3-bromofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(4-bromofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 3-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzoniitrilo;
 4-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzoniitrilo;
 N,N-dimetil-3-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)anilina;
 N,N-dimetil-4-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)anilina;
 2-(piridin-3-il)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(piridin-3-il)-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(4-fenoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(4-(enciloxi)fenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3,4-dimetilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3,5-dimetilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,5-dimetilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,4-dimetilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3,4-dimetilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,3-dimetoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,4-dimetoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,5-dimetoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,4-dimetoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3,5-dimetoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;

2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(piridin-3-il)-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3,4-diclorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,4-diclorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 5 2-(2,5-diclorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3,4-diclorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 5-metil-2-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenol;
 2-metil-5-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenol;
 2-(3-fluoro-2-metilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 10 2-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3-fluoro-4-metilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,3-difluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,4-difluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,5-difluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 15 2-(3,5-difluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 1-(4-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)etanona;
 2-(4-isopropilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3-metoxi-4-metilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(4-etoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 20 2-(4-(metiltio)fenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(naftalen-1-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(naftalen-2-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 4-cloro-2-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenol;
 25 2-(4-terc-butilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 N-(4-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)acetamida;
 2-(4-propoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(4-isopropoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(5-cloro-2-metoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 30 2-(4-fluoronaftalen-1-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 N,N-dietil-4-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)anilina;
 2-(4-butoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-metoxi-4-(metiltio)fenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 35 2-(2-cloro-5-(metiltio)fenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-fenetilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-bromo-5-metoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 40 2-(5-bromo-2-clorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-yodofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3-yodofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(4-yodofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(piridin-3-il)-5-(pirimidin-5-il)-1,3,4-oxadiazol;
 45 2-(5-metilpirazin-2-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-(etiltio)piridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 50 2-(2-(metiltio)piridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 5-cloro-3-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-ol;
 2-(2,6-dicloro-5-fluoropiridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,5-dicloropiridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(6-cloropiridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 55 2-(2,6-dicloropiridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-cloropiridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol; y
 2-(piridin-3-il)-5-(quinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 y una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

60 5. Una combinación que comprende:

- (i) un ligando de un receptor de acetilcolina nicotínico como se define en la reivindicación 1; y
- (ii) un modulador alostérico positivo del subtipo $\alpha 4\beta 2$ de receptores de acetilcolina nicotínicos como se define en la reivindicación 1

65

5 para su uso en el tratamiento o la prevención de una afección seleccionada entre dolor, incluyendo dolor neuropático, trastornos cognitivos, trastorno con déficit de atención, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA), enfermedad de Alzheimer (EA), abuso de sustancias incluyendo abuso de alcohol, trastorno bipolar, deterioro cognitivo leve, deterioro de la memoria asociado con la edad (DMAE), demencia senil, demencia por SIDA, Enfermedad de Pick, demencia asociada con cuerpos de Lewy, demencia asociada con síndrome de Down, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, cese del hábito de fumar, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Huntington, disminución de la función de SNC asociada con lesión cerebral traumática, infertilidad, carencia de circulación, necesidad de crecimiento de nuevos vasos sanguíneos asociado con la curación de heridas, isquemia, sepsis, inflamación y trastornos inflamatorios mediante la administración de dicha combinación al paciente; donde
10 las cantidades de (i) y (ii) juntas son más eficaces para el tratamiento de los trastornos.

6. Un artículo de manufactura, que comprende:

- 15 (i) una primera forma de dosificación farmacéutica que comprende al menos un ligando de un receptor de acetilcolina nicotínico como se define en la reivindicación 1; y
(ii) una segunda forma de dosificación farmacéutica que comprende al menos un modulador alostérico positivo del subtipo $\alpha 4\beta 2$ de receptores de acetilcolina nicotínicos como se define en la reivindicación 1; donde el artículo contiene la primera y segunda formas de dosificación farmacéuticas.

Figura 1A

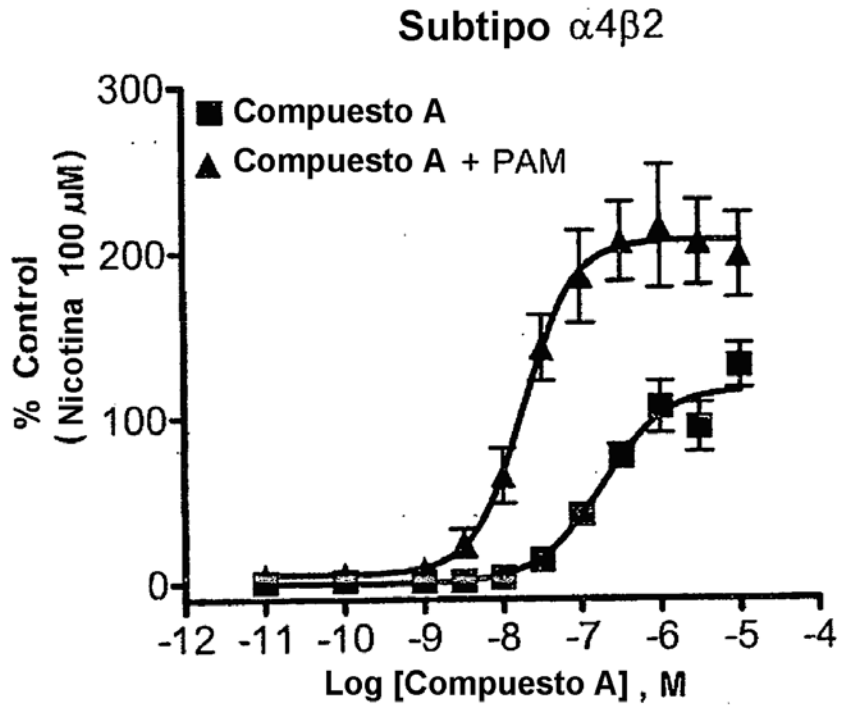


Figura 1B

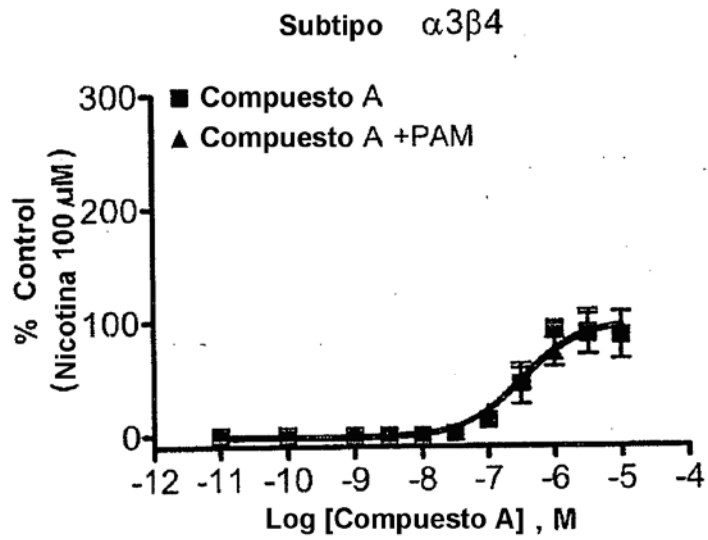


Figura 2A

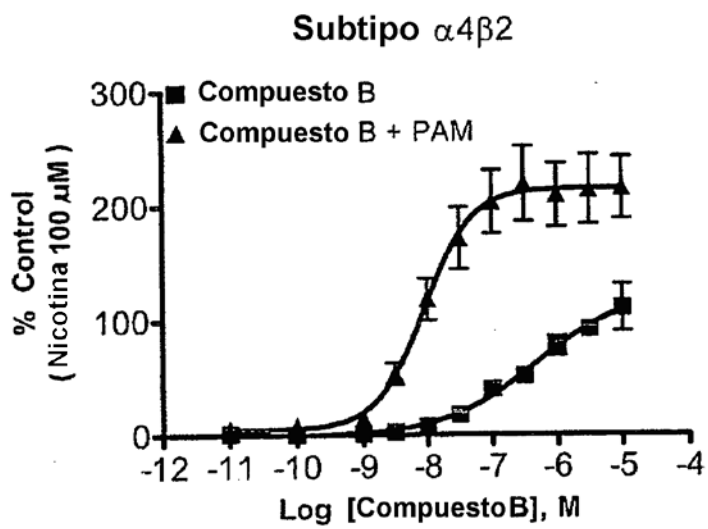


Figura 2B

Subtipo $\alpha 3\beta 4$

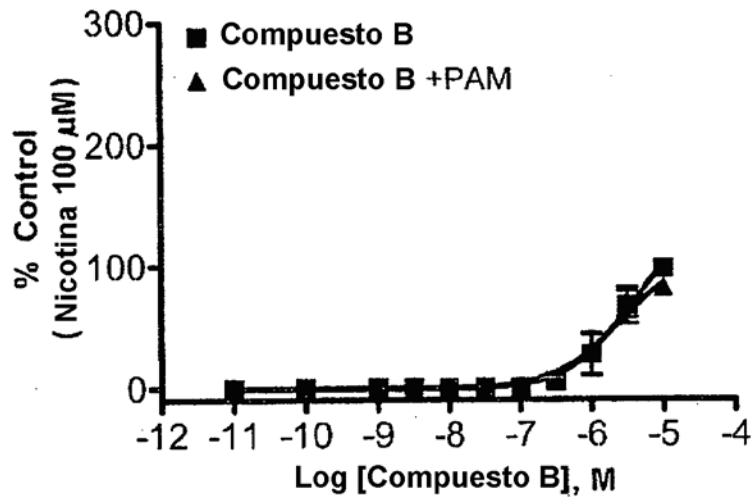


Figura 3A

Subtipo $\alpha 4\beta 2$

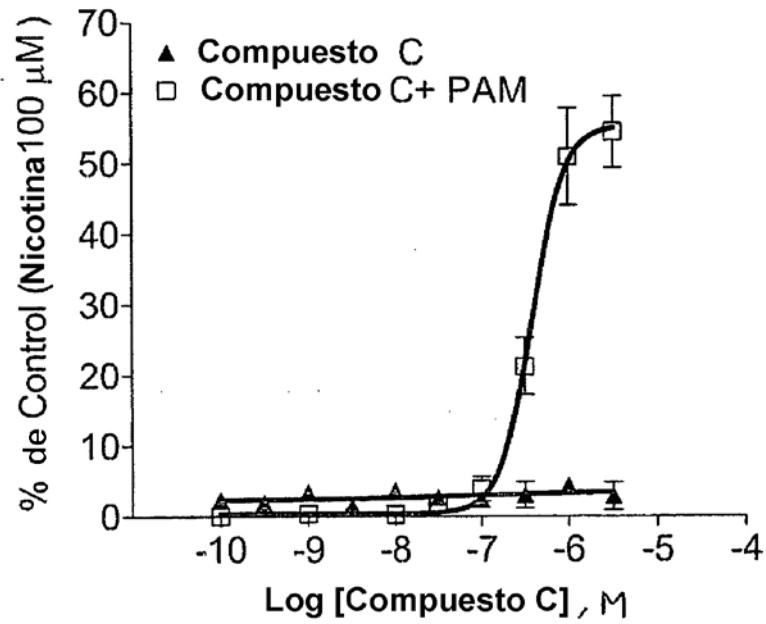


Figura 3B

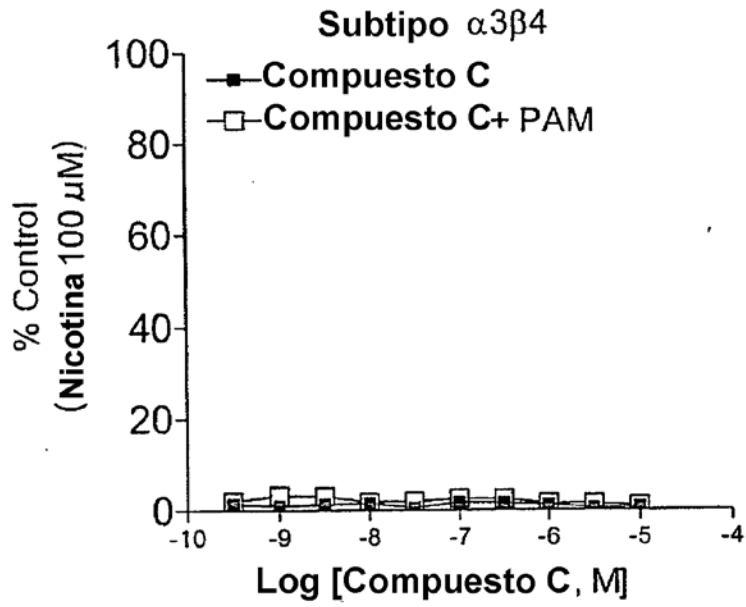


Figura 4A

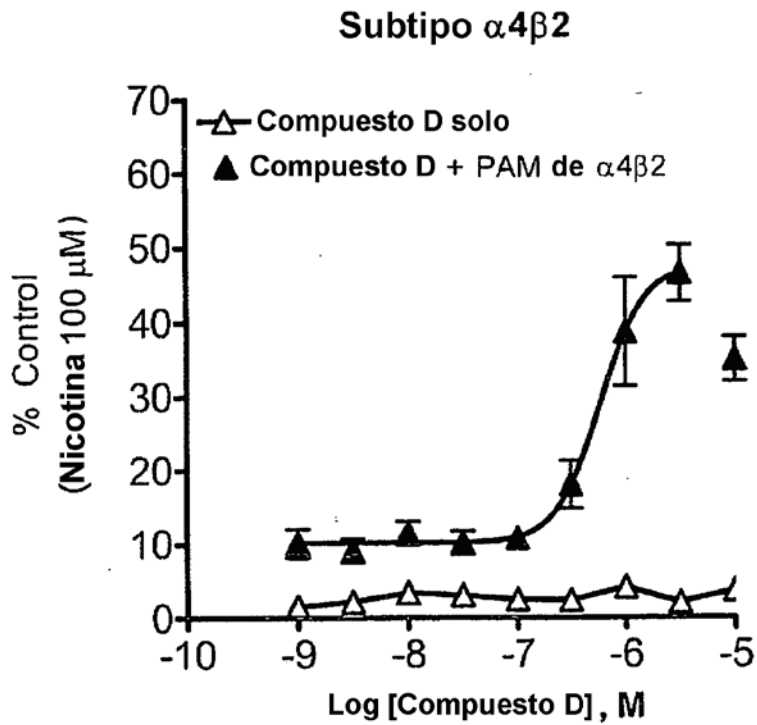


Figura 4B

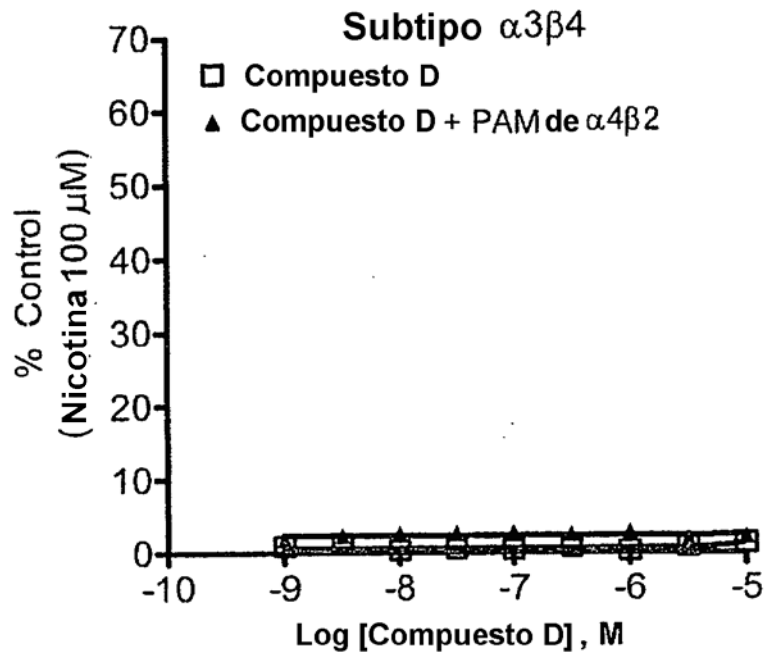


Figura 5

Comparación de los valores de CE_{50} de ligandos nicotínicos en nAChR $\alpha 4\beta 2$ en ausencia y presencia de Modulador Alostérico Positivo

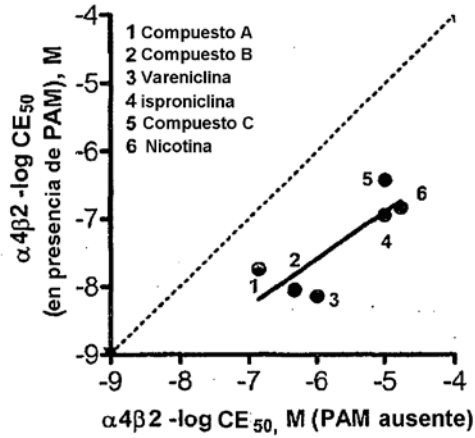


Figura 6A

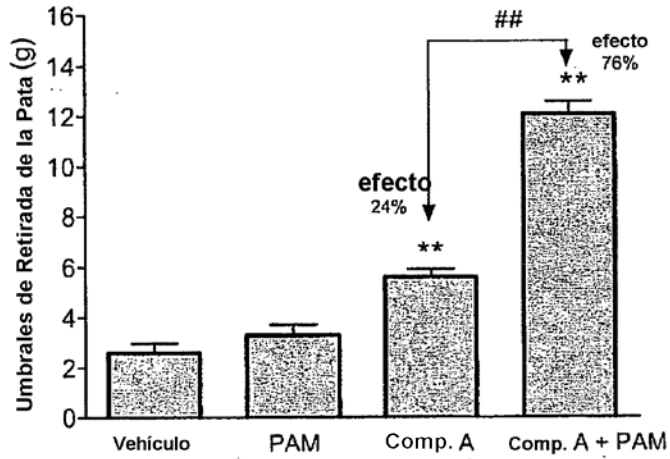


Figura 6B

Los efectos del PAM de $\alpha 4\beta 2$ son dependientes de la dosis: Una dosis ineficaz del Compuesto A (1 nmol/kg) es tan eficaz como la Gabapentina en presencia de PAM de $\alpha 4\beta 2$

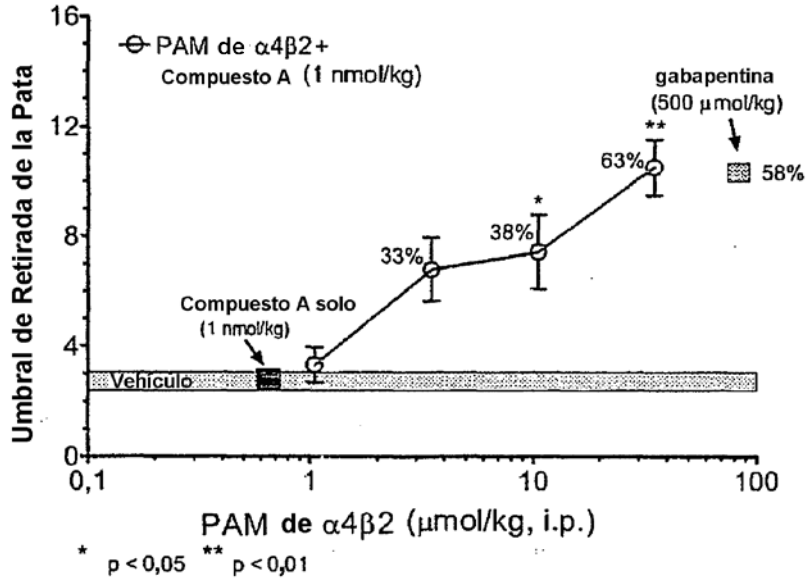


Figura 7A

La combinación de PAM de $\alpha 4\beta 2$ Desplaza a la Izquierda la Curva de Respuesta a la dosis de la Eficacia en el Dolor Neuropático del Compuesto A en el modelo de Chung

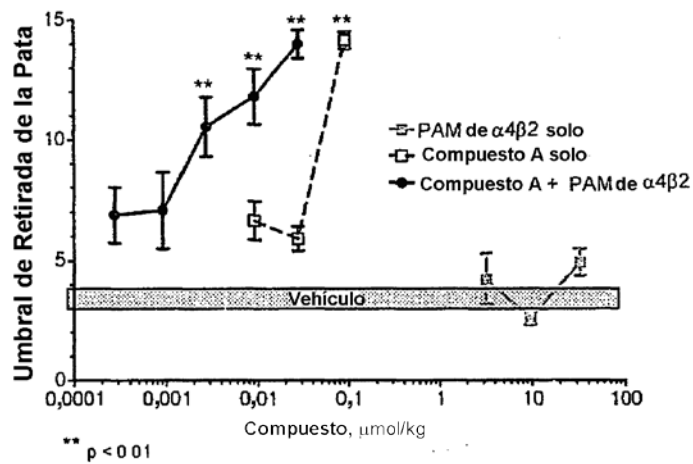


Figura 7B

La combinación de PAM de $\alpha 4\beta 2$ con el Compuesto A no Desplaza la Curva de Respuesta a la Dosis de la Emesis en Hurones

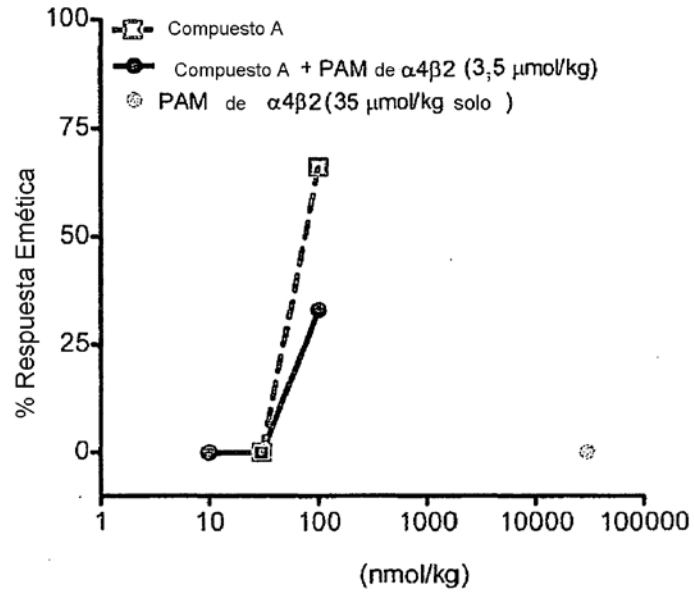


Figura 8A

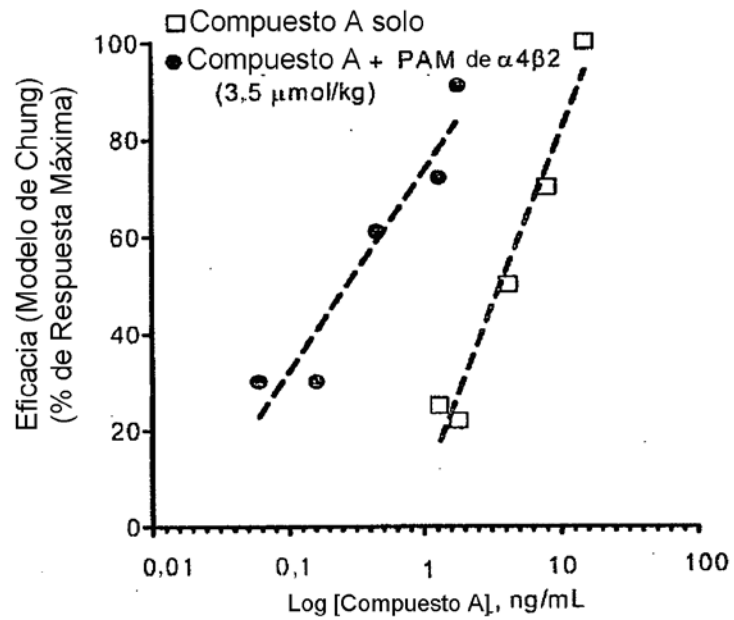


Figura 8B

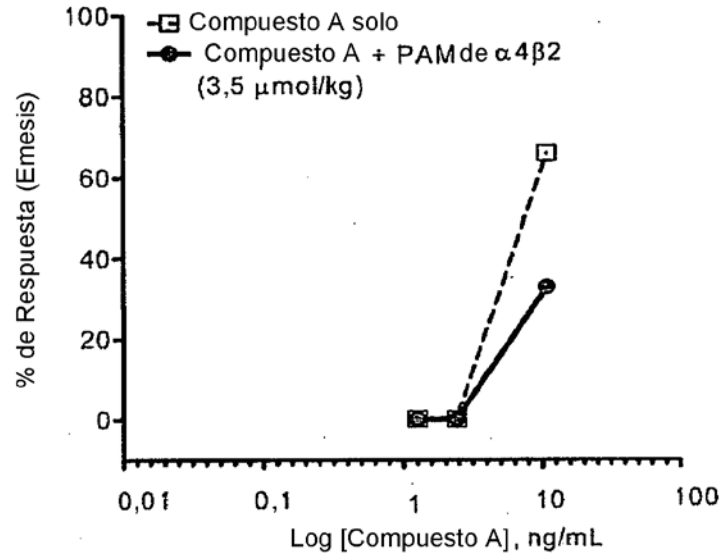


Figura 9

El compuesto D (agonista parcial de nAChR) es ineficaz solo en el dolor neuropático, pero cuando se combina con **PAM de $\alpha 4\beta 2$** , es eficaz

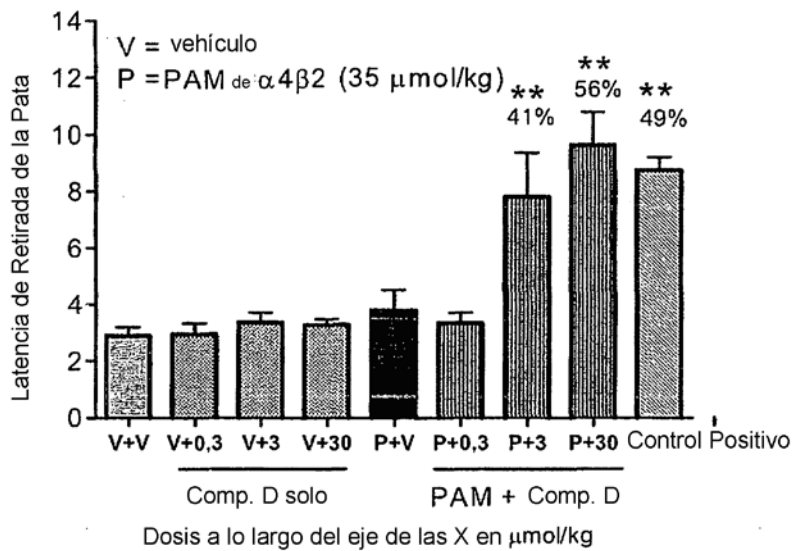


Figura 10

