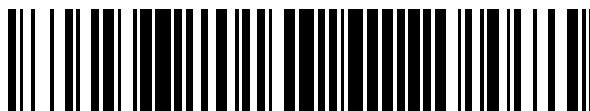


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 917**

51 Int. Cl.:

**C07D 417/14** (2006.01)

**A61K 31/427** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.11.2010 E 10782609 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2015 EP 2504333**

54 Título: **Morfolinotiazoles como moduladores alostéricos alfa-7-positivos**

30 Prioridad:

**27.11.2009 EP 09177347**

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

**03.11.2015**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)  
Turnhoutseweg 30  
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**MACDONALD, GREGOR JAMES;  
DE BOECK, BENOÎT CHRISTIAN ALBERT  
GHISLAIN y  
LEENAERTS, JOSEPH ELISABETH**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 549 917 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Morfolinotiazoles como moduladores alostéricos alfa-7-positivos

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a derivados de morfolinotiazol y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en terapia. La invención se refiere particularmente a moduladores alostéricos positivos de receptores nicotínicos de acetilcolina, teniendo estos moduladores alostéricos positivos la capacidad de aumentar la eficacia de los agonistas de los receptores nicotínicos.

Antecedentes de la técnica anterior

- 10 El documento WO-2004/091480 describe derivados de triazol que inhiben, regulan y/o modulan quinasas, particularmente Tie-2, y que pueden ser útiles para tratar o prevenir el cáncer y enfermedades relacionadas con el cáncer. El documento WO-2009/127678 describe índoles sustituidos como moduladores de receptores nicotínicos de acetilcolina.

Antecedentes de la invención

- 15 Los receptores colinérgicos se unen normalmente al neurotransmisor endógeno acetilcolina (ACh), desencadenando con ello la apertura de los canales de iones. Los receptores de ACh en el sistema nervioso central de los mamíferos se pueden dividir en los subtipos muscarínico (mAChR) y nicotínico (nAChR) subtipos sobre la base de las actividades agonistas de muscarina y nicotina, respectivamente. Los receptores nicotínicos de acetilcolina son canales de iones sincronizados con ligandos que contienen cinco subunidades. Los miembros de la familia de genes de la subunidad de nAChR se han dividido en dos grupos en base a sus secuencias de aminoácidos; conteniendo un grupo las denominadas subunidades alfa, y conteniendo un segundo grupo subunidades beta. Tres tipos de subunidades alfa, alfa 7, alfa 8 y alfa 9, han demostrado formar receptores funcionales cuando se expresan por solos y, por lo tanto, se asume que forman receptores pentaméricos homo-oligoméricos.

- 25 Se ha desarrollado un modelo de estado de transición alostérica del nAChR que implica al menos un estado de reposo, un estado activado y un estado de canal cerrado "desensibilizado", un proceso por el cual los receptores se vuelven insensibles al agonista. Diferentes ligandos de nAChR pueden estabilizar el estado conformacional de un receptor al que se unen preferiblemente. Por ejemplo, los agonistas de ACh y (-)-nicotina, respectivamente, estabilizan los estados activo y desensibilizado.

- 30 Los cambios de la actividad de receptores nicotínicos han estado implicados en un cierto número de enfermedades. Algunos de estos, por ejemplo la miastenia grave y la epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante (ADNFLE), están asociados con reducciones en la actividad de la transmisión nicotínica ya sea debido a una disminución en el número de receptores o a una desensibilización incrementada.

Reducciones en los receptores nicotínicos también han planteado la hipótesis de mediar en los déficits cognitivos observados en enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer y la esquizofrenia.

- 35 Los efectos de la nicotina del tabaco también están mediados por receptores nicotínicos y puesto que el efecto de la nicotina es estabilizar los receptores en un estado desensibilizado, una actividad incrementada de los receptores nicotínicos puede reducir el deseo de fumar.

- 40 Se han sugerido compuestos que se unen a nAChRs para el tratamiento de una serie de trastornos que implican una función colinérgica reducida tales como déficit de aprendizaje, déficit de cognición, déficit de atención y pérdida de memoria. Se espera que la modulación de la actividad del receptor nicotínico alfa 7 sea beneficiosa en un cierto número de enfermedades incluyendo la enfermedad de Alzheimer, la demencia del cuerpo de Lewy, hiperactividad o trastorno por déficit de atención, ansiedad, esquizofrenia, manía, trastorno bipolar, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, traumatismo cerebral y otros trastornos neurológicos, degenerativos y psiquiátricos en los que existe una pérdida de sinapsis colinérgicas, incluyendo descompensación horaria, adicción a la nicotina y dolor.

- 50 Sin embargo, el tratamiento con agonistas de los receptores nicotínicos que actúan en el mismo sitio que ACh es problemático, ya que ACh no sólo activa, sino que también bloquea la actividad del receptor a través de procesos que incluyen la desensibilización y el bloqueo no competitivo. Además de ello, una activación prolongada parece inducir una inactivación de larga duración. Por lo tanto, se puede esperar que los agonistas de ACh pierdan eficacia tras una administración crónica.

En los receptores nicotínicos en general, y de particular interés en el receptor nicotínico alfa 7, la desensibilización limita la duración de la acción de un agonista aplicado.

Descripción de la invención

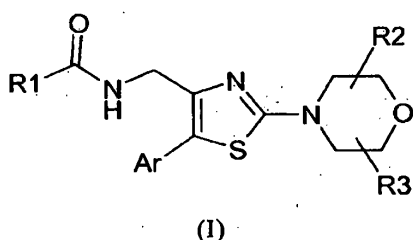
5 Los autores de la invención han encontrado que determinados nuevos derivados de morfolinotiazol pueden aumentar la eficacia de los agonistas en los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR). Es probable que compuestos que tienen este tipo de acción (a los que se alude en lo sucesivo como "moduladores alostéricos positivos") sean útiles para el tratamiento de afecciones asociadas con la reducción de la transmisión nicotínica. En un entorno terapéutico este tipo de compuestos podría restablecer la comunicación inter-neuronal normal sin afectar al perfil temporal de la activación. Además, no se espera que los moduladores alostéricos positivos produzcan una inactivación a largo plazo de los receptores como puede ocurrir con la aplicación prolongada de agonistas.

Moduladores de nAChR positivos de la presente invención son útiles para el tratamiento y la profilaxis de trastornos psicóticos, trastornos y enfermedades de deterioro intelectual, enfermedades y afecciones inflamatorias en las que es beneficiosa la modulación del receptor nicotínico alfa 7.

15 La presente invención concierne a derivados de morfolinotiazol que tienen propiedades moduladoras alostéricas positivas, en particular, aumentando la eficacia de los agonistas en el receptor nicotínico alfa 7. La invención se refiere también a métodos para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los comprenden. La invención también se refiere al uso de estos derivados para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y profilaxis de trastornos psicóticos, trastornos y enfermedades de deterioro intelectual, enfermedades y afecciones inflamatorias en las que es beneficiosa la modulación del receptor nicotínico alfa 7. La invención se refiere, además, a estos derivados para su uso en el tratamiento y profilaxis de trastornos psicóticos, trastornos y enfermedades de deterioro intelectual, enfermedades y afecciones inflamatorias en las que es beneficiosa la modulación del receptor nicotínico alfa 7.

Los compuestos de la presente invención difieren estructuralmente de los compuestos de la técnica anterior y no exhiben actividad de quinasa.

25 En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula (I)



o un isómero estereoquímico del mismo, en donde

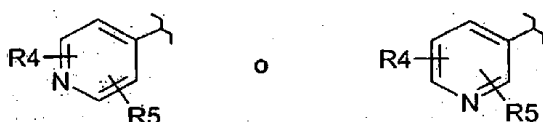
R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos metilo, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (alquiloxi C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, tetrahydrofurilo, arilo o heteroarilo;

30 arilo es 2,2-difluorobenzodioxanilo; fenilo; o fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxi C<sub>1-4</sub> y aminosulfonilo;

heteroarilo es un radical heterocíclico aromático, monocíclico o bicíclico, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, opcionalmente sustituido con 1, 2 o en caso posible con 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-4</sub>, alquiloxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o trifluorometilo;

35 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

Ar es



R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o alquiloxi C<sub>1-4</sub>,

o una sal por adición de ácidos del mismo, o un solvato del mismo.

En un ejemplo, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, ciclopropilo sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos metilo, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)alquilo C<sub>1-2</sub> o metoximetilo;

5 arilo es fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano y aminosulfonilo;

heteroarilo es furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, piridiminilo, pirazinilo, piridazinilo o bencisoxazolilo, cada uno no sustituido o sustituido con 1, 2 o en caso posible 3 sustituyentes seleccionados entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc.-butilo, ciclopropilo, metoxi o trifluorometilo.

10 En otro ejemplo, R<sup>2</sup> es hidrógeno o metilo.

En otro ejemplo, R<sup>3</sup> es metilo.

En otro ejemplo, R<sup>4</sup> es hidrógeno, metilo, ciclopropilo o metoxi.

En otro ejemplo, R<sup>5</sup> es hidrógeno o metilo.

15 En otro ejemplo, R<sup>1</sup> es metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, terc.-butilo, ciclopropilo, 1-metilciclopropilo, 2,2,3,3-tetrametilpropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, (ciclopropil)etilo, (ciclopropil)metilo, (ciclobutil)metilo;

Het es 3-metil-isoxazol-5-ilo, 3-metil-isoxazol-4-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 2-metil-5-trifluorometil-oxazol-4-ilo, 2-metil-oxazol-4-ilo.

En otro ejemplo, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son metilo y tienen la configuración *cis*.

20 En otro ejemplo, R<sup>4</sup> es hidrógeno, metilo, ciclopropilo o metoxi.

En otro ejemplo, R<sup>5</sup> es metilo.

Compuestos particulares son

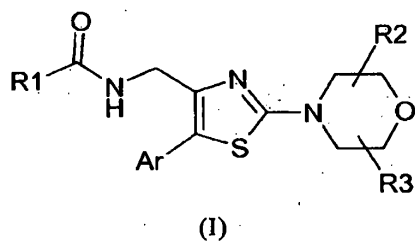
*N*-[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida;

*N*-[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolocarboxamida;

25 *N*-[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-5-isoxazolocarboxamida; y

*N*-[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-acetamida.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula (I)



o un isómero estereoquímico del mismo, en donde

30 R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 1 grupo ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, sustituido con 1 grupo heteroarilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos metilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 1 grupo hidroxilo, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (alquiloxi C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (haloalquiloxi C<sub>1-4</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, tetrahydrofurilo, arilo, heteroarilo, pirrolidinilo, pirrolidinilo sustituido con 1 grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,

35 o tetrahydrofurilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de metilo y oxo;

arilo es 2,2-difluoro-1,3-benzodioxanilo; fenilo; o fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxi C<sub>1-4</sub> y aminosulfonilo;

heteroarilo es un radical heterocíclico aromático, monocíclico o bicíclico, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, opcionalmente sustituido con 1, 2 o en caso posible con 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-4</sub>, alquiloxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y trifluorometilo;

40

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1-4</sub> o trifluorometilo;  
o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se toman juntos para formar 1,2-etanodiilo o 1,3-propanodiilo;

Ar es



- 5 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o alquilo C<sub>1-4</sub>,  
o una sal por adición de ácidos del mismo, o un solvato del mismo.

En un ejemplo, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, ciclopropilo sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos metilo, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)alquilo C<sub>1-2</sub> o metoximetilo;

- 10 arilo es fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, y aminosulfonilo;

heteroarilo es furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, piridiminilo, pirazinilo, piridazinilo o bencisoxazolilo, cada uno no sustituido o sustituido con 1, 2 o en caso posible 3 sustituyentes seleccionados entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc.-butilo, ciclopropilo, metoxi y trifluorometilo.

- 15 En otro ejemplo, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 3 sustituyentes fluoro, metilo sustituido con 1 grupo ciano, metilo sustituido con 3,5-dimetil-4-isoxazolilo, metilo sustituido con 3-metil-5-isoxazolilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, ciclopropilo sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos metilo, ciclopropilo sustituido con 1 grupo hidroxilo, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)alquilo C<sub>1-2</sub>, metoximetilo, metoxietilo, (2,2,2-trifluoroetoxi)metilo, tetrahydrofurilo, arilo, heteroarilo, pirrolidinilo sustituido con 1 grupo metilo, o tetrahydrofurilo sustituido con 3 sustituyentes seleccionados entre metilo y oxo;

- 20 arilo es 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-ilo; 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-ilo; fenilo; o fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, metilo, metoxi y aminosulfonilo; en particular arilo es fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, metilo, metoxi, y aminosulfonilo;

- 25 heteroarilo es furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, piridiminilo, pirazinilo, piridazinilo, tienilo, 1,2,3-tiadiazolilo, tiazolilo o bencisoxazolilo, cada uno no sustituido o sustituido con 1, 2, o en caso posible 3 sustituyentes seleccionados entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc.-butilo, ciclopropilo, metoxi y trifluorometilo; en particular, heteroarilo es furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, tienilo, 1,2,3-tiadiazolilo, tiazolilo o bencisoxazolilo, cada uno no sustituido o sustituido con 1, 2 o en caso posible 3 sustituyentes seleccionados entre metilo, isopropilo, terc.-butilo, ciclopropilo, metoxi y trifluorometilo.

- 30 En otro ejemplo, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 3 sustituyentes fluoro, metilo sustituido con 1 grupo ciano, metilo sustituido con 3,5-dimetil-4-isoxazolilo, metilo sustituido con 3-metil-5-isoxazolilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, ciclopropilo sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos metilo, ciclopropilo sustituido con 1 grupo hidroxilo,

- 35 (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)alquilo C<sub>1-2</sub>, metoximetilo, metoxietilo, (2,2,2-trifluoroetoxi)metilo, tetrahydrofurilo, arilo, heteroarilo, pirrolidinilo sustituido con 1 grupo metilo, o tetrahydrofurilo sustituido con 3 sustituyentes seleccionados entre metilo y oxo;

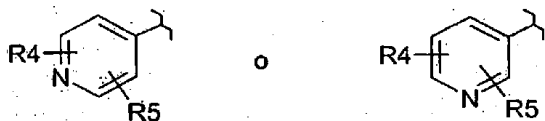
arilo es 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-ilo; 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-ilo; fenilo; o fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados entre fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, metilo, metoxi y aminosulfonilo; en particular arilo es fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, metilo, metoxi y aminosulfonilo;

- 40 heteroarilo es furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, piridiminilo, pirazinilo, piridazinilo, tienilo, 1,2,3-tiadiazolilo, tiazolilo o bencisoxazolilo, cada uno no sustituido o sustituido con 1, 2, o en caso posible 3 sustituyentes seleccionados entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc.-butilo, ciclopropilo, metoxi y trifluorometilo; en particular, heteroarilo es furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, tienilo, 1,2,3-tiadiazolilo, tiazolilo o bencisoxazolilo, cada uno no sustituido o sustituido con 1, 2, o en caso posible 3 sustituyentes seleccionados entre metilo, isopropilo, terc.-butilo, ciclopropilo, metoxi y trifluorometilo;

- 45 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente H, metilo o trifluorometilo;

o  $R^2$  y  $R^3$  se toman juntos para formar 1,2-etanodiilo;

Ar es



$R^4$  y  $R^5$  son independientemente H, metilo, trifluorometilo, ciclopropilo o metoxi.

5 En otro ejemplo,  $R^2$  es hidrógeno o metilo.

En otro ejemplo,  $R^3$  es metilo.

En otro ejemplo,  $R^4$  es hidrógeno, metilo, ciclopropilo o metoxi.

En otro ejemplo,  $R^5$  es hidrógeno o metilo.

10 En otro ejemplo,  $R^1$  es metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, terc.-butilo, ciclopropilo, 1-metilciclopropilo, 2,2,3,3-tetrametilpropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, (ciclopropil)etilo, (ciclopropil)metilo, (ciclobutil)metilo;

Het es 3-metil-isoxazol-5-ilo, 3-metil-isoxazol-4-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 2-metil-5-trifluorometil-oxazol-4-ilo, 2-metil-oxazol-4-ilo.

15 En otro ejemplo,  $R^1$  es metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, terc.-butilo, ciclopropilo, 1-metilciclopropilo, 2,2,3,3-tetrametilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, (ciclopropil)etilo, (ciclopropil)metilo, (ciclobutil)metilo;

Het es 3-metil-isoxazol-5-ilo, 3-metil-isoxazol-4-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 2-metil-5-trifluorometil-oxazol-4-ilo, 2-metil-oxazol-4-ilo.

En otro ejemplo,  $R^1$  es ciclopropilo o 3-metil-4-isoxazolilo; en particular, 3-metil-4-isoxazolilo.

20 En otro ejemplo,  $R^1$  es alquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halógeno, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 1 grupo ciano, alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con 1 grupo heteroarilo, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$  sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos metilo, cicloalquilo  $C_{3-6}$  sustituido con 1 grupo hidroxilo, (cicloalquil  $C_{3-6}$ )alquilo  $C_{1-6}$ , (alquiloxi  $C_{1-6}$ )alquilo  $C_{1-6}$ , (haloalquiloxi  $C_{1-4}$ )alquilo  $C_{1-6}$ , tetrahidrofurilo, arilo, heteroarilo, pirrolidinilo, pirrolidinilo sustituido con 1 grupo alquilo  $C_{1-4}$ ,

25 o tetrahidrofurilo sustituido con 1 grupo oxo y 1 ó 2 grupos metilo.

En otro ejemplo,  $R^2$  y  $R^3$  son metilo y tienen la configuración cis.

En otro ejemplo,  $R^2$  y  $R^3$  son metilo y tienen la configuración trans.

En otro ejemplo,  $R^2$  y  $R^3$  son independientemente H, alquilo  $C_{1-4}$  o trifluorometilo; en particular,  $R^2$  y  $R^3$  son independientemente H, metilo o trifluorometilo.

30 En otro ejemplo,  $R^2$  y  $R^3$  son independientemente H, alquilo  $C_{1-4}$  o trifluorometilo; o  $R^2$  y  $R^3$  se toman juntos para formar 1,2-etanodiilo;

en particular,  $R^2$  y  $R^3$  son independientemente H, metilo o trifluorometilo;

o  $R^2$  y  $R^3$  se toman juntos para formar 1,2-etanodiilo;

En otro ejemplo,  $R^4$  y  $R^5$  son independientemente H, metilo, trifluorometilo, ciclopropilo o metoxi.

35 En otro ejemplo,  $R^2$  y  $R^3$  son independientemente H, metilo o trifluorometilo; y  $R^4$  y  $R^5$  son independientemente H, metilo, trifluorometilo, ciclopropilo o metoxi.

En otro ejemplo,  $R^2$  y  $R^3$  son independientemente H, metilo o trifluorometilo; o  $R^2$  y  $R^3$  se toman juntos para formar 1,2-etanodiilo;

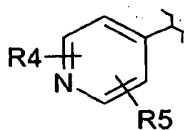
y  $R^4$  y  $R^5$  son independientemente H, metilo, trifluorometilo, ciclopropilo o metoxi.

40 En otro ejemplo,  $R^4$  es H, metilo, trifluorometilo, ciclopropilo o metoxi; en particular, H, metilo, ciclopropilo o metoxi.

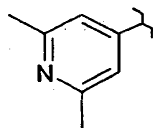
En otro ejemplo,  $R^5$  es metilo.

En otro ejemplo, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son metilo.

En otro ejemplo, Ar es



En otro ejemplo, Ar es



5

En otro ejemplo heteroarilo es furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, piridiminilo, pirazinilo, piridazinilo, tienilo, 1,2,3-tiadiazolilo, tiazolilo o benzisoxazolilo, cada uno no sustituido o sustituido con 1, 2, o en caso posible 3 sustituyentes seleccionados entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc.-butilo, ciclopropilo, metoxi y trifluorometilo; más en particular, heteroarilo es furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, tienilo, 1,2,3-tiadiazolilo, tiazolilo o benzisoxazolilo, cada uno no sustituido o sustituido con 1, 2, o en caso posible 3 sustituyentes seleccionados entre metilo, isopropilo, terc.-butilo, ciclopropilo, metoxi y trifluorometilo;

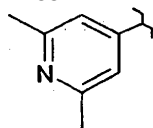
10

En otro ejemplo

R<sup>1</sup> es ciclopropilo o 3-metil-4-isoxazolilo; en particular, 3-metil-4-isoxazolilo;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son metilo y tienen la configuración cis;

Ar es



15

Compuestos particulares son

*N*-[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida;

*N*-[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolocarboxamida;

*N*-[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-5-isoxazolocarboxamida; y

*N*-[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-acetamida;

incluyendo cualquier forma de isómero estereoquímico de los mismos, y las sales por adición de ácidos y los solvatos de los mismos.

Compuestos particulares son

*N*-[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida;

*N*-[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolocarboxamida;

*N*-[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-5-isoxazolocarboxamida; y

*N*-[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil] acetamida.

Compuestos particulares son

*N*-[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida; y

*N*-[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolocarboxamida.

Un compuesto particular es

*N*-[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolocarboxamida;

incluyendo cualquier forma de isómero estereoquímico del mismo, y las sales por adición de ácidos y los solvatos del mismo.

Un compuesto particular es

*N*-[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolocarboxamida. Todas las posibles combinaciones de las realizaciones interesantes indicadas anteriormente-se consideran abarcadas dentro del alcance de esta invención.

40

Cuando se describen los compuestos de la invención, los términos y expresiones utilizados deben ser interpretados de acuerdo con las siguientes definiciones, a menos que el contexto dicte otra cosa.

El término "halo" o "halógeno", como un grupo o parte de un grupo, es genérico para fluoro, cloro, bromo, yodo, a menos que se indique de otro modo o resulte claro por el contexto.

- 5 El término "alquilo C<sub>1-6</sub>", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical hidrocarbilo de fórmula C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>, en donde n es un número que oscila entre 1 y 6. Grupos alquilo C<sub>1-6</sub> comprenden de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono, aún más preferiblemente de 1 a 2 átomos de carbono.

Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados y pueden estar sustituidos como se indica en esta memoria.

- 10 Cuando se utiliza un subíndice en esta memoria después de un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que el grupo nombrado puede contener.

Así, por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub> incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados con entre 1 y 6 átomos de carbono y, por lo tanto, incluye, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, 2-metil-etilo, butilo y sus isómeros (p. ej., *n*-butilo, *isobutilo* y *terc.*-butilo), pentilo y sus isómeros, hexilo y sus isómeros, y similares.

- 15 El término "alquilo C<sub>1-4</sub>", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical hidrocarbilo de fórmula C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>, en donde n es un número que oscila entre 1 y 4. Grupos alquilo C<sub>1-4</sub> comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 2 átomos de carbono. Alquilo C<sub>1-4</sub> incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados con entre 1 y 4 átomos de carbono y, por lo tanto, incluye, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, 2-metil-etilo, butilo y sus isómeros (p. ej., *n*-butilo, *isobutilo* y *terc.*-butilo), y similares.
- 20

El término "alquilo C<sub>1-6</sub>", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical que tiene la fórmula -OR<sup>a</sup>, en donde R<sup>a</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>. Ejemplos no limitantes de alquilo adecuados incluyen metiloxi, etiloxi, propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, *sec.*-butiloxi, *terc.*-butiloxi, pentiloxi y hexiloxi.

- 25 El término "alquilo C<sub>1-4</sub>", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical que tiene la fórmula -OR<sup>b</sup>, en donde R<sup>b</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>. Ejemplos no limitantes de alquilo C<sub>1-4</sub> adecuados incluyen metiloxi (también metoxi), etiloxi (también etoxi), propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, *sec.*-butiloxi y *terc.*-butiloxi.

El término "haloalquilo C<sub>1-4</sub>", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical alquilo C<sub>1-4</sub>, en donde dicho radical alquilo C<sub>1-4</sub> está sustituido adicionalmente con 1, 2 ó 3 átomos de halo. Ejemplos no limitantes de radicales haloalquilo C<sub>1-4</sub> adecuados incluyen trifluorometiloxi, trifluoroetiloxi, trifluoropropiloxi y trifluorobutiloxi.

- 30 El término "cicloalquilo C<sub>3-6</sub>", solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarbonado saturado cíclico que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos no limitantes de cicloalquilo C<sub>3-6</sub> adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

- 35 Se apreciará que algunos de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y las sales por adición, hidratos y solvatos de los mismos pueden contener uno o más centros de quiralidad y pueden existir como formas estereoisómeras.

- 40 La expresión "formas estereoisómeras", tal como se utiliza antes en esta memoria o en lo sucesivo, define todas las formas estereoisómeras posibles que puedan poseer los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y sus sales por adición. Salvo que se mencione o indique otra cosa, la designación química de los compuestos designa la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica, así como cada una de las formas isoméricas individuales de acuerdo con la fórmula (I) y sus sales, solvatos, sustancialmente libres, es decir, asociadas con menos de 10%, preferiblemente menos de 5%, en particular menos de 2% y lo más preferiblemente menos de 1% de los otros isómeros.

- 45 Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) son aquellos en los que el ion antagonista es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, también pueden encontrar uso sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, ya sean farmacéuticamente aceptables o no, se incluyen en el ámbito de la presente invención.

- 50 Debe entenderse que las sales por adición de ácidos y de bases farmacéuticamente aceptables que se mencionan anteriormente en esta memoria o en lo sucesivo comprenden las formas de sales por adición de ácidos y de bases



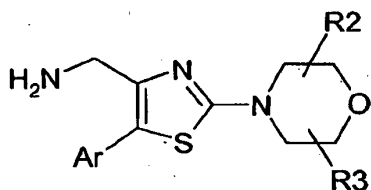
- no tóxicas y terapéuticamente activas que los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) son capaces de formar. Las sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables se pueden obtener convenientemente tratando la forma de base con un ácido apropiado. Ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos halogenados, p. ej., ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y ácidos similares. Inversamente, dichas formas de sal pueden convertirse por tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.
- 5 El término solvatos se refiere a hidratos y alcoholatos que pueden formar los compuestos de acuerdo con la fórmula (I), así como las sales de los mismos.

Los nombres químicos de los compuestos de la presente invención se generaron de acuerdo con las normas de nomenclatura acordadas por Chemical Abstracts Service, utilizando Advanced Chemical Development, Inc., el software de nomenclatura (ACD/Nombre del producto versión 10.01; Build 15494, 1 de diciembre de 2006).

- 15 Algunos de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) pueden existir también en su forma tautomérica. Tales formas, aunque no explícitamente indicadas en la fórmula anterior están destinadas a ser incluidas dentro del alcance de la presente invención.

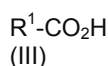
#### Preparación de los compuestos

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (II),



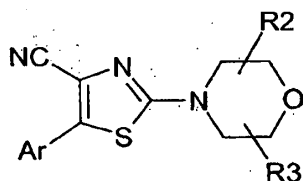
20 (II)

en que Ar, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definen en la Fórmula (I), con un compuesto de Fórmula (III)



- 25 en donde R<sup>1</sup> es como se define en la Fórmula (I), en presencia de un reactivo adecuado de acoplamiento de amida tal como HBTU, una base adecuada tal como DIPEA, en un disolvente adecuado tal como DCM y a una temperatura adecuada tal como la temperatura ambiente. Alternativamente, la reacción de acilación de (II) puede llevarse a cabo con un anhídrido simétrico o asimétrico, o un haluro de acilo de ácido carboxílico (III).

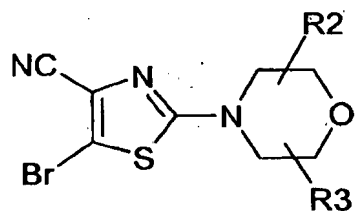
Los compuestos de Fórmula (II) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (IV),



(IV)

- 30 en que Ar, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en la Fórmula (I), con un agente reductor adecuado tal como hidrógeno, en presencia de un catalizador adecuado tal como níquel Raney, en un disolvente adecuado, tal como amoníaco 7 M en metanol, a una temperatura adecuada tal como la temperatura ambiente.

Compuestos de Fórmula (IV) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (V)



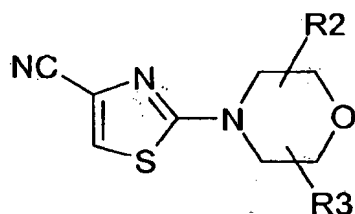
(V)

en que  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en la Fórmula (I), con un compuesto de Fórmula (VI)

5 Ar-B(OH)<sub>2</sub>  
(VI)

en donde Ar es como se define en la Fórmula (I), en presencia de un catalizador adecuado tal como Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, con una base adecuada tal como carbonato sódico, en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano y etanol/agua (1:1) y a una temperatura adecuada tal como 130°C en un tubo sellado.

Los compuestos de Fórmula (V) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (VII)

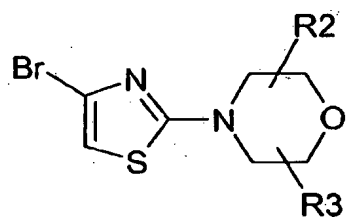


(VII)

10

en que  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en la Fórmula (I), con *N*-bromosuccinimida, en un disolvente adecuado tal como DMF y a una temperatura adecuada tal como la temperatura ambiente.

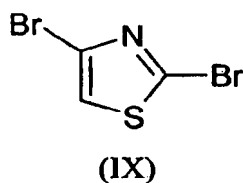
Compuestos de Fórmula (VII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (VIII)



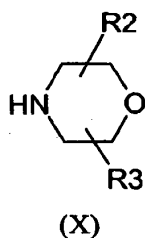
(VIII)

15 en que  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen en la Fórmula (I), con cianuro de zinc, en presencia de catalizadores adecuados tales como una mezcla de Pd al 10% sobre carbono, trifenilfosfina y cloruro de trimetilsililo, o una mezcla de tetrakis(trifenilfosfina)paladio y trifenilfosfina, en un disolvente adecuado tal como DMF o acetonitrilo y a una temperatura adecuada tal como 80°C.

Compuestos de fórmula (VIII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (IX)



con un compuesto de Fórmula (X)



- 5 en que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en la Fórmula (I), en presencia de una base adecuada tal como DIPEA, en un disolvente adecuado tal como DMF, a una temperatura adecuada tal como 75°C y bajo una atmósfera inerte adecuada tal como argón.

#### Farmacología

- 10 Se encontró que los compuestos de la presente invención son moduladores alostéricos positivos del receptor nicotínico alfa 7. El receptor nicotínico alfa 7 (nAChR alfa 7) pertenece a la superfamilia de canales de iones nucleocys, ionotrópicos sincronizados por ligando que incluye las familias de receptores 5-HT<sub>3</sub>, GABA<sub>A</sub> y glicina. Es activado por acetilcolina y su producto de degradación de colina y una característica importante del nAChR alfa 7 es su rápida desensibilización en la presencia persistente de agonista. Es el segundo subtipo de receptor nicotínico más abundante en el cerebro y es un importante regulador de la liberación de muchos neurotransmisores. Tiene una distribución discreta en varias estructuras del cerebro con relevancia para los procesos de atención y cognitivos tales como el hipocampo y la corteza pre-frontal y ha sido implicado en una diversidad de trastornos psiquiátricos y 15 neurológicos en los seres humanos. También está implicado en la vía inflamatoria colinérgica.

La evidencia genética por su asociación con la esquizofrenia se ve en la forma de la fuerte unión entre un marcador de la esquizofrenia (déficit de sincronización sensorial) y el locus alfa 7 en 15q13-14 y los polimorfismos en la región promotora del núcleo del gen alfa 7.

- 20 La evidencia patológica apunta a una pérdida de inmunoreactividad alfa 7 y la unión de bungarotoxina (Btx) en el hipocampo, la corteza frontal y cingulada de cerebros esquizofrénicos, en la enfermedad de Parkinson y de Alzheimer, y en el núcleo paraventricular y el núcleo reuniens en el autismo.

- 25 Evidencia farmacológica tal como los acusados hábitos de fumar de personas esquizofrénicas en comparación con personas normales se ha interpretado como un intento de los pacientes de automedicarse para compensar un déficit de transmisión nicotínica de alfa 7. Una normalización transitoria de defectos en la sincronización sensorial (inhibición de pre-pulsos, PPI) en modelos tanto animales como en el hombre tras la administración de nicotina y la restauración temporal de la sincronización sensorial normal en personas esquizofrénicas cuando la actividad colinérgica prosencefálica es baja (p. ej., la fase 2 del sueño) han sido ambas interpretadas como el resultado de la activación transitoria del receptor nicotínico alfa 7, seguido de desensibilización.

- 30 Por lo tanto hay una buena razón para suponer que la activación del nAChR alfa 7 tendrá efectos terapéuticamente beneficiosos para un cierto número de trastornos del SNC (psiquiátricos y neurológicos).

- 35 Como ya se ha mencionado la alfa 7 nAChR desensibiliza rápidamente en presencia persistente del transmisor natural acetilcolina, así como ligandos exógenos tales como nicotina. En el estado desensibilizado el receptor permanece unido al ligando, pero funcionalmente inactivo. Esto no es tanto un problema para los transmisores naturales tales como acetilcolina y colina, ya que éstos son sustratos para mecanismos muy potentes de la degradación (acetilcolinesterasa) y del aclaramiento (transportador de colina). Estos mecanismos de degradación/aclaramiento transmisores son propensos a mantener el equilibrio entre nAChRs alfa 7 activables y

insensibilizados en un intervalo fisiológicamente útil. Sin embargo, se percibe que los agonistas sintéticos, que no son sustratos para los mecanismos de degradación y aclaramiento naturales, tienen una responsabilidad potencial tanto para la sobre-estimulación como para impulsar el equilibrio de la población de nAChR alfa 7 hacia un estado persistentemente desensibilizado, lo cual es indeseable en los trastornos en los que juegan un papel las deficiencias en la expresión o función de nAChR alfa 7. Los agonistas, por su naturaleza, deben fijar como objetivo el bolsillo de unión de ACh que está altamente conservado a través de los diferentes subtipos de receptores nicotínicos que conducen al potencial de reacciones adversas mediante la activación no específica de otros subtipos de receptores nicotínicos. Por lo tanto, para evitar estos posibles lastres, una estrategia terapéutica alternativa al agonismo de alfa 7 es potenciar la capacidad de respuesta del receptor a los agonistas naturales con un modulador alostérico positivo (PAM). Un PAM se define como un agente que se une a un sitio distinto del sitio de unión al agonista y, por lo tanto, no se espera que tenga propiedades agonistas o de desensibilización, pero potencia la capacidad de respuesta del nAChR alfa 7 al transmisor natural. El valor de esta estrategia es que para una cantidad dada de transmisor se aumenta la magnitud de la respuesta del nAChR alfa 7 en presencia del PAM en relación con el nivel de transmisión posible en su ausencia. Adicionalmente, los PAMs también pueden aumentar la potencia del transmisor natural. Así, para los trastornos en los que existe un déficit en la proteína nAChR alfa 7, puede ser beneficioso el aumento inducido por PAM en la transmisión alfa 7 nicotérgica. Dado que el PAM se basa en la presencia del transmisor natural, el potencial para una estimulación excesiva está limitado por los mecanismos de degradación/aclaramiento para el transmisor natural.

Los compuestos de la presente invención se clasifican como de tipo 1-4, en base a las propiedades cinéticas cualitativas, según se determina por los registros de pinzamiento del voltaje de células completas. Esta clasificación se basa en el efecto de un compuesto PAM alfa 7, tal como se describe anteriormente en esta memoria, sobre la señal provocada por una aplicación agonista. En particular, dicho agonista es colina a una concentración 1 mM. En un entorno experimental preferido, dicho compuesto PAM alfa 7 y colina se aplican simultáneamente a la célula, tal como se describe en lo que sigue. La desensibilización se define como el cierre del receptor tras la activación durante la aplicación del agonista en las mediciones de electrofisiología de pinzamiento del voltaje de células completas, visto como la reducción de la corriente hacia el exterior después de la activación inicial por parte del agonista.

Se describe a continuación la definición de los tipos 1-4 de PAM:

Tipo 0 los compuestos cambian mínimamente el tamaño del efecto de la corriente provocada por colina 1 mM.

Tipo 1 los compuestos potencian el tamaño del efecto de la corriente inducida por colina 1 mM, pero alteran mínimamente la cinética del receptor. En particular, no se ven afectados la tasa y el grado de desensibilización y de desactivación del receptor inducidos por el agonista. La respuesta modulada por el compuesto a colina 1 mM, por lo tanto, está próxima a un aumento lineal de la respuesta de colina 1 mM en ausencia del compuesto PAM alfa 7.

Tipo 2 los compuestos aumentan el tamaño del efecto de la corriente inducida por colina 1 mM, al tiempo que reducen la tasa y/o el grado de desensibilización. La desactivación del receptor no se ve generalmente afectada.

Tipo 3 los compuestos mejoran el tamaño del efecto de la corriente inducida por colina 1 mM. Cuando se ensayó a concentraciones más altas de hasta 10  $\mu$ M, inhiben completamente la desensibilización, en particular una aplicación de colina 1 mM durante 250 milisegundos. Se puede ralentizar la desactivación del receptor.

Tipo 4 los compuestos permiten una desensibilización inicial del receptor, seguido de un re-apertura del receptor durante la aplicación del agonista. A concentraciones de baja potencia del compuesto PAM alfa 7, la activación inducida por el agonista, que es seguida por la desensibilización, todavía puede ser separada de la re-apertura inducida por el compuesto como un máximo de corriente hacia el interior inicial. A concentraciones más altas de potencia del compuesto PAM alfa 7, la re-apertura se produce más rápidamente que el cierre debido a la desensibilización, de modo que desaparece el máximo de corriente inicial.

Se consideró que un compuesto tenía una interesante actividad tipo PAM cuando la potenciación de la corriente pico era al menos 200% en comparación con la respuesta de colina control (= 100%). Compuestos de este tipo se clasifican en la Parte Experimental como pertenecientes a un tipo de PAM particular. Los compuestos que no cumplan la condición no se clasifican como pertenecientes a un tipo particular de PAM.

Un cierto número de compuestos de acuerdo con la invención ha demostrado ser activo en el ensayo potencial evocado auditivo. La cepa de ratones endogámicos DBA/2 utilizada en este ensayo muestra un déficit de procesamiento sensorial similar a los pacientes con esquizofrenia que también se correlaciona con receptores nicotínicos alfa 7 reducidos en el hipocampo. El ratón DBA/2 ha demostrado ser un modelo útil de déficits de procesamiento sensorial de tipo esquizofrenia. Los estudios en seres humanos sobre los efectos de la nicotina en el procesamiento sensorial predijeron los resultados en el ratón DBA/2 y los estudios con el agonista de alfa 7 GTS-21

selectivo en ratones DBA/2 predijeron los efectos en los seres humanos. Por lo tanto, este modelo de capacidad de sincronización sensorial tiene una alta relevancia translacional.

Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar métodos de tratamiento que incluyen administrar un modulador alostérico positivo como única sustancia activa, modulando así la actividad de agonistas de los receptores nicotínicos endógenos tales como acetilcolina o colina, o administrar un modulador alostérico positivo junto con un agonista del receptor nicotínico. En una forma particular de este aspecto de la invención, el método de tratamiento comprende el tratamiento con un modulador alostérico positivo del receptor nicotínico alfa 7 según se describe en esta memoria y un agonista del receptor nicotínico alfa 7 o agonista parcial. Ejemplos de compuestos adecuados con actividad agonista del receptor nicotínico alfa 7 incluyen

- 10 - éster 4-bromofenílico del ácido 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxílico, monohidrocloreto (SSR180711A);
- (-)-espiro[1-azabicyclo[2.2.2]octano-3,5'-oxazolidina]-2'-ona;
- dihidrocloreto de 3-[(2,4-dimetoxi)benzilideno]-anabaseina (GTS-21);
- hidrocloreto de [N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-clorobenzamida] PNU-282987;
- 15 - nicotina;
- vareniclina;
- MEM3454;
- AZD-0328;
- MEM63908;
- 20 - (+)-N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzo[b]furan-2-carboxamida;
- A-582941;
- AR-R17779;
- TC-1698;
- PHA-709829;
- 25 - tropisetron;
- WAY-317538;
- EVP-6124; y
- TC-5619.

30 En particular, ejemplos de compuestos adecuados con actividad agonista del receptor nicotínico  $\alpha 7$  incluyen éster 4-bromofenílico del ácido 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxílico, monohidrocloreto (SSR180711A); (-)-espiro[1-azabicyclo[2.2.2]octano-3,5'-oxazolidina]-2'-ona; dihidrocloreto de 3-[(2,4-dimetoxi)benzilideno]-anabaseina (GTS-21); hidrocloreto de [N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-clorobenzamida] PNU-282987; nicotina; vareniclina; MEM3454; AZD-0328; y MEM63908.

35 Moduladores de nAChR positivos de la presente invención son útiles para el tratamiento o la profilaxis de trastornos psicóticos, trastornos de deterioro intelectual o enfermedades o afecciones en las que es beneficiosa la modulación de la actividad del receptor nicotínico alfa 7. Un aspecto particular del método de la invención es un método de tratamiento para el déficit de aprendizaje, déficit de cognición, déficit de atención o pérdida de memoria, se espera que la modulación de la actividad del receptor nicotínico alfa 7 sea beneficiosa en un cierto número de enfermedades incluyendo la enfermedad de Alzheimer, la demencia del cuerpo de Lewy, hiperactividad o trastorno por déficit de atención, ansiedad, esquizofrenia, manía, trastorno bipolar, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, traumatismo cerebral u otros trastornos neurológicos, degenerativos o psiquiátricos en los que existe una pérdida de sinapsis colinérgicas, incluyendo descompensación horaria, adicción a la nicotina y dolor.

45 Los compuestos también pueden encontrar uso terapéutico como medicamentos anti-inflamatorios debido a que la subunidad del receptor de acetilcolina nicotínico alfa 7 es esencial para la inhibición de la síntesis de citoquinas por la vía inflamatoria colinérgica. Ejemplos de indicaciones que pueden tratarse mediante los compuestos son endotoxemia, choque endotóxico, sepsis, artritis reumatoide, asma, esclerosis múltiple, psoriasis, urticaria, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad biliar inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, íleo post-operatorio, pancreatitis, insuficiencia cardíaca, lesión pulmonar aguda y el rechazo de aloinjertos.

Los compuestos de la invención pueden encontrar uso terapéutico en las siguientes indicaciones tales como cognición en la esquizofrenia, cognición en la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Parkinson, hiperactividad o trastorno por déficit de atención, colitis ulcerosa, pancreatitis, artritis, sepsis, íleo postoperatorio y lesión pulmonar aguda.

El compuesto 22 se perfila para la actividad de quinasa en un ensayo que comprende más de 225 quinasas diferentes; el compuesto no mostró actividad contra cualquiera de las quinasas sometidas a ensayo.

5 A la vista de las propiedades farmacológicas descritas anteriormente, los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, sus sales por adición farmacéuticamente aceptables, solvatos y formas estereoquímicamente isoméricas se pueden utilizar como un medicamento. En particular, los presentes compuestos pueden utilizarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de trastornos psicóticos, trastornos de deterioro intelectual o enfermedades o afecciones en las que es beneficiosa la modulación del receptor nicotínico alfa 7.

10 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) para uso en el tratamiento o la profilaxis, en particular, el tratamiento de trastornos psicóticos, trastornos de deterioro intelectual o enfermedades o afecciones en las que es beneficiosa la modulación del receptor nicotínico  $\alpha 7$ .

En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) para uso en el tratamiento o la profilaxis, en particular, en el tratamiento de trastornos psicóticos, trastornos de deterioro intelectual o enfermedades inflamatorias.

15 En una realización, la presente invención se refiere a los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) para el tratamiento o la prevención, en particular, el tratamiento de dichas enfermedades o afecciones.

20 A la vista de la utilidad de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I), se proporciona un método de tratamiento o prevención de animales homeotermos, incluyendo seres humanos, que padecen enfermedades en las que es beneficiosa la modulación del receptor nicotínico alfa 7 tales como esquizofrenia, manía y depresión maníaca, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, déficit de aprendizaje, déficit de cognición, déficit de atención, pérdida de memoria, demencia del cuerpo de Lewy, hiperactividad o trastorno por déficit de atención, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, traumatismo cerebral, descompensación horaria, adicción a la nicotina y dolor. Dichos métodos comprenden la administración, es decir, la administración sistémica o tópica, preferiblemente la administración oral, de una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), una forma estereoquímicamente isomérica del mismo, una sal por adición farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, a animales homeotermos, incluyendo seres humanos.

30 Un experto en la técnica reconocerá que una cantidad terapéuticamente efectiva de los PAMs de la presente invención es la cantidad suficiente para modular la actividad del receptor nicotínico alfa 7, y que esta cantidad varía, entre otros, dependiendo del tipo de enfermedad, de la concentración del compuesto en la formulación terapéutica y del estado del paciente. Generalmente, una cantidad de PAM a administrar como un agente terapéutico para el tratamiento de enfermedades en las que es beneficiosa la modulación del receptor nicotínico alfa 7 tales como esquizofrenia, manía y depresión maníaca, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, déficit de aprendizaje, déficit de cognición, déficit de atención, pérdida de memoria, demencia del cuerpo de Lewy, hiperactividad o trastorno por déficit de atención, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, traumatismo cerebral, descompensación horaria, adicción a la nicotina y dolor será determinada caso por caso por un médico tratante.

40 En general, una dosis adecuada es una que da como resultado una concentración del PAM en el sitio de tratamiento en el intervalo de 0,5 nM a 200  $\mu$ M, y más usualmente de 5 nM a 50  $\mu$ M. Para obtener estas concentraciones de tratamiento, un paciente en necesidad de tratamiento probablemente le serán administrados entre 0,01 mg/kg y 2,50 mg/kg de peso corporal, en particular de 0,1 mg/kg a 0,50 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto de acuerdo con la presente invención, a la que se alude también aquí como el ingrediente activo, que se requiere para lograr un efecto terapéutico variará, por supuesto, sobre una base de caso por caso, variará con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y el estado del receptor, y el trastorno o enfermedad particular a tratar. Un método de tratamiento puede incluir también administrar el ingrediente activo en un régimen comprendido entre una y cuatro tomas al día. En estos métodos de tratamiento los compuestos de acuerdo con la invención se formulan preferiblemente antes de la admisión. Tal como se describe en esta memoria a continuación, formulaciones farmacéuticas adecuadas se preparan mediante procesos conocidos utilizando ingredientes bien conocidos y fácilmente disponibles.

#### Composiciones farmacéuticas

50 La presente invención también proporciona composiciones para prevenir o tratar enfermedades en las que es beneficiosa la modulación del receptor nicotínico alfa 7 tales como esquizofrenia, manía y depresión maníaca,

ansiedad, enfermedad de Alzheimer, déficit de aprendizaje, déficit de cognición, déficit de atención, pérdida de memoria, demencia del cuerpo de Lewy, hiperactividad o trastorno por déficit de atención, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, traumatismo cerebral, descompensación horaria, adicción a la nicotina y dolor. Dichas composiciones comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y un soporte o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Si bien es posible administrar solo el ingrediente activo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención proporciona, además, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la presente invención, junto con un soporte o diluyente farmacéuticamente aceptable. El soporte o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no ser perjudicial para los receptores de la misma.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden prepararse por cualesquiera métodos bien conocidos en la técnica de farmacia, por ejemplo, utilizando métodos tales como los descritos en Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18ª ed, Mack Publishing Company, 1990, véase especialmente la Parte 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture). Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto particular, en forma de base o sal por adición, como el ingrediente activo se combina en mezcla íntima con un soporte farmacéuticamente aceptable, que puede adoptar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas se encuentran deseablemente en forma de dosificación unitaria, adecuada, preferiblemente, para administración sistémica tal como administración oral, percutánea o parenteral; o administración tópica tal como mediante inhalación, un spray nasal, gotas oculares o mediante una crema, gel, champú o similares. Por ejemplo, en la preparación de composiciones en forma de dosificación oral, pueden emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y disoluciones; o soportes sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente soportes farmacéuticos. Para composiciones parenterales, el soporte comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden estar incluidos otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Se pueden preparar, por ejemplo, disoluciones inyectables, en las que el soporte comprende disolución salina, disolución de glucosa o una mezcla de disolución salina y disolución de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear soportes líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el soporte comprende, opcionalmente, un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones secundarias, aditivos que no causan ningún efecto deletéreo significativo sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diversas maneras, p. ej., como un parche transdérmico, como una aplicación local o como un ungüento.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosificación unitaria, tal como se utiliza en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada una de las unidades una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el soporte farmacéutico requerido. Ejemplos de formas de dosificación unitarias de este tipo son comprimidos (incluyendo comprimidos con muesca o revestidas), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, obleas, disoluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y múltiples segregados de los mismos.

La dosificación y frecuencia exactas de administración dependen del compuesto particular de fórmula (I) utilizado, de la afección particular a tratar, de la gravedad de la afección a tratar, de la edad, peso, sexo, grado de trastorno y estado físico general del paciente particular, así como otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Además de ello, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá de 0,05 a 99% en peso, preferiblemente de 0,1 a 70% en peso, más preferiblemente de 0,1 a 50% en peso del ingrediente activo, y de 1 a 99,95% en peso, preferiblemente de 30 a 99,9% en peso, más preferiblemente de 50 a 99,9% en peso de un soporte farmacéuticamente aceptable, basándose todos los porcentajes en el peso total de la composición.

La cantidad de un compuesto de Fórmula (I) que se puede combinar con un material de soporte para producir una forma de dosificación única variará dependiendo de la enfermedad tratada, de la especie de mamífero y del modo particular de administración. Sin embargo, como una guía general, dosis unitarias adecuadas para los compuestos de la presente invención pueden contener, por ejemplo, preferiblemente entre 0,1 mg y aproximadamente 1000 mg del compuesto activo. Una dosis unitaria preferida está entre 1 mg y aproximadamente 500 mg. Una dosis unitaria más preferida está entre 1 mg y aproximadamente 300 mg. Incluso una dosis unitaria más preferida está entre 1 mg y aproximadamente 100 mg. Dosis unitarias de este tipo pueden administrarse más de una vez al día, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 ó 6 veces al día, pero preferiblemente 1 ó 2 veces al día, de modo que la dosificación total para un adulto de 70 kg se encuentra en el intervalo de 0,001 a aproximadamente 15 mg por kg de peso del sujeto por administración. Una dosificación preferida es de 0,01 a aproximadamente 1,5 mg por kg de peso del sujeto por administración, y una terapia de este tipo se puede prolongar durante un cierto número de semanas o meses, y en algunos casos, años. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del individuo que está siendo tratado; el tiempo y la vía de administración; la tasa de excreción; otros fármacos que se han administrado previamente; y la gravedad de la enfermedad particular que está siendo sometida a terapia, como se entiende bien por los expertos en el sector.

Una dosis típica puede ser 1 mg a aproximadamente 100 mg de comprimido o 1 mg a aproximadamente 300 mg tomada una vez al día, o, varias veces al día, o una cápsula de liberación prolongada o comprimido tomada una vez al día y que contiene un contenido proporcionalmente mayor de ingrediente activo. El efecto de liberación con el tiempo se puede obtener mediante materiales de cápsula que se disuelven a diferentes valores de pH, mediante cápsulas que liberan lentamente por presión osmótica, o mediante cualquier otro medio conocido de liberación controlada.

Puede ser necesario utilizar dosificaciones fuera de estos intervalos en algunos casos como resultará evidente para los expertos en la técnica. Además, se observa que el clínico o médico tratante sabrán cómo y cuándo iniciar, interrumpir, ajustar o terminar la terapia en combinación con la respuesta del paciente individual.

Los presentes compuestos se pueden utilizar para la administración sistémica tal como la administración oral, percutánea o parenteral; o la administración tópica tal como mediante inhalación, un aerosol nasal, gotas oculares o mediante una crema, gel, champú o similares. Los compuestos se administran preferiblemente por vía oral. La dosificación y frecuencia exactas de administración dependen del compuesto particular de acuerdo con la fórmula (I) utilizado, la afección particular a tratar, la gravedad de la afección a tratar, la edad, peso, sexo, grado de trastorno y condición física general del paciente particular, así como otra medicación que el individuo pueda estar tomando, como es bien conocido por los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) también se pueden usar en combinación con otros agonistas de receptores nicotínicos alfa 7 convencionales tales como, por ejemplo, éster 4-bromofenílico del ácido 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxílico, monohidrocloruro (SSR180711A); (-)-espiro[1-azabicyclo[2.2.2]octano-3,5'-oxazolidina]-2'-ona; dihidrocloruro de 3-[(2,4-dimetoxi)benzilideno]-anabaseina (GTS-21); hidrocloreuro de [N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-clorobenzamida] PNU-282987; nicotina; vareniclina; MEM3454; AZD-0328; MEM63908.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) también se pueden utilizar en combinación con otros agonistas de los receptores nicotínicos  $\alpha 7$  convencionales, tales como, por ejemplo, éster 4-bromofenílico del ácido 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxílico, monohidrocloruro (SSR180711A); (-)-espiro[1-azabicyclo[2.2.2]octano-3,5'-oxazolidina]-2'-ona; dihidrocloruro de 3-[(2,4-dimetoxi)benzilideno]-anabaseina (GTS-21); hidrocloreuro de [N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-clorobenzamida] PNU-282987; nicotina; vareniclina; MEM3454; AZD-0328; MEM63908; - (+)-N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzo[b]furan-2-carboxamida; A-582941; AR-R17779; TC-1698; PHA-709829; tropisetron; WAY-317538; EVP-6124; y TC-5619.

Así, la presente invención también se refiere a la combinación de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y un agonista de receptor nicotínico alfa 7. Dicha combinación puede utilizarse como un medicamento. La presente invención también se refiere a un producto que comprende (a) un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), y (b) un agonista del receptor nicotínico alfa 7, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de enfermedades en las que es beneficiosa la modulación del receptor nicotínico alfa 7. Los diferentes fármacos pueden combinarse en una sola preparación junto con vehículos farmacéuticamente aceptables.

#### PARTE EXPERIMENTAL



En los siguientes Ejemplos se ilustran varios métodos para preparar los compuestos de esta invención. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se utilizaron sin purificación adicional.

- 5 En lo que sigue o en lo que antecede, "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida; "min" significa minutos; "MeOH" significa metanol; "EtOH" significa etanol; "ET<sub>2</sub>O" significa éter dietílico; "TFA" significa ácido trifluoroacético; "iPrNH<sub>2</sub>" significa isopropilamina; "NH<sub>4</sub>OAc" significa acetato de amonio; "SFC" significa cromatografía de fluido supercrítico; "HBTU" significa hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio; "DIPEA" significa diisopropiletilamina; "DCM" significa diclorometano; "DIPE" significa diisopropiléter.

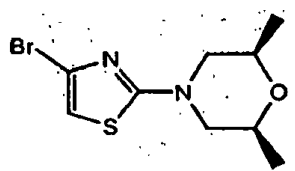
- 10 Reacciones asistidas por microondas se realizaron en un reactor unimodo: reactor de microondas Initiator™ Sixty EXP (Biotage AB), o en un reactor multimodo: MicroSYNTH Labstation (Milestone, Inc.).

La configuración estereoquímica absoluta para algunos de los compuestos se determinó utilizando dicroísmo circular vibracional (VCD). Una descripción sobre el uso de VCD para la determinación de la configuración absoluta se puede encontrar en Dyatkin A.B. et. al., *Chirality*, 14: 215-219 (2002).

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar pero no limitar el alcance de la presente invención.

- 15 A. Preparación de los Compuestos Intermedios

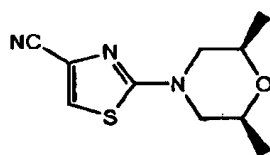
4-(4-bromo-tiazol-2-il)-*cis*-2,6-dimetil-morfolina (Intermedio 1)



(Intermedio 1)

- 20 Un matraz de 1 L equipado con un agitador mecánico y un termómetro se cargó con 2,4-dibromotiazol (60 g, 0,247 mol) y DMF (480 mL). Después de la disolución, *cis*-2,6-dimetilmorfolina (33,65 mL, 0,272 mol) y DIPEA (61,23 mL, 0,37 mol) se añadieron bajo una corriente de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 70°C bajo nitrógeno y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta 10°C en un baño de hielo/agua. A continuación, se añadió gota a gota agua (1 L) en un intervalo de temperaturas de 10-20°C. Se observó una reacción ligeramente exotérmica, con la formación de un precipitado blancuzco. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó
- 25 durante 30 min. El precipitado se filtró después y se lavó con agua (50 ml). El sólido recogido se secó en un horno de vacío a 50°C, dando 52,8 g (77%) del Intermedio 1 en forma de un sólido blanquecino.

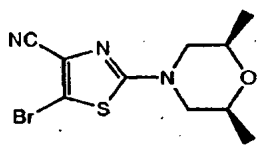
2- (*cis*-2,6-dimetil-morfolin-4-il) tiazol-4-carbonitrilo (Intermedio 2)



(Intermedio 2)

- 30 Una mezcla de Intermedio 1 (52,8 g, 190,49 mmol), trifenilfosfina (4,99 g, 19,05 mmol), cianuro de zinc (22,37 g, 190,49 mmol) y acetonitrilo seco (360 mL) se introdujo en un tubo de presión y se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (11 g, 9,52 mmol) y la mezcla se desgasificó adicionalmente durante 5 min. El tubo se selló y la mezcla de reacción se agitó a 140°C durante 3 h. La suspensión se evaporó y se recogió en agua/DCM. La capa orgánica combinada se separó, se filtró sobre un taco de tierra de diatomeas, se secó sobre
- 35 MgSO<sub>4</sub>, se separó mediante filtración y se evaporó. El residuo se purificó en una columna EasyVarioPrep (Merck) de 800 g (eluyente: DCM). Las fracciones deseadas se concentraron en vacío y se secaron en un horno de vacío a 50°C durante la noche, proporcionando 25,6 g (60%) del Intermedio 2 en forma de un sólido amarillo.

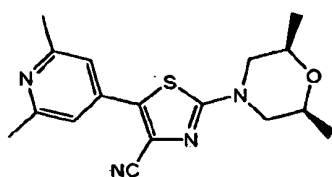
5-Bromo-2-(*cis*-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-tiazol-4-carbonitrilo (Intermedio 3)



(Intermedio 3)

5 Un matraz cargado con el Intermedio 2 (25,61 g, 114,69 mmol) y DMF (250 mL) se enfrió en un baño de hielo/agua. *N*-bromosuccinimida (24,49 g, 137,63 mmol) se añadió en porciones (reacción ligeramente exotérmica). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después se añadió agua (400 mL) gota a gota, dando lugar a un precipitado de color amarillo, seguido de hidróxido de sodio 1 M (115 mL). El precipitado se filtró, se lavó con agua (50 mL) y DIPE (10 mL). Este sólido se recrystalizó en acetonitrilo. La filtración y el secado durante la noche en una estufa de vacío a 50°C proporcionó 25,5 g (73%) del Intermedio 3 como un sólido amarillo.

2-(*cis*-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-5-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-tiazol-4-carbonitrilo (Intermedio 4)

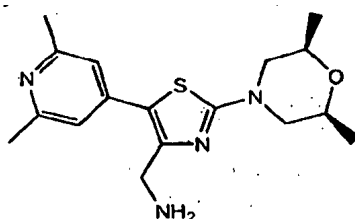


10

(Intermedio 4)

15 Una mezcla de Intermedio 3 (20 g, 66,18 mmol), ácido 2,6-dimetilpiridina-4-borónico, éster pinacólico ([325142-95-8], 20 g, 85,79 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (4,59 g, 3,97 mmol), 1,4-dioxano (120 mL), carbonato de sodio (21,04 g, 198,55 mmol) en etanol/agua 1/1 (120 mL) se agitó y se calentó bajo una atmósfera de nitrógeno a 130°C durante 6 h. El disolvente se evaporó. El residuo se recogió en DCM y se lavó dos veces con agua. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de eluyente de 100% de DCM a 98/2 de DCM/MeOH). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron. El residuo resultante se recrystalizó en DIPE/CH<sub>3</sub>CN, obteniéndose 18,5 g (85%) del Intermedio 4, después de secar durante la noche bajo vacío a 50°C.

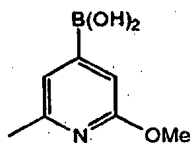
20 [2-(*cis*-2,6-dimetil-morfolin-4-il)-5-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-tiazol-4-il]-metilamina (Intermedio 5)



(Intermedio 5)

25 El Intermedio 4 (18,5 g, 56,33 mmol) se añadió a una suspensión de níquel Raney (2 g) en una disolución de amoníaco 7 N en MeOH (250 mL). La mezcla de reacción se agitó a 14°C bajo atmósfera de hidrógeno hasta que se absorbieron 2 equivalentes de hidrógeno. El catalizador se separó mediante filtración sobre tierra de diatomeas. El disolvente se evaporó, proporcionando el Intermedio 5 cuantitativamente. El Intermedio 5 se usó sin purificación adicional.

Ácido 2-metoxi-6-metil-piridina-4-borónico (Intermedio 6)

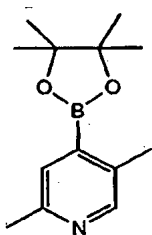


30

(Intermedio 6)

Una mezcla de 2-metoxi-6-metil piridina (4,9 g, 39,79 mmol), bis(pinacolato)diboro ([73183-34-3], 10,1 g, 39,79 mmol) y 4,4-di-terc.-butil-2,2-dipiridilo ([72914-19-3], 64 mg, 0,24 mmol) en octano seco (75 mL) se agitó a temperatura ambiente al tiempo que se burbujaba nitrógeno a través de la mezcla durante 15 min. Se añadió dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio (I) ([12112-67-3], 80 mg, 0,12 mmol) y la mezcla de reacción se llevó a reflujo y se mantuvo a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con DCM (100 mL) y se transfirió a un vaso de precipitados equipado con un agitador magnético. Agua (125 mL) se añadió en porciones al tiempo que se agitaba (desprendimiento de gas) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 min. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo 3 veces con DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de eluyente de 100% de DCM a 95/5 de DCM/MeOH, proporcionando el éster de boronato correspondiente ([1083168-87-9]). Después de unas pocas semanas de reposo a temperatura ambiente, este éster se convirtió completamente en el Intermedio 6 (3,5 g, 52%) que se utilizó sin purificación adicional.

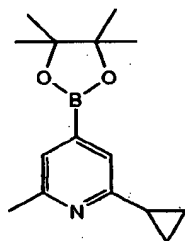
Ácido 2,5-dimetilpiridina-4-borónico, éster pinacólico (Intermedio 7)



(Intermedio 7)

Una mezcla de 2,5-lutidina (5 g, 46,66 mmol), bis(pinacolato)diboro ([73183-34-3], 11,85 g, 46,66 mmol) y 4,4-di-terc.-butil-2,2-dipiridilo ([72914-19-3], 50 mg, 0,19 mmol) en octano seco (50 mL) se agitó a temperatura ambiente al tiempo que se burbujaba nitrógeno a través de la mezcla durante 10 min. Se añadió dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio (I) ([12112-67-3], 63 mg, 0,09 mmol) y la mezcla de reacción se llevó a reflujo y se mantuvo a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con DCM (600 mL) y se transfirió a un vaso de precipitados equipado con un agitador magnético. Se añadió con cuidado agua enfriada con hielo (400 mL) al tiempo que se agitaba (desprendimiento de gas) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 min. La mezcla se filtró sobre tierra de diatomeas. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, filtraron y concentraron, proporcionando 2,1 g (17%) del Intermedio 7 que se utilizó sin purificación adicional.

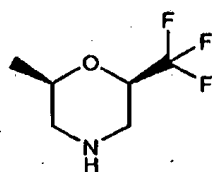
Ácido 2-ciclopropil-6-metilpiridina-4-borónico, éster pinacólico (Intermedio 8)



(Intermedio 8)

Una mezcla de 2-ciclopropil-6-metil piridina ([41765-00-8], 1,1 g, 8,26 mmol), bis(pinacolato)diboro ([73183-34-3], 2,09 g, 8,26 mmol) y 4,4-di-terc.-butil-2,2-dipiridilo ([72914-19-3], 9 mg, 0,03 mmol) en octano seco (20 mL) se agitó a temperatura ambiente al tiempo que se burbujaba nitrógeno a través de la mezcla durante 15 min. Se añadió dicloruro de bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio (I) ([12112-67-3], 11 mg, 0,02 mmol) y la mezcla de reacción se llevó a reflujo y se mantuvo a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con DCM (50 mL) y se transfirió a un vaso de precipitados equipado con un agitador magnético. Se añadió agua (50 mL) en porciones al tiempo que se agitaba (desprendimiento de gas) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 min. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo 3 veces con DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y concentró, proporcionando el Intermedio 8 (2,01 g, 91%) que se utilizó sin purificación adicional.

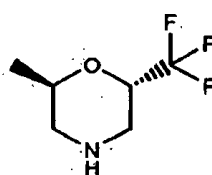
Cis-2-trifluorometil-6-metil-morfolina (Intermedio 29)



(Intermedio 29)

5 Se añadió N-bencil-cis-2-trifluorometil-6-metil-morfolina [679839-97-5] (6,2 g, 23,91 mmol) a una suspensión de Pd al 10%/C (1 g) en metanol (150 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno hasta que fue absorbido 1 equivalente de hidrógeno. El catalizador se separó mediante filtración sobre tierra de diatomeas. El disolvente se evaporó, produciendo 3,1 g (77%) del Intermedio 29 en forma de un aceite que se utilizó sin purificación adicional.

Trans-2-trifluorometil-6-metil-morfolina (Intermedio 30)



(Intermedio 30)

10 N-bencil-trans-2-trifluorometil-6-metil-morfolina [1223452-62-7] (7,5 g, 28,93 mmol) se añadió a una suspensión de Pd al 10%/C (1 g) en metanol (150 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno hasta que fue absorbido 1 equivalente de hidrógeno. El catalizador se separó mediante filtración sobre tierra de diatomeas. El disolvente se evaporó, proporcionando 3,3 g (67%) del Intermedio 30 en forma de un aceite que se utilizó sin purificación adicional.

Tabla 1

Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procesos utilizados para el Intermedio 5 (partiendo del Intermedio 3, a través del Intermedio 4):

Intermedio	Estructura	Partiendo de
9		Intermedio 3 y ácido 2-picolina-5-borónico hidrato ([1072952-30-7])
10		Intermedio 3 e Intermedio 6
11		Intermedio 3 y ácido 2-metilpiridina-4-borónico, éster pinacólico ([660867-80-1])
12		Intermedio 3 y ácido piridina-4-borónico ([1692-15-5])

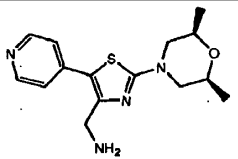
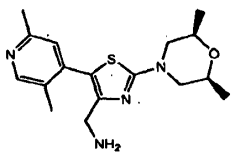
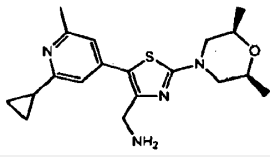
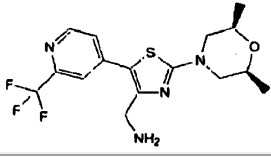
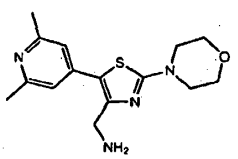
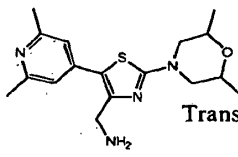
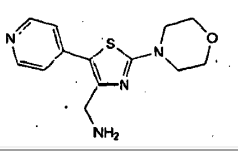
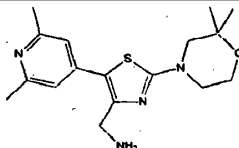
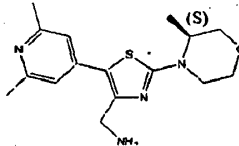
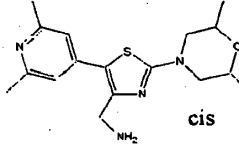
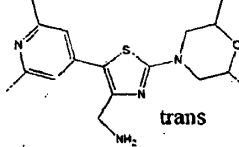
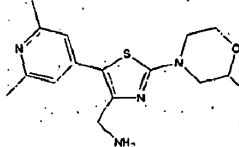
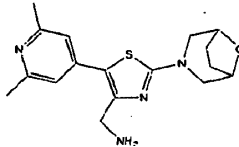
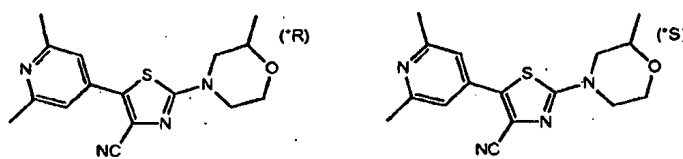
Intermedio	Estructura	Partiendo de
		
13		Intermedio 3 e Intermedio 7
14		Intermedio 3 e Intermedio 8
22		Intermedio 3 y ácido 2-trifluorometilpiridina-4-borónico [1093407-58-9]

Tabla 2

Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los procesos utilizados para el Intermedio 5 (partiendo de 2,4-dibromotiazol, a través de los Intermedios 1, 2, 3 y 4):

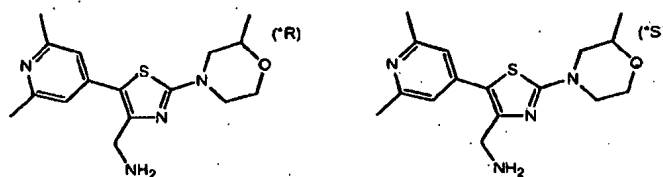
Intermedio	Estructura	Partiendo de
15		2,4-dibromotiazol y morfolina
16		2,4-dibromotiazol y cis/trans 2,6-dimetilmorfolina, separando el isómero trans del isómero cis en la primera etapa mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: heptanos/DCM 50/50 a 0/100)
17		2,4-dibromotiazol y morfolina, y utilizando ácido piridina-4-borónico ([1692-15-5]) en lugar de ácido 2,6-dimetilpiridina-4-borónico, éster pinacólico
23		2,4-dibromotiazol y 2,2-dimetilmorfolina

Intermedio	Estructura	Partiendo de
		
24		2,4-dibromotiazol y 3-(S)-metilmorfolina
25		2,4-dibromotiazol e Intermedio 29
26		2,4-dibromotiazol e Intermedio 30
27		2,4-dibromotiazol y 2-trifluorometilmorfolina
28		hidrocloruro de 2,4-dibromotiazol y 8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octano



(Intermedios 18 (\*R) y 19 (\*S))

- 5 Los compuestos intermedios 18 (\*R) y 19 (\*S) se prepararon de acuerdo con el proceso utilizado para el Intermedio 4, partiendo de 2-metilmorfolina en lugar de 2,6-dimetilmorfolina. Los dos enantiómeros se separaron por cromatografía preparativa de fluido supercrítico (SFC) en una columna Chiralpak Diacel AD 30x250 mm, utilizando 81% de CO<sub>2</sub>, 19% de MeOH con 0,2% de *i*-PrNH<sub>2</sub> como fase móvil.



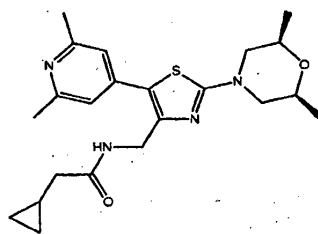
(Intermedios 20 (\*R) y 21 (\*S))

Los compuestos intermedios 20 (\*R) y 21 (\*S) se prepararon de acuerdo con el proceso utilizado para el Intermedio 5, partiendo de los Intermedios 18 y 19, respectivamente.

## 5 B. Preparación de los Compuestos finales

### B1) Ejemplo 1

*N*-[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida (Compuesto 1)

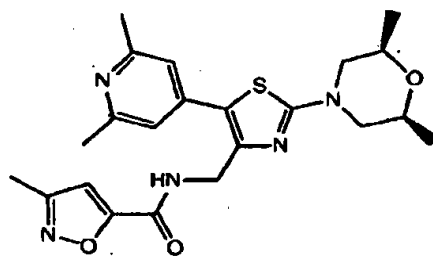


(Compuesto 1)

- 10 Una mezcla de ácido ciclopropilacético (5 g, 49,94 mmol), HBTU (19,16 g, 50,53 mmol) y DIPEA (15,31 mL, 92,64 mmol) en 250 ml de diclorometano se agitó durante 15 min a la temperatura ambiente. Se añadió gota a gota el intermedio 5 (14 g, 42,11 mmol) en 80 ml de diclorometano y se continuó la agitación durante 2 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con NaOH 1N y la capa orgánica se lavó tres veces con agua. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró bajo presión reducida.
- 15 Este residuo se purificó en una columna de sílice con un gradiente de eluyente de 100% de DCM a 98/2 de DCM/MeOH. Las fracciones puras correspondientes se recogieron y se evaporaron. El producto se trató con Et<sub>2</sub>O, se filtró y se secó en vacío, proporcionando 11,8 g (68%) de Compuesto 1.

### B2) Ejemplo 2

- 20 *N*-[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-5-isoxazolocarboxamida (Compuesto 4)

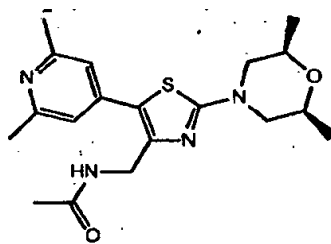


(Compuesto 4)

- 25 DIPEA (0,16 mL, 0,97 mmol) se añadió a una disolución del Intermedio 5 (150 mg, 0,45 mmol) en DCM (6 mL). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió entonces, gota a gota, cloruro de 3-metilisoxazol-5-carbonilo (79 mg, 0,54 mmol) y se continuó la agitación durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se lavó con bicarbonato de sodio y luego dos veces con agua. La capa orgánica se secó sobre un taco de sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (RP Shandon Hyperprep BDS C18 - 8µm, 250 g, 5 cm; fase móvil (disolución al 0,25% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> en agua, CH<sub>3</sub>CN)), proporcionando 127 mg (64%) del Compuesto 4.

## B3) Ejemplo 3

*N*-[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]acetamida (Compuesto 60)

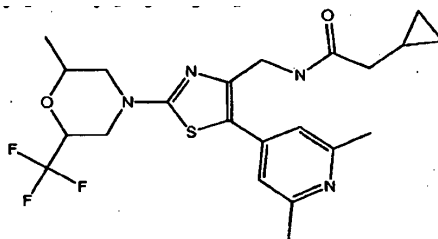


(Compuesto 60)

- 5 Una mezcla del Intermedio 5 (150 mg, 0,45 mmol) y trietilamina (0,063 mL, 0,54 mmol) se agitó en diclorometano (6 mL) a temperatura ambiente. Se añadió anhídrido acético (0,051 mL, 0,54 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con una disolución de carbonato de potasio. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (RP Shandon Hyperprep C18 BDS – 8 μm, 250 g, 5 cm; fase móvil (disolución al 0,25% de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> en agua, MeOH + CH<sub>3</sub>CN)), proporcionando 100 mg (59%) del Compuesto 60.

## B4) Ejemplo 4

*N*-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(2*R*,6*R*)-2-metil-6-(trifluorometil)-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida (Compuesto 203) y *N*-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(2*S*,6*S*)-2-metil-6-(trifluorometil)-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida (Compuesto 204)

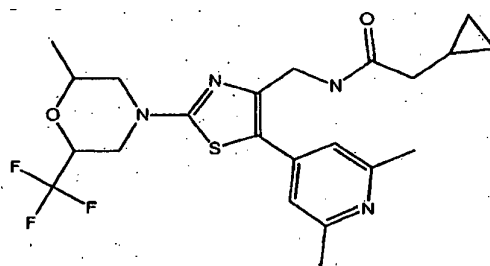
(Compuesto 203 (2*R*,6*R*) y Compuesto 204 (2*S*,6*S*))

- 15 Compuesto 202 (obtenido a través de un proceso análogo a como se describe en B1) se purificó en sus enantiómeros mediante SFC preparativa (en Chiralpak® Daicel AD 30 x 250 mm, junto con AD 20 x 250 mm; fase móvil: CO<sub>2</sub>, EtOH con 0,2% de *i*-PrNH<sub>2</sub>). Las dos fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó en ambos casos. Los residuos se disolvieron en MeOH y el disolvente se evaporó de nuevo en ambos casos. El Compuesto 203 era puro después de estas etapas, el Compuesto 204 todavía contenía una cantidad del otro isómero, por lo tanto el compuesto se volvió a purificar siguiendo el mismo método, para obtener el Compuesto 204 puro.

## B5) Ejemplo 5

- 25 *N*-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[2-metil-6-(trifluorometil)-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida (enantiómero trans A) (Compuesto 206)  
*N*-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[2-metil-6-(trifluorometil)-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida (enantiómero trans B) (Compuesto 133)





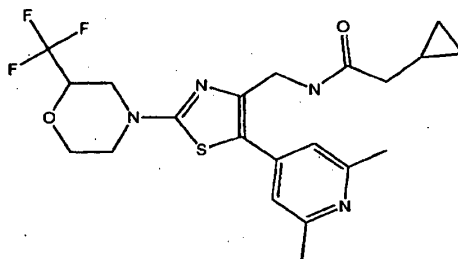
(Compuesto 206 (A trans) y Compuesto 133 (trans B))

5 Compuesto 205 (obtenido a través de un proceso análogo a como se describe en B1) se purificó en sus enantiómeros mediante SFC preparativa (en Chiralpak® Daicel AD 30 x 250 mm, junto con AD 20 x 250 mm; fase móvil: CO<sub>2</sub>, MeOH con 0,2% de *i*-PrNH<sub>2</sub>). Las dos fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó en ambos casos. Los residuos se disolvieron en MeOH y el disolvente se evaporó de nuevo en ambos casos, proporcionando el Compuesto 206 y el Compuesto 133.

## B6) Ejemplo 6

10 *N*-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(2R)-2-(trifluorometil)-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida (Compuesto 191)

*N*-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(2S)-2-(trifluorometil)-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida (Compuesto 192)

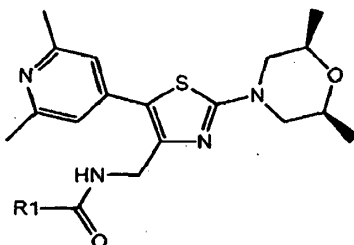


(Compuesto 191 (2R) y Compuesto 192 (2S))



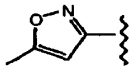
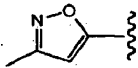
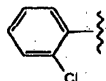
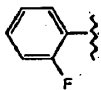
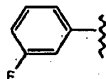
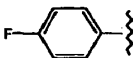
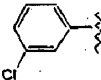
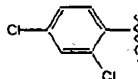
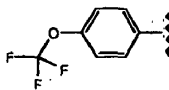
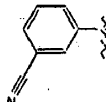
15 Compuesto 190 (obtenido a través de un proceso análogo a como se describe en B1) se purificó en sus enantiómeros mediante SFC preparativa (en Chiralpak® Daicel AD 20 x 250 mm; fase móvil: CO<sub>2</sub>, MeOH con 0,2% de *i*-PrNH<sub>2</sub>). Las dos fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó en ambos casos. Los residuos se disolvieron en MeOH y el disolvente se evaporó de nuevo en ambos casos, proporcionando el Compuesto 191 (polvo blanco). El Compuesto 192 todavía no era puro y se purificó de nuevo mediante SFC preparativa (en Chiralpak® Daicel AD 20 x 250 mm; fase móvil: CO<sub>2</sub>, MeOH con 0,2% de *i*-PrNH<sub>2</sub>). Las fracciones deseadas se recogieron y el disolvente se evaporó. Este residuo se disolvió en MeOH y se evaporó de nuevo, proporcionando el Compuesto 192 (polvo blanco).

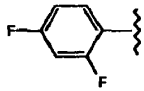
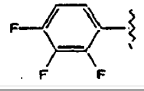
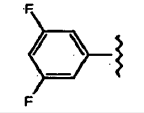



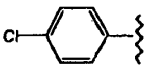
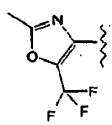
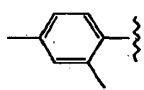
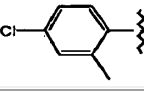
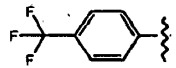
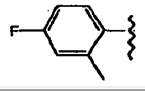
20

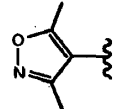
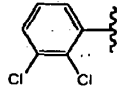
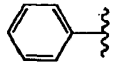
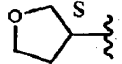
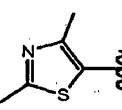
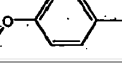
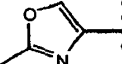
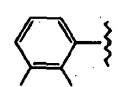
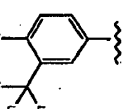
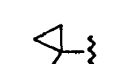
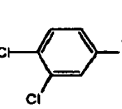
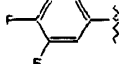
## Tabla 3: Compuestos finales




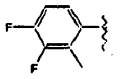


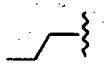


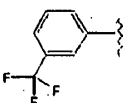
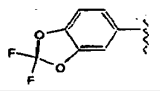
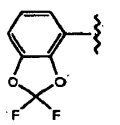


ES 2 549 917 T3



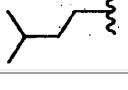
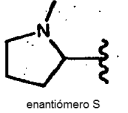
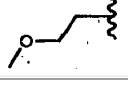
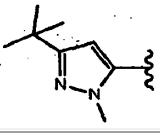
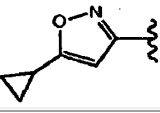
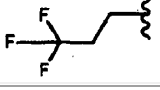
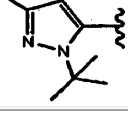
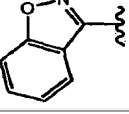
Co. N°	Nombre Químico	R1	Ej. N°
1	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida		B1
2	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclobutanocarboxamida		B2
3	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-5-metil-3-isoxazolocarboxamida		B1
4	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-5-isoxazolocarboxamida		B2
5	2-cloro- <i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-benzamida		B2
6	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2-fluoro-benzamida		B2
7	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-fluoro-benzamida		B2
8	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-4-fluoro-benzamida		B2
9	3-cloro- <i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-benzamida		B2
10	2,4-dicloro- <i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-benzamida		B2
11	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-4-(trifluorometoxi)-benzamida		B2
12	3-ciano- <i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-benzamida		B2

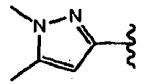
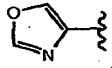
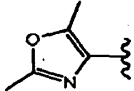
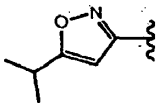
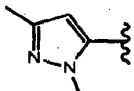
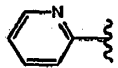
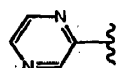
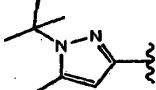
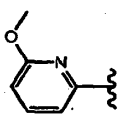
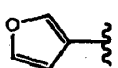
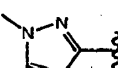
Co. N°	Nombre Químico	R1	Ej. N°
13	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2,4-difluoro-benzamida		B2
14	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2,3,4-trifluoro-benzamida		B2
15	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3,5-difluoro-benzamida		B2
16	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclopentanocarboxamida		B2
17	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2-metil-3-piridinacarboxamida		B1
18	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolocarboxamida		B1
19	4-cloro- <i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-benzamida		B2
20	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2-metil-5-(trifluorometil)-4-oxazolocarboxamida		B1
21	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2,4-dimetil-benzamida		B1
22	4-cloro- <i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2-metil-benzamida		B1
23	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-4-(trifluorometil)-benzamida		B1
24	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-4-fluoro-2-metil-benzamida		B1

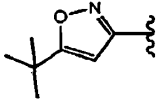
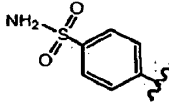
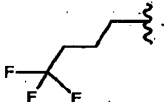
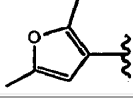
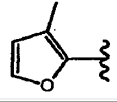
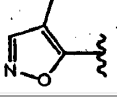
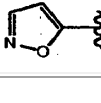
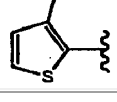
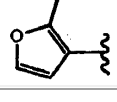
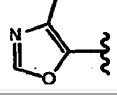
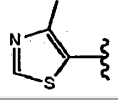
Co. N°	Nombre Químico	R1	Ej. N°
25	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3,5-dimetil-4-isoxazolocarboxamida		B1
26	2,3-dicloro- <i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-benzamida		B1
27	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-benzamida		B1
28	(3 <i>S</i> )- <i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]tetrahydro-3-furancarboxamida		B1
29	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2,4-dimetil-5-tiazolocarboxamida		B1
30	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-4-metoxibenzamida		B2
31	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2-metil-4-oxazolocarboxamida		B1
32	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2,3-difluoro-benzamida		B1
33	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-4-fluoro-3-(trifluorometil)-benzamida		B1
34	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-1-metil-ciclopropanocarboxamida		B1
35	3,4-dicloro- <i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-benzamida		B2
36	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3,4-difluoro-benzamida		B2

ES 2 549 917 T3

Co. N°	Nombre Químico	R1	Ej. N°
37	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2-metoxi-acetamida		B2
38	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3,4-difluoro-2-metil-benzamida		B1
39	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-propanamida		B2
40	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2-metil-propanamida		B2
41	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-butanamida		B2
42	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metilbutanamida		B2
43	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2,2,3,3-tetrametil-ciclopropanocarboxamida		B1
44	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-(trifluorometil)-benzamida		B1
45	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2,2-difluoro-1,3-benzodioxolo-5-carboxamida		B1
46	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2,2-difluoro-1,3-benzodioxolo-4-carboxamida		B1
47	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2,2-dimetil-propanamida		B3
48	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclopropanocarboxamida		B1













Co. N°	Nombre Químico	R1	Ej. N°
49	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclobutanoacetamida		B1
50	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclopropanopropanamida		B1
51	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-4-metil-pentanamida		B1
52	(2 <i>S</i> )- <i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-1-metil-2-pirrolidinacarboxamida		B1
53	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metoxi-propanamida		B1
54	3-(1,1-dimetiletil)- <i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-1-metil-1 <i>H</i> -pirazolo-5-carboxamida		B2
60	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-acetamida	-CH <sub>3</sub>	B3
127	5-ciclopropil- <i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-isoxazolocarboxamida		B1
128	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-4,4,4-trifluoro-butanamida		B1
129	1-(1,1-dimetiletil)- <i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-1 <i>H</i> -pirazolo-5-carboxamida		B2
130	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-1,2-benzisoxazolo-3-carboxamida		B1

Co. N°	Nombre Químico	R1	Ej. N°
131	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-1,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazolo-3-carboxamida		B2
132	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-4-oxazolocarboxamida		B1
134	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2,5-dimetil-4-oxazolocarboxamida		B1
135	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-5-(1-metiletil)-3-isoxazolocarboxamida		B1
136	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazolo-5-carboxamida		B2
137	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2-piridinacarboxamida		B1
138	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2-pirazinacarboxamida		B2
139	1-(1,1-dimetiletil)- <i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-5-metil-1 <i>H</i> -pirazolo-3-carboxamida		B2
140	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetiletil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-6-metoxi-2-piridinacarboxamida		B1
141	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-furancarboxamida		B2
142	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-1-metil-1 <i>H</i> -pirazolo.3-carboxamida		B1

Co. N°	Nombre Químico	R1	Ej. N°
143	5-(1,1-dimetiletil)-N-[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-isoxazolocarboxamida		B1
144	4-(aminosulfonil)-N-[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-benzamida		B1
145	N-[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-5,5,5-trifluoro-pentanamida		B1
146	N-[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2,5-dimetil-3-furancarboxamida		B2
147	N-[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-2-furancarboxamida		B1
148	N-[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-4-metil-5-isoxazolocarboxamida		B1
149	N-[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-5-isoxazolocarboxamida		B1
150	N-[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-2-tiofenocarboxamida		B1
151	N-[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2-metil-3-furancarboxamida		B1
152	N-[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-4-metil-5-oxazolocarboxamida		B1
153	N-[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-4-metil-5-tiazolocarboxamida		B1



Co. N°	Nombre Químico	R1	Ej. N°
154	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]tetrahidro-2,2-dimetil-5-oxo-3-furancarboxamida		B1
155	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-4-metil-1,2,3-tiadiazolo-5-carboxamida		B2
158	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2-metoxi-4-metil-5-tiazolocarboxamida		B1
159	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2,4-dimetil-5-oxazolocarboxamida		B1
160	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-1,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazolo-4-carboxamida		B1
161	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-5-metil-4-oxazolocarboxamida		B1
162	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2,5-dimetil-3-tiofenocarboxamida		B1
163	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-5-(trifluorometil)-4-isoxazolocarboxamida		B1
164	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-4,5-dimetil-3-tiofenocarboxamida		B1
165	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2-metil-6-(trifluorometil)-3-piridinacarboxamida,		B1
166	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3,5-dimetil-4-isoxazoloacetamida,		B1
167	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-5-isoxazoloacetamida,		B1

Co. N°	Nombre Químico	R1	Ej. N°
168	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3,3,3-trifluoro-propanamida		B1
169	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazolo-4-carboxamida		B1
170	2-ciano- <i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-acetamida		B1
171	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3,4-dimetil-5-isoxazolocarboxamida		B1
172	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-1,4-dimetil-1 <i>H</i> -pirazolo-3-carboxamida		B1
173	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3,5-dimetil-2-furancarboxamida		B1
174	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-4-metil-3-isoxazolocarboxamida		B1
175	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-acetamida		B1
176	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-1-hidroxi-ciclopropanocarboxamida		B1
177	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2,2,2-trifluoro-acetamida		B3
178	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-5-metil-4-tiazolocarboxamida		B1
179	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]- $\alpha$ -metil-ciclopropanoacetamida		B1


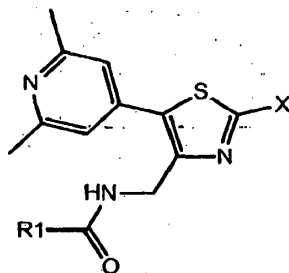

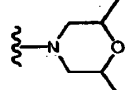
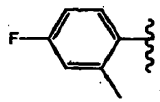
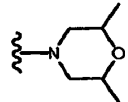
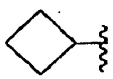
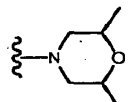
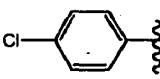
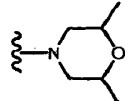
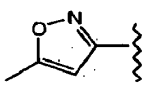
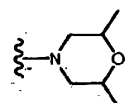

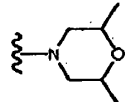
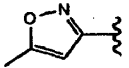
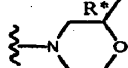

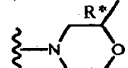

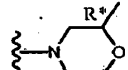
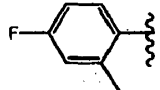
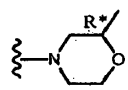

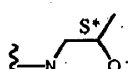
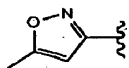
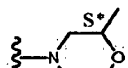
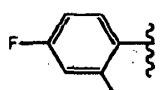
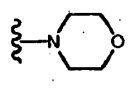

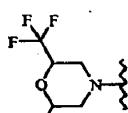

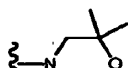
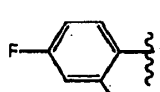
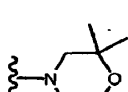
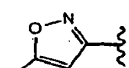
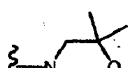
Co. N°	Nombre Químico	R1	Ej. N°
180	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-isoxazolocarboxamida		B1

Tabla 4: Compuestos finales (S\* significa S o R; R\* significa R o S)

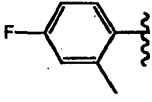
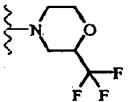

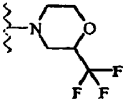
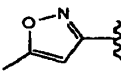
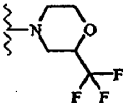
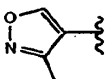
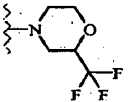

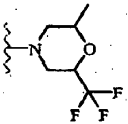

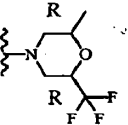

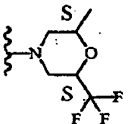

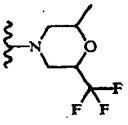

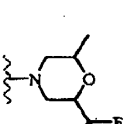


Co. N°.	Nombre Químico	R1	X	Ej. N°.
55	<i>N</i> -[[2-[2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida (mezcla racémica trans)			B1, de Int. N°. 16
56	<i>N</i> -[[2-[2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-4-fluoro-2-metil-benzamida (mezcla racémica trans)			B1, de Int. N°. 16
57	<i>N</i> -[[2-[2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclobutanocarboxamida (mezcla racémica trans)			B2, de Int. N°. 16
58	4-cloro- <i>N</i> -[[2-[2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-benzamida (mezcla racémica trans)			B2, de Int. N°. 16
59	<i>N</i> -[[2-[2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-5-metil-3-isoxazolocarboxamida (mezcla racémica trans)			B1, de Int. N°. 16
61	<i>N</i> -[[2-[2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-butanamida (mezcla racémica trans)			B2, de Int. N°. 16

Co. N°.	Nombre Químico	R1	X	Ej. N°.
62	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-(4-morfolinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolocarboxamida			B1, de Int. N° 15
63	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-(4-morfolinil)-4-tiazolil]metil]-5-metil-3-isoxazolocarboxamida			B1, de Int. N° 15
64	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-(4-morfolinil)-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida			B1, de Int. N° 15
65	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-(4-morfolinil)-4-tiazolil]metil]-ciclobutanocarboxamida			B2, de Int. N° 15
66	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-(4-morfolinil)-4-tiazolil]metil]-4-fluoro- benzamida			B2, de Int. N° 15
67	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-(4-morfolinil)-4-tiazolil]metil]-butanamida			B2, de Int. N° 15
68	N-[[2-[2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolocarboxamida (mezcla racémica trans)			B1, de Int. N° 16
69	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(2S*)-2-metil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolocarboxamida			B1, de Int. N° 21
70	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(2S*)-2-metil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-4-fluoro-2-metil-benzamida			B1, de Int. N° 21
71	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(2S*)-2-metil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-2-metil-propanamida			B2, de Int. N° 21
72	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(2S*)-2-metil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-3-metil-5-isoxazolocarboxamida			B2, de Int. N° 21
73	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(2R*)-2-metil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolocarboxamida			B1, de Intermedio 20

Co. N°.	Nombre Químico	R1	X	Ej. N°.
74	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(2R*)-2-metil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-5-metil-3-isoxazolocarboxamida,			B1, de Int. N° 20
75	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(2R*)-2-metil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida			B1, de Int. N° 20
76	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(2R*)-2-metil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-2-metil-propanamida			B2, de Int. N° 20
77	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(2R*)-2-metil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-4-fluoro-2-metil-benzamida			B1, de Int. N° 20
78	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(2S*)-2-metil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida			B1, de Int. N° 21
79	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(2S*)-2-metil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-5-metil-3-isoxazolocarboxamida			B1, de Int. N° 21
80	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-(4-morfolinil)-4-tiazolil]metil]-4-fluoro-2-metil-benzamida			B1, de Int. N° 15
133	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[2-metil-6-(trifluorometil)-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida (enantiómero B trans)			B5, Separación quiral de co. N° 205
156	N-[[2-(2,2-dimetil-4-morfolinil)-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida			B1, de Int. N° 23
157	N-[[2-(2,2-dimetil-4-morfolinil)-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-4-fluoro-2-metil-benzamida			B1, de Int. N° 23
181	N-[[2-(2,2-dimetil-4-morfolinil)-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-5-metil-3-isoxazolocarboxamida			B2, de Int. N° 23

Co. N°.	Nombre Químico	R1	X	Ej. N°.
182	N-[[2-(2,2-dimetil-4-morfolinil)-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolocarboxamida HCl			B1, de Int. N° 23
183	N-[[2-(2,2-dimetil-4-morfolinil)-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2-metil-propanamida			B2, de, Int. N° 23
184	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-4-fluoro-2-metil-benzamida			B1, de Int. N° 24
185	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolocarboxamida			B1, de Int. N° 24
186	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-5-metil-3-isoxazolocarboxamida			B2, de Int. N° 24
187	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida			B1, de Int. N° 24
188	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-2-metil-propanamida			B2, de Int. N° 24
189	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-3-metil-butanamida			B2, de Int. N° 24
190	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[2-(trifluorometil)-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida			B1, de Int. N° 27
191	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(2R)-2-(trifluorometil)-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida			B6, Separación quiral de co. N°
192	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(2S)-2-(trifluorometil)-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida			B6, Separación quiral de co. N° 190

Co. N°.	Nombre Químico	R1	X	Ej. N°.
193	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[2-(trifluorometil)-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-4-fluoro-2-metil-benzamida			B1, de Int. N° 27
194	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[2-(trifluorometil)-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-2-metil-propanamida			B2, de Int. N° 27
195	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[2-(trifluorometil)-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-5-metil-3-isoxazolocarboxamida			B2, de Int. N° 27
196	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[2-(trifluorometil)-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolocarboxamida			B1, de Int. N° 27
202	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[2-metil-6-(trifluorometil)-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida (mezcla racémica cis)			B1, de Int. N° 25
203	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(2R,6R)-2-metil-6-(trifluorometil)-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida			B4, Separación quiral de co. N° 202
204	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(2S,6S)-2-metil-6-(trifluorometil)-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida			B4, Separación quiral de co. N° 202
205	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[2-metil-6-(trifluorometil)-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida (mezcla racémica trans)			B1, de Int. N° 26
206	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[2-metil-6-(trifluorometil)-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida (enantiómero A trans)			B5, Separación quiral de co. N° 205


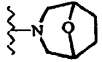
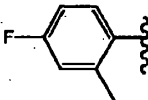
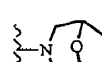

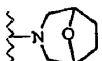
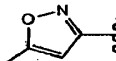
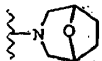


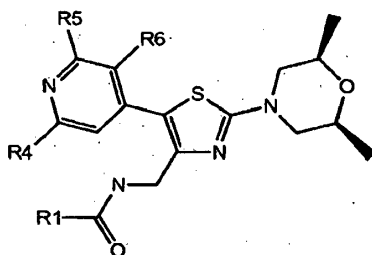
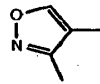
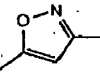


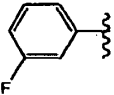
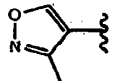
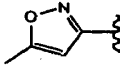


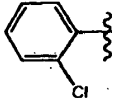
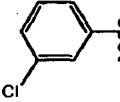
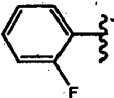
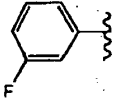
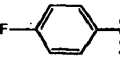
Co. N°.	Nombre Químico	R1	X	Ej. N°.
207	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-4-tiazolil]metil]-2-metil-propanamida			B2, de Int. N° 28
208	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-4-tiazolil]metil]-4-fluoro-2-metil-benzamida			B1, de Int. N° 28
209	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida			B1, de Int. N° 28
210	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-4-tiazolil]metil]-5-metil-3-isoxazolocarboxamida			B2, de Int. N° 28
211	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolocarboxamida			B1, de Int. N° 28




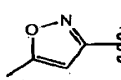

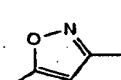
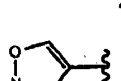
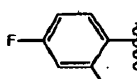



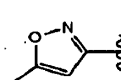

Tabla 5: Compuestos finales



Co. N°.	Nombre Químico	R1	R4	R5	R6	Ej. N°.
81	N-[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2-metoxi-6-metil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolocarboxamida		CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	B1, de Int. N° 10
82	N-[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2-metoxi-6-metil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-5-metil-3-isoxazolocarboxamida		CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	B1, de Int. N° 10
83	N-[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2-metoxi-6-metil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida		CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	B1, de Int. N° 10

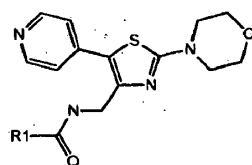


Co. N°.	Nombre Químico	R1	R4	R5	R6	Ej. N°.
84	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2-metoxi-6-metil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclobutanocarboxamida		CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	B2, de Int. N° 10
85	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2-metoxi-6-metil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-fluoro-benzamida		CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	B2, de Int. N° 10
86	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2-metil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolocarboxamida		CH <sub>3</sub>	H	H	B1, de Int. N° 11
87	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2-metil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-5-metil-3-isoxazolocarboxamida		CH <sub>3</sub>	H	H	B1, de Int. N° 11
88	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2-metil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida		CH <sub>3</sub>	H	H	B1, de Int. N° 11
89	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2-metil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclobutanocarboxamida		CH <sub>3</sub>	H	H	B2, de Int. N° 11
90	2-cloro- <i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2-metil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-benzamida,		CH <sub>3</sub>	H	H	B2, de Int. N° 11
91	3-cloro- <i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2-metil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-benzamida		CH <sub>3</sub>	H	H	B2, de Int. N° 11
92	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2-metil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2-fluoro-benzamida		CH <sub>3</sub>	H	H	B2, de Int. N° 11
93	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2-metil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-fluoro-benzamida		CH <sub>3</sub>	H	H	B2, de Int. N° 11
94	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2-metil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-4-fluoro-benzamida		CH <sub>3</sub>	H	H	B2, de Int. N° 11

Co. N°.	Nombre Químico	R1	R4	R5	R6	Ej. N°.
95	<i>N</i> -[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,5-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclobutanocarboxamida		CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	B2, de Int. N°. 13
96	<i>N</i> -[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,5-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclopentanocarboxamida		CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	B2, de Int. N°. 13
97	<i>N</i> -[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,5-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida		CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	B1, de Int. N°. 13
98	<i>N</i> -[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,5-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-5-metil-3-isoxazolocarboxamida		CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	B1, de Int. N°. 13
99	<i>N</i> -[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida		H	H	H	B1, de Int. N°. 12
100	<i>N</i> -[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-5-metil-3-isoxazolocarboxamida		H	H	H	B1, de Int. N°. 12
101	<i>N</i> -[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolocarboxamida		H	H	H	B1, de Int. N°. 12
102	<i>N</i> -[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-4-fluoro-2-metil-benzamida		H	H	H	B1, de Int. N°. 12
103	<i>N</i> -[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-butanamida		H	H	H	B2, de Int. N°. 12
104	<i>N</i> -[[5-(2-ciclopropil-6-metil-4-piridinil)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida			CH <sub>3</sub>	H	B1, de Int. N°. 14
105	<i>N</i> -[[5-(2-ciclopropil-6-metil-4-piridinil)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-5-metil-3-isoxazolocarboxamida			CH <sub>3</sub>	H	B1, de Int. N°. 14

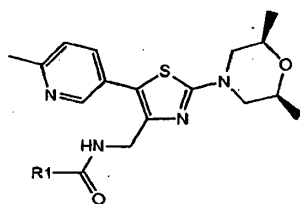
Co. N°.	Nombre Químico	R1	R4	R5	R6	Ej. N°.
106	<i>N</i> -[[5-(2-ciclopropil-6-metil-4-piridinil)-2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolocarboxamida			CH <sub>3</sub>	H	B1, de Int. N°. 14
107	<i>N</i> -[[5-(2-ciclopropil-6-metil-4-piridinil)-2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-4-fluoro-2-metil-benzamida			CH <sub>3</sub>	H	B1, de Int. N°. 14
108	<i>N</i> -[[5-(2-ciclopropil-6-metil-4-piridinil)-2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-2-metil-propanamida			CH <sub>3</sub>	H	B2, de Int. N°. 14
109	<i>N</i> -[[5-(2-ciclopropil-6-metil-4-piridinil)-2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-ciclopropanocarboxamida			CH <sub>3</sub>	H	B1, de Int. N°. 14
110	<i>N</i> -[[5-(2-ciclopropil-6-metil-4-piridinil)-2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-3-metil-butanamida			CH <sub>3</sub>	H	B2, de Int. N°. 14
197	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-[2-(trifluorometil)-4-piridinil]-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolocarboxamida		H	CF <sub>3</sub>	H	B1, de Int. N°. 22
198	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-[2-(trifluorometil)-4-piridinil]-4-tiazolil]metil]-4-fluoro-2-metil-benzamida		H	CF <sub>3</sub>	H	B1, de Int. N°. 22
199	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-[2-(trifluorometil)-4-piridinil]-4-tiazolil]metil]-5-metil-3-isoxazolocarboxamida		H	CF <sub>3</sub>	H	B2, de Int. N°. 22
200	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-[2-(trifluorometil)-4-piridinil]-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida		H	CF <sub>3</sub>	H	B1, de Int. N°. 22
201	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-[2-(trifluorometil)-4-piridinil]-4-tiazolil]metil]-2-metil-propanamida		H	CF <sub>3</sub>	H	B2, de Int. N°. 22

Tabla 6: Compuestos finales



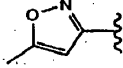


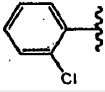
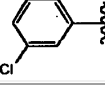
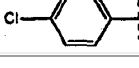
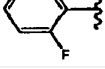
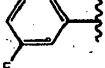
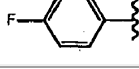
Co. N°.	Nombre Químico	R1	Ej. N°.
111	5-metil- <i>N</i> -[[2-(4-morfolinil)-5-(4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-isoxazolocarboxamida		B1, de Int. N°. 17
112	<i>N</i> -[[2-(4-morfolinil)-5-(4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida		B1, de Int. N°. 17
113	4-fluoro-2-metil- <i>N</i> -[[2-(4-morfolinil)-5-(4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-benzamida		B1, de Int. N°. 17
114	3-metil- <i>N</i> -[[2-(4-morfolinil)-5-(4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-4-isoxazolocarboxamida		B1, de Int. N°. 17
115	2-metil- <i>N</i> -[[2-(4-morfolinil)-5-(4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-propanamida		B2, de Int. N°. 17
116	<i>N</i> -[[2-(4-morfolinil)-5-(4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclopropanocarboxamida		B1, de Int. N°. 17

Tabla 7: Compuestos finales



5

Co. N°.	Nombre Químico	R1	Ej. N°.
117	<i>N</i> -[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(6-metil-3-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolocarboxamida		B1, de Int. N°. 9

Co. N°.	Nombre Químico	R1	Ej. N°.
118	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(6-metil-3-piridinil)-4-tiazolil]metil]-5-metil-3-isoxazolocarbamida		B1, de Int. N° 9
119	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(6-metil-3-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida		B1, de Int. N° 9
120	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(6-metil-3-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclobutanocarboxamida		B2, de Int. N° 9.
121	2-cloro- <i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(6-metil-3-piridinil)-4-tiazolil]metil]-benzamida		B2, de Int. N° 9
122	3-cloro- <i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(6-metil-3-piridinil)-4-tiazolil]metil]-benzamida		B2, de Int. N° 9
123	4-cloro- <i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(6-metil-3-piridinil)-4-tiazolil]metil]-benzamida		B2, de Int. N° 9
124	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(6-metil-3-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2-fluoro-benzamida		B2, de Int. N° 9
125	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(6-metil-3-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-fluoro-benzamida		B2, de Int. N° 9
126	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(6-metil-3-piridinil)-4-tiazolil]metil]-4-fluoro-benzamida		B2, de Int. N° 9

Parte analíticaLCMSProceso LCMS General A

5 La medición por LC se realizó utilizando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprende una bomba binaria, un organizador de la muestra, un calentador de columna (ajustado a 55°C), un detector de la disposición de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos que figuran más adelante. El flujo de la columna se dividió a un espectrómetro de MS. El detector MS estaba configurado con una fuente de ionización por electroproyección. Los espectros de masas se adquirieron por escaneo de 100 a 1000 en 0,18 segundos utilizando un tiempo de permanencia de 0,02 segundos. La tensión de la aguja capilar era 3,5 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo en 140°C. Se utilizó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

10

Proceso LCMS general B

La medición por HPLC se realizó utilizando un sistema Alliance HT 2790 (Waters) que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un muestreador automático, un horno de columna (ajustado a 40°C, a menos que se indique lo contrario), un detector de la disposición de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos que figuran más adelante. El flujo de la columna se dividió a un espectrómetro de MS. El detector MS estaba configurado con una fuente de ionización por electroproyección. Los espectros de masas se adquirieron por escaneo de 100 a 1000 en 1 segundo utilizando un tiempo de permanencia de 0,1 segundos. La tensión de la aguja capilar era 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo en 140°C. Se utilizó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

#### 10 LCMS - Método 1

Además del proceso general A: Se llevó a cabo una UPLC (cromatografía líquida de ultra resolución) de fase inversa en un híbrido puenteado de etilsiloxano/sílice (BEH) en columna C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Se utilizaron dos fases móviles (fase móvil A: ácido fórmico al 0,1% en H<sub>2</sub>O/metanol 95/5; fase móvil B: metanol) para ejecutar una condición de gradiente de 95% de A y 5% de B a 5% de A y 95% de B en 1,3 minutos y mantener durante 0,2 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 0,5 µl. La tensión del cono era 10 V para el modo de ionización positivo y 20 V para el modo de ionización negativo.

#### LCMS - Método 2

Además del proceso general A: Se llevó a cabo una UPLC (cromatografía líquida de ultra resolución) de fase inversa en un híbrido puenteado de etilsiloxano/sílice (BEH) en columna C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Se utilizaron dos fases móviles (acetato de amonio 25 mM en H<sub>2</sub>O/ 95/5; fase móvil B: acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente de 95% de A y 5% de B a 5% de A y 95% de B en 1,3 minutos y mantener durante 0,3 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 0,5 µl. La tensión del cono era 30 V para el modo de ionización positivo y 30 V para el modo de ionización negativo.

#### LCMS - Método 3

Además del proceso general A: Se llevó a cabo una UPLC (cromatografía líquida de ultra resolución) de fase inversa en un híbrido puenteado de etilsiloxano/sílice (BEH) en columna C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Se utilizaron dos fases móviles (acetato de amonio 25 mM en H<sub>2</sub>O/ 95/5; fase móvil B: acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente de 95% de A y 5% de B a 5% de A y 95% de B en 1,3 minutos y mantener durante 0,3 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 0,5 µl. La tensión del cono era 10 V para el modo de ionización positivo y 20 V para el modo de ionización negativo.

#### LCMS - Método 4

Además del proceso general B: El calentador de columna se ajustó a 45°C. Se llevó a cabo una HPLC de fase inversa en una columna Atlantis C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se utilizaron dos fases móviles (fase móvil A: 70% de metanol + 30% de H<sub>2</sub>O; fase móvil B: ácido fórmico al 0,1% en H<sub>2</sub>O/metanol 95/5) para ejecutar una condición de gradiente de 100% de B a 5% de B + 95% de A en 9 minutos y mantener estas condiciones durante 3 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 10 µl. La tensión del cono era 10 V para el modo de ionización positivo y 20 V para el modo de ionización negativo.

#### LCMS - Método 5

Además del proceso general A: Se llevó a cabo una HPLC de fase inversa en una columna Xterra MS C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato de amonio 25 mM + 5% de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición de gradiente de 100% de A a 1% de A, 49% de B y 50% de C en 6,5 minutos, a 1% de A y 99% de B en 1 minuto y mantener estas condiciones durante 1 minuto y reequilibrar con 100% de A durante 1,5 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 10 µl. La tensión del cono era 10 V para el modo de ionización positivo y 20 V para el modo de ionización negativo.

#### LCMS - Método 6

Además del proceso general B: Se llevó a cabo una HPLC de fase inversa en una columna Xterra MS C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato de amonio 25 mM + 5% de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición de gradiente de 100% de A a 1% de A, 49% de B y 50% de C en 6,5 minutos, a 1% de A y 99% de B en 0,5 minuto y

mantener estas condiciones durante 1 minuto. Se utilizó un volumen de inyección de 10 µl. La tensión del cono era 10 V para el modo de ionización positivo y 20 V para el modo de ionización negativo.

#### Puntos de fusión

- 5 Para un cierto número de compuestos, los puntos de fusión se determinaron con un DSC823e de Mettler-Toledo. Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 30°C/minuto. Los valores son valores picos.

Tabla 8: Datos analíticos - Tiempo de retención ( $R_t$  en minutos), pico (MH)<sup>+</sup>, método LCMS y puntos de fusión ("p.f." se define como punto de fusión; "-" significa que no hay valor).

Co. Nº	Rt	(MH) <sup>+</sup>	Método LCMS	p.f. (°C)
1	0.95	415	1	174 °C
2	0.97	415	1	-
3	0.97	442	1	208 °C
4	1.02	442	1	184 °C
5	1.06	471	1	-
6	1.09	455	1	-
7	1.09	455	1	-
8	1.08	455	1	-
9	1.16	471	1	-

Co. Nº	Rt	(MH) <sup>+</sup>	Método LCMS	p.f. (°C)
10	1.19	505	1	-
11	1.23	521	1	-
12	1.02	462	1	-
13	1.14	473	1	-
14	1.17	491	1	-
15	1.15	473	1	-
16	1.08	429	1	-
17	0.86	452	1	-
18	1.01	442	1	141 °C

Co. N°	Rt	(MH)+	Método LCMS	p.f. (°C)
19	1.20	472	1	-
20	1.18	510	1	-
21	1.19	465	1	-
22	1.22	486	1	-
23	1.23	505	1	-
24	1.14	469	1	-
25	1.01	456	1	-
26	1.18	506	1	-
27	1.08	437	1	-
28	0.91	431	1	-
29	1.06	472	1	-
30	1.12	467	1	-
31	1.05	442	1	-
32	1.08	473	1	-
33	1.17	523	1	-
34	0.99	415	1	-
35	1.21	505	1	185 °C
36	1.10	473	1	189 °C
37	0.88	405	1	150 °C
38	1.10	487	1	187 °C
39	0.88	389	1	176 °C
40	0.94	403	1	-
41	0.94	403	1	155 °C
42	1.01	417	1	184 °C
43	1.18	457	1	197 °C
44	1.14	505	1	180 °C
45	1.16	517	1	175 °C
46	1.20	517	1	185 °C
47	1.02	417	1	-
48	0.90	401	1	-
49	1.06	429	1	153 °C
50	1.04	429	1	168 °C
51	1.28	431	1	-
52	0.95	444	2	-
53	0.85	419	1	-
54	1.17	497	2	-
55	0.92	415	2	-
56	1.05	469	2	-
57	0.93	415	2	-
58	1.09	472	2	184 °C
59	0.98	442	2	166 °C
60	0.91	375	1	-
61	0.87	403	1	-
62	0.75	414	1	-

Co. N°	Rt	(MH)+	Método LCMS	p.f. (°C)
63	0.82	414	1	197 °C
64	0.79	387	1	188 °C
65	0.80	387	1	188 °C
66	0.89	427	1	210 °C
67	0.76	375	1	178 °C
68	0.88	442	1	-
69	0.84	428	1	-
70	1.03	455	1	185 °C
71	0.86	389	1	188 °C
72	0.88	428	1	138 °C
73	0.85	428	2	-
74	0.92	428	2	167 °C
75	0.87	401	2	170 °C
76	0.85	389	2	189 °C
77	0.99	455	2	188 °C
78	0.90	401	1	169 °C
79	0.90	428	1	166 °C
80	0.92	441	2	221 °C
81	1.11	458	3	-
82	1.19	458	3	203 °C
83	1.12	431	3	171 °C
84	1.14	431	3	171 °C
85	1.26	471	3	172 °C
86	0.91	428	3	-
87	0.98	428	3	177 °C
88	0.93	401	3	177 °C
89	0.94	401	3	-
90	1.03	457	3	155 °C
91	1.09	457	3	-
92	1.06	441	3	-
93	1.02	441	3	153 °C
94	1.01	441	3	225 °C
95	6.11	415	4	-
96	6.54	429	4	173 °C
97	6.09	415	4	138 °C
98	6.17	442	4	155 °C
99	0.87	387	2	178 °C
100	0.92	414	2	182 °C
101	0.84	414	2	-
102	0.99	441	2	161 °C
103	0.91	389	2	173 °C
104	1.26	441	1	-
105	1.29	468	1	-
106	1.24	468	1	-



Co. N°	Rt	(MH)+	Método LCMS	p.f. (°C)
107	1.41	495	1	-
108	1.25	429	1	-
109	1.22	427	1	-
110	1.34	443	1	-
111	0.76	386	2	191 °C
112	0.71	359	2	135 °C
113	0.99	413	1	191 °C
114	0.76	386	1	234 °C
115	0.77	347	1	-
116	0.73	345	1	189 °C
117	0.92	428	3	129 °C
118	0.99	428	3	148 °C
119	0.94	401	3	139 °C
120	0.95	401	3	139 °C
121	1.04	457	3	152 °C
122	1.10	457	3	167 °C
123	1.09	457	3	208 °C
124	1.06	441	3	-
125	1.03	441	3	147 °C
126	1.02	441	3	195 °C
127	1.12	468	2	-
128	0.99	457	1	-
129	1.12	497	2	-
130	1.12	478	2	-
131	0.96	455	2	-
133	1.03	469	1	156 °C
134	1.06	456	2	-
135	1.18	470	2	-
136	0.95	455	2	-
138	0.94	439	2	-
139	1.21	497	2	-
140	1.14	468	2	-
141	0.94	427	2	-
142	0.92	441	2	-
143	1.25	484	2	-
144	-	-	-	-
145	1.02	471	1	-
146	1.09	455	2	131 °C
147	1.07	441	2	149 °C
148	1.01	442	2	-
149	0.92	428	2	164 °C
150	1.11	457	2	184 °C
151	1.03	441	2	-
152	0.90	442	2	-

Co. N°	Rt	(MH)+	Método LCMS	p.f. (°C)
153	0.92	458	2	-
154	0.92	473	2	-
155	0.96	459	1	-
156	5.35	415	5	135 °C
157	5.89	469	5	197 °C
158	1.05	488	2	-
159	0.94	456	2	193 °C
160	0.87	455	2	169 °C
161	1.00	442	2	201 °C
162	-	-	-	-
163	1.14	510	2	176 °C
164	1.05	471	1	200 °C
165	1.10	520	2	-
166	0.93	470	2	-
167	0.91	456	2	-
168	0.98	443	2	-
169	0.87	455	2	-
170	0.86	400	2	-
171	5.61	456	6	192 °C
172	5.81	455	6	165 °C
173	1.15	455	2	-
174	0.82	442	1	145 °C
175	1.06	473	2	-
176	0.71	417	1	-
177	0.86	429	1	-
178	0.89	458	1	180 °C
179	1.04	429	2	-
180	0.97	428	2	179 °C
181	5.68	442	5	-
182	5.36	442	5	-
183	5.36	403	5	-
184	1.00	455	2	156 °C
185	0.85	428	2	-
186	0.84	428	1	-
187	0.87	401	2	138 °C
188	0.85	389	2	-
189	0.91	403	2	151 °C
190	1.01	455	2	168 °C
191	1.00	455	2	182 °C
192	1.00	455	2	183 °C
193	1.12	509	2	-
194	1.00	443	2	189 °C
195	1.06	482	2	170 °C
196	0.99	482	2	178 °C

Co. N°	Rt	(MH)+	Método LCMS	p.f. (°C)
197	1.23	482	1	205 °C
198	1.22	509	2	-
199	1.16	482	2	228 °C
200	1.11	455	2	198 °C
201	1.10	443	2	216 °C
202	1.09	469	2	-
203	1.07	469	2	-
204	1.07	469	2	-
205	0.97	469	1	148 °C

Co. N°	Rt	(MH)+	Método LCMS	p.f. (°C)
206	1.02	469	1	150 °C
207	4.86	401	6	179 °C
208	5.50	467	6	194 °C
209	5.03	413	6	161 °C
210	5.25	440	6	206 °C
211	5.02	440	5	94 °C

#### Rotación óptica (OR)

- La rotación óptica se midió utilizando un polarímetro Perkin Elmer 341.  $[\alpha]_D^{20}$  indica la rotación óptica medida con luz a la longitud de onda ( $\lambda$ ) de 589 nm, a una temperatura de 20°C, en MeOH. La longitud de trayectoria celular es de 1 dm. Detrás del valor real se menciona la concentración que se utilizó para medir la rotación óptica.
- 5 Compuesto 206: +21,3° (0,3428 % p/v)  
 Compuesto 133: -21,83° (0,3756 % p/v)  
 Compuesto 203: + 21,35° (0,2248 % p/v)  
 10 Compuesto 204: -21,67° (0,1846 % p/v)

#### RMN (resonancia magnética nuclear)

- Para un cierto número de compuestos, los espectros de  $^1\text{H}$  RMN se registraron en un espectrómetro Bruker DPX-360, en un espectrómetro Bruker DPX-400 o en un espectrómetro Bruker Avance 600 con secuencias de impulsos estándar, que funcionan a 360 MHz, 400 MHz y 600 MHz, respectivamente, utilizando CLOROFORMO-*d* (cloroformo deuterado,  $\text{CDCl}_3$ ) o  $\text{DMSO-}d_6$  (DMSO deuterado, dimetil- $d_6$  sulfóxido) como disolventes. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se presentan en partes por millón (ppm) con relación a tetrametilsilano (TMS), que se utilizó como patrón interno.
- 15

- 20 Compuesto 133:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 0,06 - 0,17 (m, 2 H), 0,35 - 0,44 (m, 2 H), 0,89 - 1,00 (m, 1 H), 1,24 (d,  $J=6,2$  Hz, 3 H), 2,01 (d,  $J=7,0$  Hz, 2 H), 2,42 (s, 6 H), 3,18 (dd,  $J=12,6, 7,1$  Hz, 1 H), 3,65 (dd,  $J=13,2, 3,3$  Hz, 1 H), 3,68 (dd,  $J=13,5, 5,5$  Hz, 1 H), 3,78 (dd,  $J=13,5, 4,4$  Hz, 1 H), 4,15 - 4,24 (m, 1 H), 4,27 (d,  $J=5,5$  Hz, 2 H), 4,52 - 4,81 (m, 1 H), 7,08 (s, 2 H), 8,13 (t,  $J=5,3$  Hz, 1 H).

- 25 Compuesto 184:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 1,26 (d,  $J=6,7$  Hz, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 2,43 (s, 6 H), 3,28 - 3,38 (m, 1 H), 3,47 - 3,57 (m, 2 H), 3,63 (dd,  $J=11,7, 2,8$  Hz, 1 H), 3,70 (d,  $J=11,3$  Hz, 1 H), 3,89 - 3,95 (m, 1 H), 3,99 (qd,  $J=6,7, 2,8$  Hz, 1 H), 4,45 (d,  $J=5,5$  Hz, 2 H), 7,03 (td,  $J=8,6, 2,7$  Hz, 1 H), 7,06 - 7,11 (m, 3 H), 7,32 (dd,  $J=8,5, 6,1$  Hz, 1 H), 8,61 (t,  $J=5,4$  Hz, 1 H).

- Compuesto 185:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 1,25 (d,  $J=6,7$  Hz, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 2,41 (s, 6 H), 3,27 - 3,36 (m, 1 H), 3,45 - 3,59 (m, 2 H), 3,63 (dd,  $J=11,3, 2,9$  Hz, 1 H), 3,70 (d,  $J=11,3$  Hz, 1 H), 3,88 - 3,99 (m, 2 H), 4,37 - 4,48 (m, 2 H), 7,08 (s, 2 H), 8,72 (t,  $J=5,3$  Hz, 1 H), 9,25 (s, 1 H).

- 30 Compuesto 190:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 0,14 - 0,30 (m, 2 H), 0,53 - 0,68 (m, 2 H), 0,91 - 1,07 (m, 1 H), 2,21 (d,  $J=7,3$  Hz, 2 H), 2,56 (s, 6 H), 3,20 (t,  $J=11,5$  Hz, 1 H), 3,32 (td,  $J=12,1, 3,3$  Hz, 1 H), 3,70 (d,  $J=13,2$  Hz, 1 H), 3,81 (t,  $J=11,7$  Hz, 1 H), 3,96 - 4,21 (m, 3 H), 4,51 (d,  $J=4,0$  Hz, 2 H), 6,82 (s ancho, 1 H), 6,98 (s, 2 H).

- 35 Compuesto 191:  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 0,09 - 0,13 (m, 2 H), 0,37 - 0,42 (m, 2 H), 0,90 - 0,98 (m, 1 H), 2,01 (d,  $J=7,1$  Hz, 2 H), 2,43 (s, 6 H), 3,18 (dd,  $J=12,5, 10,6$  Hz, 1 H), 3,28 (ddd,  $J=12,5, 11,7, 3,5$  Hz, 1 H), 3,66 (d,  $J=12,7$  Hz, 1 H), 3,77 (td,  $J=11,6, 2,9$  Hz, 1 H), 4,06 - 4,10 (m, 1 H), 4,08 - 4,12 (m, 1 H), 4,28 (d,  $J=5,3$  Hz, 2 H), 4,39 - 4,48 (m, 1 H), 7,09 (s, 2 H), 8,09 (t,  $J=5,3$  Hz, 1 H).

Compuesto 192:  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,09 - 0,13 (m, 2 H), 0,37 - 0,42 (m, 2 H), 0,90 - 0,98 (m, 1 H), 2,01 (d,  $J=7,1$  Hz, 2 H), 2,43 (s, 6 H), 3,18 (dd,  $J=12,5, 10,6$  Hz, 1 H), 3,28 (ddd,  $J=12,5, 11,7, 3,5$  Hz, 1 H), 3,66 (d,  $J=12,7$  Hz, 1 H), 3,77 (td,  $J=11,6, 2,9$  Hz, 1 H), 4,06 - 4,10 (m, 1 H), 4,08 - 4,12 (m, 1 H), 4,28 (d,  $J=5,3$  Hz, 2 H), 4,39 - 4,48 (m, 1 H), 7,09 (s, 2 H), 8,09 (t,  $J=5,3$  Hz, 1 H).

- 5 Compuesto 193:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 2,49 (s, 3 H), 2,56 (s, 6 H), 3,19 (dd,  $J=12,1, 10,6$  Hz, 1 H), 3,31 (td,  $J=12,3, 3,3$  Hz, 1 H), 3,81 (td,  $J=11,7, 2,9$  Hz, 1 H), 3,71 (d,  $J=13,2$  Hz, 1 H), 3,98 - 4,21 (m, 3 H), 4,66 (d,  $J=4,8$  Hz, 2 H), 6,52 (s ancho, 1 H), 6,85 - 6,98 (m, 2 H), 7,00 (s, 2 H), 7,41 (dd,  $J=8,4, 5,9$  Hz, 1 H).

- 10 Compuesto 194:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 1,18 (d,  $J=7,0$  Hz, 6 H), 2,42 (spt,  $J=6,8$  Hz, 1 H), 2,54 (s, 6 H), 3,20 (dd,  $J=12,4, 10,6$  Hz, 1 H), 3,31 (td,  $J=12,3, 3,7$  Hz, 1 H), 3,81 (td,  $J=11,6, 2,7$  Hz, 1 H), 3,72 (d,  $J=13,5$  Hz, 1 H), 4,01 - 4,20 (m, 3 H), 4,48 (d,  $J=5,1$  Hz, 2 H), 6,25 (s ancho, 1 H), 6,94 (s, 2 H).

Compuesto 195:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 2,48 (s, 3 H), 2,55 (s, 6 H), 3,21 (dd,  $J=13,1, 11,2$  Hz, 1 H), 3,25 - 3,35 (m, 1 H), 3,66 - 3,86 (m, 2 H), 3,97 - 4,11 (m, 2 H), 4,11 - 4,26 (m, 1 H), 4,63 (d,  $J=5,1$  Hz, 2 H), 6,46 (s, 1 H), 6,98 (s, 2 H), 7,47 (t,  $J=4,8$  Hz, 1 H).

- 15 Compuesto 196:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 2,54 (s, 3 H), 2,55 (s, 6 H), 3,21 (t,  $J=11,5$  Hz, 1 H), 3,33 (td,  $J=12,3, 3,5$  Hz, 1 H), 3,71 (d,  $J=12,4$  Hz, 1 H), 3,82 (td,  $J=11,7, 2,6$  Hz, 1 H), 4,01 - 4,14 (m, 2 H), 4,18 (dd,  $J=11,5, 2,7$  Hz, 1 H), 4,62 (d,  $J=4,4$  Hz, 2 H), 6,72 (s ancho, 1 H), 6,96 (s, 2 H), 8,73 (s, 1 H).

- 20 Compuesto 203:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,06 - 0,13 (m, 2 H), 0,35 - 0,42 (m, 2 H), 0,89 - 1,00 (m, 1 H), 1,23 (d,  $J=6,2$  Hz, 3 H), 2,01 (d,  $J=7,0$  Hz, 2 H), 2,42 (s, 6 H), 2,90 (dd,  $J=12,4, 11,0$  Hz, 1 H), 3,08 (t,  $J=11,7$  Hz, 1 H), 3,75 (d,  $J=12,5$  Hz, 1 H), 3,84 - 3,93 (m, 1 H), 4,09 (d,  $J=12,2$  Hz, 1 H), 4,27 (d,  $J=5,1$  Hz, 2 H), 4,44 - 4,54 (m, 1 H), 7,09 (s, 2 H), 8,14 (t,  $J=5,3$  Hz, 1 H).

Compuesto 204:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,06 - 0,13 (m, 2 H), 0,35 - 0,42 (m, 2 H), 0,89 - 1,00 (m, 1 H), 1,23 (d,  $J=6,2$  Hz, 3 H), 2,01 (d,  $J=7,0$  Hz, 2 H), 2,42 (s, 6 H), 2,90 (dd,  $J=12,4, 11,0$  Hz, 1 H), 3,08 (t,  $J=11,7$  Hz, 1 H), 3,75 (d,  $J=12,5$  Hz, 1 H), 3,84 - 3,93 (m, 1 H), 4,09 (d,  $J=12,2$  Hz, 1 H), 4,27 (d,  $J=5,1$  Hz, 2 H), 4,44 - 4,54 (m, 1 H), 7,09 (s, 2 H), 8,14 (t,  $J=5,3$  Hz, 1 H).

- 25 Compuesto 205:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,06 - 0,17 (m, 2 H), 0,35 - 0,44 (m, 2 H), 0,89 - 1,00 (m, 1 H), 1,24 (d,  $J=6,2$  Hz, 3 H), 2,01 (d,  $J=7,0$  Hz, 2 H), 2,42 (s, 6 H), 3,18 (dd,  $J=12,6, 7,1$  Hz, 1 H), 3,65 (dd,  $J=13,2, 3,3$  Hz, 1 H), 3,68 (dd,  $J=13,5, 5,5$  Hz, 1 H), 3,78 (dd,  $J=13,5, 4,4$  Hz, 1 H), 4,15 - 4,24 (m, 1 H), 4,27 (d,  $J=5,5$  Hz, 2 H), 4,52 - 4,81 (m, 1 H), 7,08 (s, 2 H), 8,13 (t,  $J=5,3$  Hz, 1 H).

- 30 Compuesto 206:  $^1\text{H}$  RMN (360 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0,06 - 0,17 (m, 2 H), 0,35 - 0,44 (m, 2 H), 0,89 - 1,00 (m, 1 H), 1,24 (d,  $J=6,2$  Hz, 3 H), 2,01 (d,  $J=7,0$  Hz, 2 H), 2,42 (s, 6 H), 3,18 (dd,  $J=12,6, 7,1$  Hz, 1 H), 3,65 (dd,  $J=13,2, 3,3$  Hz, 1 H), 3,68 (dd,  $J=13,5, 5,5$  Hz, 1 H), 3,78 (dd,  $J=13,5, 4,4$  Hz, 1 H), 4,15 - 4,24 (m, 1 H), 4,27 (d,  $J=5,5$  Hz, 2 H), 4,52 - 4,81 (m, 1 H), 7,08 (s, 2 H), 8,13 (t,  $J=5,3$  Hz, 1 H).

#### D. Ejemplos farmacológicos

##### Ejemplo D1: Formación de imágenes de flujo de $\text{Ca}^{2+}$ (FDSS) (Protocolo B)

#### 35 Materiales

##### a) Tampón de ensayo

Solución salina tamponada de Hanks (HBSS, Invitrogen, Bélgica), suplementada con HEPES 10 mM (Invitrogen, Bélgica),  $\text{CaCl}_2$  a una concentración final de 5 mM, albúmina de suero bovino al 0,1% (Sigma-Aldrich NV, Bélgica).

#### 40 b) Colorante sensible al calcio - Fluo-4AM

Fluo-4AM (Molecular Probes, EE.UU.) se disolvió en DMSO que contenía ácido Pluronic al 10% (Molecular Probes, EE.UU.) para dar una solución de partida que se diluyó en tampón de ensayo suplementado con probenecid 5 mM (Sigma, Aldrich NV, Bélgica) para dar una concentración final de 2  $\mu\text{M}$ .

##### c) Placas de 384 pocillos

Placas de 384 pocillos de caras negras, de fondo transparente recubiertas con poli-D-lisina, pre-revestidas con PDL (Corning, Incorporated, EE.UU.)

d) Medición del flujo de calcio

5 Se utilizó un sistema de rastreo de fármacos funcional (FDSS, Hamamatsu) para medir las señales de flujo de calcio libre intracelular.

*Método*

Monocapas de células que expresan nAChR alfa 7-wt humanas se cultivaron en placas de 384 pocillos de caras negras, de fondo transparente recubiertas con PDL durante 24 horas antes de la carga con un indicador de calcio fluorescente, fluo-4AM durante un máximo de 120 minutos.

10 La actividad del PAM se detectó en tiempo real mediante la aplicación de los compuestos a ensayar a las células cargadas junto con un agonista del receptor nicotínico alfa 7 durante la vigilancia constante de fluorescencia celular en un FDSS. Los compuestos que dan respuestas fluorescentes pico mayores que la respuesta debida a agonista solo, se consideraron que eran PAMs del nAChR alfa 7. El agonista del receptor nicotínico alfa 7 era colina, aplicado a una concentración sub-máxima de 100  $\mu$ M. En una configuración adicional de la presente invención, los  
15 compuestos se aplicaron antes del agonista del receptor nicotínico alfa 7, en particular, 10 minutos antes del agonista.

En cada una de las placas se calculó una respuesta control a colina a partir de la diferencia en el pico de la fluorescencia en los pocillos que recibieron colina o tampón de ensayo solo. Los compuestos de la presente invención se ensayaron a un intervalo de concentraciones de 0,01  $\mu$ M a 30  $\mu$ M. Se consideró que los compuestos  
20 tenían una actividad interesante cuando potenciaron la señal de colina con al menos 200% cuando se ensaya a una concentración de 30  $\mu$ M (la eficacia de colina 100  $\mu$ M se definió como 100% en ausencia de un PAM). Una  $CE_{50}$  (o  $pCE_{50}$ ) se determinó como una concentración relativa a la mitad del efecto máximo, cuando se obtuvo una curva sigmoidal claro con una meseta en la parte superior. La  $CE_{50}$  (o  $pCE_{50}$ ) se definió como menor que la concentración máxima en caso de que la actividad del compuesto no alcanzara una meseta superior a la concentración máxima  
25 (indicado en la Tabla 9 como "< 5").

Los compuestos también tienen un efecto potenciador sobre la respuesta a colina cuando se mide mediante electrofisiología de pinzamiento del voltaje de células completas en células GH4C1 que sobre-expresan de forma estable el receptor alfa 7 humano de tipo salvaje.

Ejemplo D.2: Registro de pinzamiento del voltaje

30 El registro del pinzamiento del voltaje a partir de células de mamíferos ha proporcionado un poderoso medio de evaluación de la función de las proteínas unidas a membrana, que se cree que son subunidades de los canales de iones sincronizados por ligando. La activación de estas proteínas por parte de ligandos endógenos o exógenos provoca la apertura de un poro asociado con el receptor a través del cual fluyen iones hacia abajo de su gradiente electroquímico. En el caso de la línea celular recombinante GH4C1 que expresa nAChR alfa 7-wt humana la  
35 permeabilidad preferencial al calcio de este receptor significa que el calcio fluye en la célula tras la activación por ACh, colina y otros ligandos nicotínicos que dan lugar a una corriente de calcio. Desde que este receptor desensibiliza rápidamente en presencia de agonista, es importante que se utilice un sistema de aplicación que sea capaz de conmutar muy rápidamente las disoluciones (< 100 ms) para evitar la desensibilización parcial o total de las respuestas del receptor coincidente con el momento de la aplicación del agonista. Por consiguiente, una segunda  
40 técnica conveniente para evaluar la mejora de la eficacia nicotínica es un registro de pinzamiento del voltaje de células GH4C1 que expresan nAChR alfa 7-wt humana acoplado con un sistema de rápida aplicación.

*Materiales*

a) Tampones de ensayo

45 La disolución de registro externa consistía en NaCl 152 mM, KCl 5 mM,  $MgCl_2$  1 mM, calcio 1 mM, HEPES 10 mM; pH 7,3. La disolución de registro interna consistía en CsCl 140 mM, HEPES 10 mM, EGTA 10 mM,  $MgCl_2$  1 mM, pH 7,3.

b) El registro de pinzamiento del voltaje se llevó a cabo utilizando un amplificador del pinzamiento del voltaje (Multiclamp 700 A, Axon Instruments, CA, EE.UU.). Células GH4C1 que expresan nAChR alfa 7-wt humana fueron pinzadas por voltaje en toda la configuración de la célula (Hamill et al, 1981) con un electrodo de vidrio de borosilicato de una resistencia de la punta de 1,5-3 M $\Omega$  cuando se llena con la disolución de registro interna. Los  
50 registros se realizaron en células con resistencia de la membrana > 500 M $\Omega$  y más preferiblemente de 1 G $\Omega$  y

resistencia en serie < 15 MΩ con compensación de resistencia en serie de por lo menos 60%. El potencial de membrana se pinzó a -70 mV.

c) Agonistas

ACh, colina, se adquirieron de Sigma-Aldrich NV, Bélgica.

5 d) Aplicación del compuesto

Se utilizó un sistema de micorfluidos de 16 canales Dynflow DF-16 (Celectricon, Suecia) para la conmutación rápida de las disoluciones (tiempo de resolución de la conmutación < 100 ms) para aplicar control, agonista y compuestos PAM a células GH4C1 que expresan nAChR alfa 7-wt humana.

*Método*

10 Células GH4C1 que expresan nAChR alfa 7-wt humana se sembraron en disolución de registro externa en la cámara de perfusión Dynaflow y se dejó que reposaran hasta durante 20 minutos. Las células individuales eran células enteras pinzadas y suavemente levantadas del fondo de la cámara con la pipeta de pinzamiento en una corriente de perfusión que fluye continuamente (12 µl/min) de solución de registro externa. La actividad del PAM se detectó en tiempo real mediante la pre-aplicación de los compuestos a las células cargadas, seguido de un agonista del receptor nicotínico alfa 7 durante la vigilancia constante de la corriente de la membrana celular. Los compuestos que dan respuestas de corriente mayores que la respuesta debido a agonista solo, se consideraron PAMs de nAChR alfa 7. El receptor nicotínico alfa 7 fue activado por un agonista nicotínico no selectivo, colina aplica a una concentración sub-máxima de 1 mM. En una configuración adicional de la presente invención, los compuestos se aplicaron antes del agonista del receptor nicotínico alfa 7, 30 segundos antes del agonista o 5 segundos antes del agonista. Una respuesta de control se calculó a partir del área bajo la curva de la corriente inducida en cada una de las células a la aplicación de colina submáxima para 250 ms. El área bajo la curva es la integración de la corriente neta a lo largo del tiempo y es una representación común del flujo total de iones a través del canal. Los aumentos en la eficacia agonista inducidos por un modulador alostérico positivo se calcularon como porcentaje potenciación del "área bajo la curva" (AUC) de la respuesta del agonista. Una potenciación mayor que el AUC de control provocada por los compuestos de la invención indica que se espera que éstos tengan una actividad terapéutica útil. Los valores de CE<sub>50</sub> (potencia), el efecto máximo (% de eficacia) y las pendientes de Hill se estimaron ajustando los datos a la ecuación logística utilizando GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA).

Tabla 9: Potencia (pCE<sub>50</sub>) y% de eficacia para un cierto número de compuestos.

30 Los valores pCE<sub>50</sub> y el % de eficacia son los del ensayo de Ca<sup>2+</sup> tal como se describe en D.1. El tipo de PAM se obtiene a partir del registro de la corriente de pinzamiento del voltaje tal como se describe anteriormente ("- " significa que no hay valor).

	a7-PAM-G [33]_pCE50	a7-PAM-G [33]_Curva_Ef_FI	PAM_tipo
Co. Nº	pCE50	% Eficacia	Tipo PAM
1	6,73	796	2
2	7,17	1337	2
3	6,09	1555	1
4	5,85	927	2
5	6,87	568	2
6	-	313	-

ES 2 549 917 T3

	a7-PAM-G_[33]_pCE50	a7-PAM-G_[33]_Curva_Ef_FI	PAM_tipo
Co. N°	pCE50	% Eficacia	Tipo PAM
7	6,50	723	2
8	6,34	452	2
9	6,62	566	2
10	7,08	630	2
11	6,09	703	2
12	6,26	595	2
13	6,54	593	2
14	6,47	787	2
15	6,77	411	2
16	7,65	651	-
17	6,00	499	2
18	6,42	815	2
19	7,00	378	2
20	5,76	253	-
21	7,14	572	-
22	7,70	484	2
23	6,64	594	2
24	7,76	526	2
25	6,09	235	0
26	6,85	631	-

ES 2 549 917 T3

	a7-PAM-G_[33]_pCE50	a7-PAM-G_[33]_Curva_Ef_FI	PAM_tipo
Co. Nº	pCE50	% Eficacia	Tipo PAM
27	6,28	403	-
28	6,35	409	-
29	-	593	-
30	6,29	551	-
31	-	495	-
32	6,42	422	1
33	6,56	519	-
34	-	237	-
35	6,88	599	-
36	7,13	869	-
37	-	293	-
38	8,26	1156	-
39	6,06	498	2
40	7,00	965	2
41	6,99	657	-
42	7,98	827	-
43	7,22	663	-
44	6,55	607	-
45	6,45	566	-
46	6,48	610	-

ES 2 549 917 T3

	a7-PAM-G_[33]_pCE50	a7-PAM-G_[33]_Curva_Ef_FI	PAM_tipo
Co. N°	pCE50	% Eficacia	Tipo PAM
47	-	247	-
48	6,18	1467	2
49	7,58	1004	-
50	7,18	953	-
51	7,22	960	-
52	5,21	582	-
53	5,55	1615	-
54	6,19	1449	-
55	6,10	1158	-
56	6,63	1503	-
57	6,16	783	-
58	6,53	1292	-
59	5,79	938	-
60	-	495	-
61	6,01	1194	-
62	5,37	633	-
63	5,74	969	-
64	-	980	-
65	5,49	1357	-
66	5,92	1082	-



ES 2 549 917 T3

	a7-PAM-G_[33]_pCE50	a7-PAM-G_[33]_Curva_Ef_FI	PAM_tipo
<b>Co. N°</b>	<b>pCE50</b>	<b>% Eficacia</b>	<b>Tipo PAM</b>
67	5,27	959	-
68	6,04	1178	-
69	6,02	645	2
70	7,09	1642	-
71	6,16	1287	2
72	5,70	2118	-
73	6,14	1082	2
74	5,70	1885	-
75	5,99	819	2
76	6,26	611	2
77	6,97	809	-
78	5,93	919	2
79	5,78	1007	-
80	6,18	902	-
81	6,53	384	2
82	6,49	459	1
83	6,84	584	2
84	6,99	443	2
85	6,15	320	0
86	6,12	479	-

ES 2 549 917 T3

	a7-PAM-G_[33]_pCE50	a7-PAM-G_[33]_Curva_Ef_FI	PAM_tipo
Co. N°	pCE50	% Eficacia	Tipo PAM
87	6,09	646	2
88	6,25	736	2
89	6,20	528	2
90	6,31	491	2
91	6,39	445	-
92	6,18	523	-
93	6,32	477	-
94	6,32	420	-
95	5,68	299	-
96	6,17	420	-
97	5,52	424	-
98	5,39	1052	-
99	5,13	1485	-
100	5,74	1209	-
101	5,18	1821	-
102	6,46	982	-
103	5,89	1176	-
104	7,21	923	-
105	6,54	895	-
106	7,09	650	-

ES 2 549 917 T3

	a7-PAM-G_[33]_pCE50	a7-PAM-G_[33]_Curva_Ef_FI	PAM_tipo
Co. Nº	pCE50	% Eficacia	Tipo PAM
107	7,57	780	-
108	7,14	764	-
109	6,65	826	-
110	7,91	957	-
111	-	812	-
112	-	525	-
113	5,56	730	-
114	-	313	-
115	5,03	230	-
116	-	259	-
117	-	665	-
118	5,73	430	0
119	5,37	302	-
120	-	567	-
121	5,69	356	-
122	6,00	473	-
123	6,41	636	-
124	-	356	-
125	6,07	428	-
126	5,78	655	-

ES 2 549 917 T3

	a7-PAM-G_[33]_pCE50	a7-PAM-G_[33]_Curva_Ef_FI	PAM_tipo
Co. Nº	pCE50	% Eficacia	Tipo PAM
127	6,16	1761	-
128	7,29	2697	-
129	6,04	1031	-
130	6,51	2600	-
131	-	462	-
133	6,94	1097	-
134	5,62	464	0
135	6,27	2048	-
136	5,71	1715	-
138	5,33	837	-
139	6,21	699	-
140	5,92	451	-
141	6,16	764	-
142	-	669	-
143	6,05	2200	-
144	5,67	1702	2
145	6,83	2696	-
146	6,01	1227	-
147	6,04	1074	-
148	5,91	1417	0

ES 2 549 917 T3

	a7-PAM-G_[33]_pCE50	a7-PAM-G_[33]_Curva_Ef_FI	PAM_tipo
<b>Co. Nº</b>	<b>pCE50</b>	<b>% Eficacia</b>	<b>Tipo PAM</b>
149	5,79	1766	-
150	6,37	894	-
151	6,06	1083	-
152	5,16	2546	-
153	5,56	1243	-
154	6,06	791	1
155	7,12	1554	-
156	5,90	2327	0
157	6,65	1797	2
158	5,80	951	-
159	5,01	704	-
160	5,09	1324	-
161	5,29	509	-
162	6,09	842	-
163	-	142	-
164	6,78	1214	-
165	7,31	1598	-
166	6,28	1237	1
167	5,91	2062	-
168	7,16	924	1

ES 2 549 917 T3

	a7-PAM-G_[33]_pCE50	a7-PAM-G_[33]_Curva_Ef_FI	PAM_tipo
<b>Co. Nº</b>	<b>pCE50</b>	<b>% Eficacia</b>	<b>Tipo PAM</b>
169	-	671	-
170	5,51	499	-
171	5,79	669	-
172	5,58	292	-
173	6,11	425	-
174	6,27	956	-
175	6,28	1074	1
176	-	149	-
177	-	26	-
178	6,30	733	0
179	7,01	707	2
180	5,72	1017	-
181	5,72	991	-
182	5,84	702	-
183	5,56	1372	-
184	6,25	974	-
185	5,32	835	-
186	5,42	945	-
187	5,28	994	-
188	5,30	685	-

ES 2 549 917 T3

	a7-PAM-G_[33]_pCE50	a7-PAM-G_[33]_Curva_Ef_FI	PAM_tipo
<b>Co. Nº</b>	<b>pCE50</b>	<b>% Eficacia</b>	<b>Tipo PAM</b>
189	5,82	1086	-
190	7,15	1089	2
191	7,13	995	2
192	6,63	670	2
193	7,68	1178	4
194	7,26	1148	3
195	6,73	1643	0
196	7,25	819	2
197	6,44	1046	1
198	6,83	2165	1
199	6,66	1729	-
200	6,79	1098	1
201	6,61	930	1
202	7,67	735	2
203	8,14	1346	-
204	7,50	392	-
205	7,42	883	-
206	7,36	985	-
207	5,48	1085	1
208	6,22	898	2

	a7-PAM-G_[33]_pCE50	a7-PAM-G_[33]_Curva_Ef_FI	PAM_tipo
Co. Nº	pCE50	% Eficacia	Tipo PAM
209	5,50	705	0
210	5,40	632	-
211	5,31	246	-

#### Ejemplo D.3 Ensayo del potencial evocado auditivo en ratones DBA/2

El vehículo utilizado fue hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina (HP- $\beta$ -CD) al 20% en agua, acidificado ligeramente con unas pocas gotas de ácido tartárico. Tanto la disolución de fármaco como el vehículo se administraron s.c. en un volumen de 4 ml/kg.

- 5 Ratones DBA/2 machos (18 - 25 g) se obtuvieron de Harlan SD (Indianapolis, IN) y el grupo se alojó hasta el comienzo del experimento. Alimentos (Purina Rodent Chow) y agua estaban disponibles ad libitum, y la iluminación se cicló a intervalos de 12 horas (luces encendidas a las 6:00 am).
- 10 Los ratones fueron anestesiados con hidrato de cloral (400 mg/kg i.p.) y pirazol (400 mg/kg i.p.) para retardar el metabolismo del hidrato de cloral. La anestesia fue suplementada periódicamente para mantener el plano quirúrgico de anestesia (80 mg/kg i.p. de hidrato de cloral y pirazol según fuera necesario). El animal se colocó en un adaptador de ratón (Neuroprobe, Cabin John, MD) para un instrumento estereotáxico Kopf (Kopf Instruments, Tujunga, CA). Varillas huecas para los oídos, fijados a los auriculares en miniatura que estaban conectados a un amplificador de sonido (RadioShack), se colocaron junto a la externalización del canal auditivo. Debido a que los potenciales evocados auditivos son más consistentes a una temperatura estable de 36°C, la temperatura corporal se
- 15 mantuvo en este nivel con una almohadilla calefactora. Se hizo una incisión en el cuero cabelludo con el fin de limpiar la piel del cráneo y se abrió un agujero de trépano sobre la región CA3 del hipocampo [-1,8 mm antero-posterior al bregma, +2,70 mm medio-lateral a la línea media]. Un microelectrodo de alambre de acero inoxidable recubierto de teflón se insertó en la capa de células piramidales CA3 del hipocampo (1,65 - 1,70 mm por debajo de la superficie del cerebro dorsal). La localización del electrodo final fue identificada por la presencia de potenciales de acción complejos típicos de las neuronas piramidales del hipocampo. Después del proceso quirúrgico, un electrodo de referencia se colocó en la duramadre, anterior al bregma y contra-lateral al electrodo de registro. La actividad eléctrica se amplificó 1000 veces con un pasabanda de 1 a 500 Hz, y condujo a un convertidor analógico a digital (RC Electronics, Bakersfield, CA) para el promedio por ordenador. Tonos de 3000 Hz, duración de 10 ms y SPL (nivel de presión del sonido) de 72 dB se generaron como una onda sinusoidal y se presentan en parejas, con un intervalo de 500 ms intra-parejas y 10 s entre parejas. Aunque los ratones DBA/2 sufren pérdida de audición a medida que envejecen, estos tonos se encontraban dentro del intervalo audible de los ratones.

- La relación de la amplitud P20-N40 de la respuesta al segundo estímulo (ensayo) y el primer estímulo (acondicionamiento) proporciona una medida de la inhibición sensorial; la relación del ensayo a la amplitud de acondicionamiento (relación TC) es 0,5 o menor para la mayoría de las cepas de roedores y seres humanos normales. En la versión emparejada click del modelo AEP, las respuestas a 16 pares de tonos fueron promediadas a intervalos de 5 min. Cada una de las medias se filtró digitalmente con una pasabanda de entre 10 y 250 Hz. La negatividad máxima entre 20 y 60 ms después de los dos estímulos fue seleccionada como la onda N40 y fue medida con relación a la positividad anterior, la onda P20. La amplitud de la onda P20 a la onda N40 se determinó tanto para el acondicionamiento como para la respuesta al ensayo.
- 35 Cinco grabaciones (periodo de 5 min que contiene 16 pares de estímulos cada uno) se obtuvieron antes de la inyección del compuesto para establecer el rendimiento de procesamiento sensorial de línea de base. Cada uno de los ratones estaba no pretratado en el momento del experimento. Después de la administración del compuesto, se obtuvieron registros de 5 min durante un total de 95 minutos.

#### Análisis de los datos

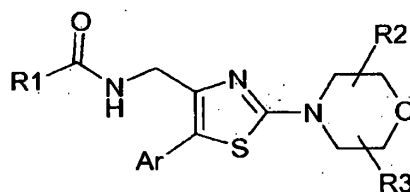
- 40 Todos los datos fueron analizados mediante un análisis multivariado de varianza con medidas repetidas. Cuando un nivel de significación de  $p < 0,05$  en comparación con las puntuaciones de referencia se mantuvo durante todo el análisis, se realizaron análisis LSD de Fisher a posteriori para determinar qué momentos eran significativos desde el valor basal promediado.
- La dosis más baja activa era:



Compuesto 18: 0,04 mg/kg s.c.  
Compuesto 1: 0,63 mg/kg s.c.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (I)



(I)

o un isómero estereoquímico del mismo, en donde

- 5 R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 1 grupo ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, sustituido con 1 grupo heteroarilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos metilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 1 grupo hidroxilo, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (alquiloxi C<sub>1-6</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, (haloalquiloxi C<sub>1-4</sub>)alquilo C<sub>1-6</sub>, tetrahidrofurilo, arilo, heteroarilo, pirrolidinilo, pirrolidinilo sustituido con 1 grupo alquilo C<sub>1-4</sub>,  
10 o tetrahidrofurilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de metilo y oxo;

arilo es 2,2-difluoro-1,3-benzodioxolilo; fenilo; o fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquiloxi C<sub>1-4</sub> y aminosulfonilo;

- heteroarilo es un radical heterocíclico aromático, monocíclico o bicíclico, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, opcionalmente sustituido con 1, 2 o en caso posible con 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1-4</sub>, alquiloxi C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y trifluorometilo;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1-4</sub> o trifluorometilo;  
o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se toman juntos para formar 1,2-etanodiilo o 1,3-propanodiilo;

Ar es



- 20 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1-4</sub>, trifluorometilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o alquiloxi C<sub>1-4</sub>,

o una sal por adición de ácidos del mismo, o un solvato del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

- 25 R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 3 sustituyentes fluoro, metilo sustituido con 1 grupo ciano, metilo sustituido con 3,5-dimetil-4-isoxazolilo, metilo sustituido con 3-metil-5-isoxazolilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, ciclopropilo sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos metilo, ciclopropilo sustituido con 1 grupo hidroxilo, (cicloalquil C<sub>3-6</sub>)alquilo C<sub>1-2</sub>, metoximetilo, metoxietilo, (2,2,2-trifluoroetoxi)metilo, tetrahidrofurilo, arilo, heteroarilo, pirrolidinilo sustituido con 1 grupo metilo, o tetrahidrofurilo sustituido con 3 sustituyentes seleccionados entre metilo y oxo;

arilo es 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-ilo; 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-ilo; fenilo; o fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, metilo, metoxi y aminosulfonilo;

- 30 heteroarilo es furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, piridiminilo, pirazinilo, piridazinilo, tienilo, 1,2,3-tiadiazolilo, tiazolilo o benzisoxazolilo, cada uno no sustituido o sustituido con 1, 2, o en caso posible 3 sustituyentes seleccionados entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc.-butilo, ciclopropilo, metoxi o trifluorometilo.

- 35 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R<sup>2</sup> es hidrógeno o metilo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R<sup>3</sup> es metilo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R<sup>4</sup> es H, metilo, trifluorometilo, ciclopropilo o metoxi.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R<sup>5</sup> es hidrógeno o metilo.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R<sup>1</sup> es metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, terc.-butilo, ciclopropilo, 1-metilciclopropilo, 2,2,3,3-tetrametilpropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, (ciclopropil)etilo, (ciclopropil)metilo, (ciclobutil)metilo;
- 5 Het es 3-metil-isoxazol-5-ilo, 3-metil-isoxazol-4-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 2-metil-5-trifluorometil-oxazol-4-ilo, 2-metil-oxazol-4-ilo.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son metilo y tienen la configuración *cis*.
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R<sup>5</sup> es metilo.
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es *N*-[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida (Compuesto 1); *N*-[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolocarboxamida (Compuesto 18);
- 15 *N*-[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-5-isoxazolocarboxamida (Compuesto 4); y *N*-[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-acetamida (Compuesto 60).
11. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
12. Un producto, que comprende
- 20 (a) un compuesto de fórmula (I) según se define en la reivindicación 1, y
- (b) un agonista del receptor nicotínico α7, seleccionado de éster 4-bromofenílico del ácido 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxílico, monohidrocloruro (SSR180711A);
- 25 (-)-espiro[1-azabicyclo[2.2.2]octano-3,5'-oxazolidina]-2'-ona;
- (+)-*N*-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il)benzo[b]furan-2-carboxamida;
- dihidrocloruro de 3-[(2,4-dimetoxi)encilideno]-anabaseina (GTS-21);
- 30 hidrocloruro de [*N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-clorobenzamida] PNU-282987; nicotina; vareniclina; A-582941; AR-R17779; TC-1698; PHA-709829; tropisetron; WAY-317538; MEM3454; EVP-6124; TC-5619; MEM-63908; y AZD-0328, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial para prevenir o tratar trastornos psicóticos, trastornos de deterioro intelectual, o enfermedades inflamatorias.
13. Un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso como una medicina.
14. Un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, la demencia del cuerpo de Lewy, hiperactividad o trastorno por déficit de atención,
- 35 ansiedad, esquizofrenia, manía, trastorno bipolar, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, traumatismo cerebral, descompensación horaria, adicción a la nicotina y dolor; endotoxemia, choque endotóxico, sepsis, artritis reumatoide, asma, esclerosis múltiple, psoriasis, urticaria, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad biliar inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, íleo post-operatorio, pancreatitis, insuficiencia cardíaca, lesión pulmonar aguda, rechazo de aloinjertos; cognición en la esquizofrenia, cognición en la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve o artritis.
- 40 15. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica según se define en la reivindicación 11, que comprende la etapa de mezclar íntimamente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.