

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 558 054**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4245 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2007 E 10163998 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2015 EP 2226074**

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

30 Prioridad:

12.12.2006 US 874609 P

12.04.2007 US 999761 P

10.12.2007 US 953625

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

01.02.2016

73 Titular/es:

ABBVIE INC. (100.0%)
1 North Waukegan Road
North Chicago, IL 60064, US

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 558 054 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

Composiciones farmacéuticas y sus métodos de uso

5 Campo técnico

[0001]La invención se refiere a una composición que comprende un ligando de receptor nicotínico neuronal y un modulador alostérico $\alpha 4\beta 2$, y al uso de la misma.

10 Descripción de la tecnología relacionada

[0002]Los receptores nicotínicos neuronales, especialmente los receptores de acetilcolina nicotínicos neuronales $\alpha 4\beta 2$ (nAChR) han sido elegidos como diana para el dolor y diversas enfermedades del sistema nervioso central. Se encontró que la modificación genética con antisentido para reducir expresión de la subunidad $\alpha 4$ disminuía el efecto analgésico de los agonistas (Bitner RS, Nikkel AL, Curzon P, Donnelly-Roberts DL, Puttfarcken PS, Namovic M, Jacobs IC, Meyer MD, y Decker MW (2000) Brain Res. 871:66-74). Asimismo se observaron respuestas antinociceptivas reducidas a la nicotina en los animales con el gen $\alpha 4$ desactivado (Marubio LM, Arroyo-Jiménez MD, Cordero-Erausquin M, Lena C, Le Novere N, d'Exaerde AD, Huchet M, Damaj MI y Changeux JP (1999) Nature 398:805-810). Tanto los nAChRs $\alpha 4$ como los $\beta 2$ son responsables de la mediación de la analgesia nicotínica en las respuestas supraespinales y los sitios espinales (Decker, MW, Rueter, LE y Bitner, RS (2004) Nicotinic acetylcholine receptor agonists: a potential new class of analgesics, Curr Top Med Chem., 4:369-384). Los efectos antinociceptivos a través de los AChR $\alpha 4\beta 2$ se atribuyen generalmente a la estimulación de la transmisión monoaminérgica en el tronco encefálico, en particular en el rafe (Cucchiari G, Chajale N, y Commones KG (2005) J Pharmacol Exp Ther. 313: 389-394). Sin embargo, la estimulación GABAérgica con $\alpha 4\beta 2$ y la transmisión inhibitoria glicinérgica en la médula espinal también pueden contribuir (Rashid MH, Furue H, Yoshimura M y Ueda H (2006) Pain 125:125-135).

[0003]Los nAChR $\alpha 3^*$ centrales pueden contribuir a la analgesia nicotínica (Khan IM, Wennerholm M, Singletary E, Polston K, Zhang L, Deerinck T, Yaksh TL, y Taylor P (2004) J Neurocytol. 33:543-556), pero los ligandos de $\alpha 4\beta 2$ tienen poco interés debido a los probables efectos secundarios autónomos. De hecho, el objetivo ha sido evitar el receptor nicotínico neuronal (NNR) $\alpha 3^*$, ya que la propensión emética limitante de la dosis de los compuestos no selectivos se ha atribuido a la activación de los nAChR que contienen $\alpha 3$. Los nAChR $\alpha 3^*$ se expresan en el sistema nervioso entérico, así como en otros componentes de los sistemas nerviosos central y periférico. Se cree que el área postrema y el núcleo del tracto solitario son los núcleos del tronco encefálico que participan en las náuseas y los vómitos. Los nAChR $\alpha 3^*$ del núcleo motor dorsal del vago y del núcleo del tracto solitario han sido implicados en las respuestas gástricas y de presión arterial a la nicotina inyectada localmente (Ferreira M, Singh A, Dretchen KL, Kellar KJ y Gillis RA (2000) J. Pharmacol. Exp. Ther. 294:230-238).

[0004]Los compuestos con diferentes grados de selectividad para los nAChR $\alpha 4\beta 2$ sobre otros subtipos nicotínicos (que contienen $\alpha 3$, $\alpha 7$, $\alpha 1$) se han descubierto en los últimos años. Por ejemplo, ABT-594 (denominado Compuesto A en esta solicitud) fue eficaz a través de numerosos modelos de roedores de nocicepción aguda incluyendo dolor térmico, quimiogénico, neuropático y visceral (Decker MW, Meyer MD, y Sullivan JP (2001) Expert Opinion on Investigational Drugs 10: 1819-1830). Los datos disponibles sugieren que los ligandos con selectividad para los nAChR $\alpha 4\beta 2$ que tienen una eficacia por encima de $\alpha 4\beta 2$ se prefieren para perfiles de eventos poco adversos. En teoría, el índice terapéutico se podría ampliar mediante (a) la reducción de la actividad $\alpha 4\beta 2$ o (b) el aumento de la eficacia $\alpha 4\beta 2$ sin un aumento de la actividad $\alpha 4\beta 2$. Esto último se puede lograr por medio de un modulador alostérico positivo selectivo de $\alpha 4\beta 2$ (PAM) ya sea solo o combinado con un agonista de $\alpha 4\beta 2$ exógeno. Los moduladores alostéricos positivos pueden potenciar los efectos mejorando de la eficacia y/o la potencia de los agonistas. Por consiguiente, un modulador alostérico positivo selectivo de $\alpha 4\beta 2$ puede mejorar selectivamente los efectos en los nAChR $\alpha 4\beta 2$ preferidos sobre otros subtipos de nAChR.

[0005]Los moduladores alostéricos positivos conocidos inicialmente de los nAChR $\alpha 4\beta 2$ eran no selectivos y no muy potentes. Por ejemplo, se ha informado de que nefiracetam potencia las respuestas nAChR $\alpha 4\beta 2$ (Narahashi T, Moriguchi S, Zhao X, Marszalec W, y Yeh JZ (2004) Biol. Pharm. Bull. 27:1701-1706.). Más recientemente, se ha descrito el subtipo selectivo PAM. Los compuestos similares a 3-(3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzotrilo y otros han sido descritos con efectos PAM $\alpha 4\beta 2$ fuertes con poca actividad moduladora en otros subtipos tales como $\alpha 3\beta 4$ (p. ej., véase el documento WO 2006/114400, publicado el 2 Noviembre de 2006).

[0006] El documento US 2004/0152724 describe el uso de compuestos activos en uno o más de los subtipos de receptores nicotínicos neuronales incluyendo $\alpha 4\beta 2$ combinados con un opioide tal como la morfina, un antidepresivo o un anticonvulsivo tal como la gabapentina o pregabalina en el tratamiento del dolor. En el documento WO 00/07600 se describen composiciones que comprenden un agonista selectivo nicotínico para el subtipo de receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 4\beta 2$ y un inhibidor de acetilcolinasa y se describe su uso en el tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central.

5 **[0007]**El dolor es una necesidad médica insatisfecha y los métodos y posibilidades de tratamiento de tales indicios no son suficientes. Aunque se están haciendo esfuerzos continuos para tratar el dolor utilizando agonistas de nAChR, la eficacia adecuada en el dolor puede estar limitada por la gama de efectos secundarios asociados con su uso, aunque en diferentes grados. En vista de la importancia del dolor crónico y de las limitaciones en su tratamiento, sería beneficioso identificar nuevos métodos de tratamiento de tales trastornos, en particular de una manera que reduzca los efectos ganglionares adversos tales como en los sistemas gastrointestinales (p. ej., emesis). Sería particularmente beneficioso identificar los compuestos y las composiciones que ofrecen la oportunidad de ampliar la ventana terapéutica de los agonistas nicotínicos (nAChR) en el dolor. También es deseable un aumento de la eficacia con ligandos de nAChR para el tratamiento de otras enfermedades del sistema nervioso central tales como los déficits cognitivos y de atención.

Compendio de la invención

15 **[0008]**El alcance de la invención se define por medio de las reivindicaciones adjuntas. De este modo, la presente invención proporciona una composición que comprende:

1. (i) un ligando del receptor nicotínico de acetilcolina, en donde el ligando del receptor nicotínico de acetilcolina altera la actividad del receptor, y en donde el ligando del receptor nicotínico de acetilcolina es un compuesto éter heterocíclico de 3-piridoxilalquilo; y
2. (ii) un modulador alostérico positivo de subtipo $\alpha 4\beta 2$ del receptor nicotínico de acetilcolina mezclado con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde el modulador potencia la actividad del receptor,

en donde el modulador alostérico positivo de subtipo $\alpha 4\beta 2$ nicotínico se selecciona del grupo que consiste en:

- 3,5-difenilisoxazol;
- 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo;
- 25 3,5-di(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 3-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzonitrilo;
- 3-(5-(6-fluoropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzonitrilo;
- 5-(5-bromopiridin-3-il)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 3-(piridin-3-il)-5-(3-(trifluorometilsulfonyl)fenil)-1,2,4-oxadiazol;
- 30 3-(3-(6-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo;
- 5-(5-(pirrol-1-il)piridin-3-il)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-ol;
- 5-(3,4-difluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 5-(2,3-difluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 35 5-(pirazin-2-il)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 5-(3,5-difluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 5-(2,3,5-trifluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 5-(2,4,5-trifluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 5-(2,5-difluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 40 5-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 5-(5-metilpirazin-2-il)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 4-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo;
- 2,3,6-trifluoro-5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol;
- 2-fluoro-5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol;
- 45 2-fluoro-4-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol;
- 5-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 5-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 2-nitro-5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol;
- 5-(2,3,6-trifluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 50 2,2,2-trifluoro-1-(4-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)etanona;
- 5-(3-fluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 5-(4-fluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 5-(2-fluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 3-fluoro-5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo;
- 55 3-(2,3-difluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 3-(3,4-difluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 5-(2,6-difluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
- 5-(2,4-difluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 60 5-(2,3,4-trifluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 5-(3,4,5-trifluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 5-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 5-(3-nitrofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 5-(3-(metilsulfonyl)fenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;

3-(2-cloropiridin-4-il)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzamida;
 4-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2(1H)-ona;
 3-(3-piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoato de terc-butilo;
 5 2-amino-5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol;
 N,N-dimetil-4-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;
 ácido 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico;
 5-(3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 N,N-dietil-3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
 10 2-fluoro-5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo;
 3-(3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 3-(6-cloropiridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 5-(6-cloropiridin-3-il)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 15 5-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2(1H)-ona;
 5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2(1H)-ona;
 N-metil-3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)anilina;
 (3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)metanamina;
 20 5-(2-cloropiridin-4-il)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 4-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2(1H)-ona;
 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzilcarbamato de terc-butilo;
 5-(3-bromofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 1-(3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)pirrolidin-2-ona;
 25 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenilcarbamato de terc-butilo;
 N,N-dimetil-1-(3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)metanamina;
 5-(3-(piperazin-1-il)fenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 1-(3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)etanona;
 3-(6-cloropiridin-3-il)-5-(2,3-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol;
 30 3-(6-cloropiridin-3-il)-5-(3,4-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol;
 3-(piridin-3-il)-5-(3-(pirrolidin-2-il)fenil)-1,2,4-oxadiazol;
 5-(3-(1H-pirazol-3-il)fenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 1-(3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)etanol;
 3-(3-(6-cloropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo;
 35 3-(4-fluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 3-(5-(6-cloropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzonitrilo;
 3-(5-(2-fluoropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzonitrilo;
 3-fluoro-5-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzonitrilo;
 2,5-di(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(5-bromopiridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 40 2-(piridin-3-il)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(piridin-3-il)-5-o-tolil-1,3,4-oxadiazol;
 2-(piridin-3-il)-5-m-tolil-1,3,4-oxadiazol;
 2-(piridin-3-il)-5-p-tolil-1,3,4-oxadiazol;
 2-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenol;
 45 3-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenol;
 4-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenol;
 2-(3-metoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(4-metoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-fluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 50 2-(3-fluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(4-fluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-clorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3-clorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(4-clorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 55 2-(2-bromofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3-bromofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(4-bromofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 3-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzonitrilo;
 4-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzonitrilo;
 60 N, N-dimetil-3-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)anilina;
 N, N-dimetil-4-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)anilina;
 2-(piridin-3-il)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(piridin-3-il)-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(4-fenoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;

2-(4-(benciloxi)fenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3,4-dimetilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3,5-dimetilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,5-dimetilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 5 2-(2,4-dimetilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3,4-dimetilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,3-dimetoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,4-dimetoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 10 2-(2,5-dimetoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,4-dimetoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3,5-dimetoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(piridin-3-il)-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,3,4-oxadiazol;
 15 2-(3,4-diclorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,4-diclorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,5-diclorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3,4-diclorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 5-metil-2-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenol;
 5-metil-5-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenol;
 20 2-(3-fluoro-2-metilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3-fluoro-4-metilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,3-difluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,4-difluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 25 2-(2,5-difluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3,5-difluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 1-(4-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)etanona;
 2-(4-isopropilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3-metoxi-4-metilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 30 2-(4-etoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(4-(metiltio)fenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(naftalen-1-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(naftalen-2-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 35 4-cloro-2-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenol;
 2-(4-terc-butil-fenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 N-(4-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)acetamida;
 2-(4-propoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(4-isopropoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 40 2-(5-cloro-2-metoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(4-fluoronaftalen-1-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 N,N-dietil-4-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)anilina;
 2-(4-butoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-metoxi-4-(metiltio)fenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 45 2-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-cloro-5-(metiltio)fenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-fenetilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 50 2-(2-bromo-5-metoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(5-bromo-2-clorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-yodofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3-yodofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(4-yodofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 55 2-(piridin-3-il)-5-(pirimidin-5-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(5-metilpirazin-2-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-(etiltilio)piridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 60 2-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-(metiltio)piridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 5-cloro-3-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-ol;
 2-(2,6-dicloro-5-fluoropiridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol,
 2-(2,5-dicloropiridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;

2-(6-cloropiridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,6-dicloropiridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-cloropiridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(piridin-3-il)-5-(quinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol; y
 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0009]En una realización, el ligando del receptor nicotínico de acetilcolina es un ligando para el subtipo $\alpha 4\beta 2$ de receptor nicotínico de acetilcolina que muestra un valor de K_i medido por medio del análisis de unión a $[3H]$ -citisina (K_i Cyt) de aproximadamente 0,001 nanomolar a aproximadamente 100 micromolar. En otra realización, el ligando del receptor nicotínico de acetilcolina es un agonista del subtipo $\alpha 4\beta 2$ del receptor nicotínico de acetilcolina o un agonista parcial. La presente invención también incluye el uso de la composición anterior en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención del dolor neuropático.

[0010]Esta invención proporciona las composiciones anteriores que son útiles para el tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con el receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR) con una mayor eficacia y menos efectos secundarios que los agentes nicotínicos solos. En parte, la invención se refiere a la composición anterior en donde la eficacia de un agente nicotínico (nAChR) se ve reforzada por la dosificación simultánea de un ligando nicotínico con un modulador alostérico positivo (PAM) de nAChR subtipo $\alpha 4\beta 2$. La invención se refiere a las composiciones anteriores para el tratamiento de individuos con enfermedades o trastornos mediados por nAChR, y en particular para el dolor o para trastornos del SNC, lo que implica una combinación de un ligando nicotínico con un modulador alostérico positivo $\alpha 4\beta 2$. La invención proporciona una combinación sinérgica de un agonista nicotínico o un agonista parcial con un modulador alostérico positivo de $\alpha 4\beta 2$ como se define anteriormente. Las composiciones de la invención son útiles para el tratamiento o la prevención de enfermedades y trastornos mediados por nAChR, particularmente el dolor y los trastornos del sistema nervioso central, en mamíferos, y en particular en los seres humanos. Semejante combinación mejora la eficacia de ligando $\alpha 4\beta 2$ y puede proporcionar una alternativa beneficiosa a los tratamientos actuales.

[0011]En una realización, la invención se refiere a la composición anterior que comprende (i) un ligando de receptor nicotínico de acetilcolina; y (ii) un modulador alostérico positivo del subtipo $\alpha 4\beta 2$ del receptor nicotínico de acetilcolina, en una mezcla con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. El ligando del receptor nicotínico de acetilcolina preferido es un ligando para el subtipo $\alpha 4\beta 2$ de receptor nicotínico de acetilcolina. La invención es sumamente beneficiosa cuando las cantidades de (i) y (ii) juntos son eficaces en el tratamiento de estados de enfermedad mediados por nAChR, por ejemplo del dolor. También se pueden beneficiar otras enfermedades del sistema nervioso central, donde están involucrados los nAChR $\alpha 4\beta 2$, tales como los trastornos cognitivos y de atención.

[0012]En otra realización, la composición de la invención es útil en un método para tratar o prevenir el dolor, incluyendo el dolor neuropático, y los trastornos cognitivos en un paciente, en donde el método comprende: (i) administrar una cantidad del ligando del receptor nicotínico de acetilcolina al paciente; y (ii) administrar una cantidad del modulador alostérico del subtipo $\alpha 4\beta 2$ del receptor nicotínico de acetilcolina al paciente; en donde las cantidades de (i) y (ii) juntas son más eficaces en el tratamiento del dolor o de los trastornos cognitivos. El ligando del receptor nicotínico de acetilcolina preferido es un ligando para el subtipo $\alpha 4\beta 2$ del receptor nicotínico neuronal.

[0013]Las realizaciones de la invención, la forma de prepararlos y cómo usarlos se describen más adelante.

Breve descripción de los dibujos

[0014]En la siguiente descripción de los dibujos, solamente los compuestos A y C son compuestos éter heterocíclico de 3- piridoxilalquilo de acuerdo con las composiciones de la invención.

[0015]Las Figuras 1A y 1 B muestran respuestas de un ligando para el receptor nicotínico de acetilcolina representativo, 5-[(2R)azetidín-2-ilmetoxi]-2-cloropiridina (Compuesto A) en ausencia y en presencia de un modulador alostérico positivo del subtipo $\alpha 4\beta 2$ del receptor nicotínico de acetilcolina, 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo (PAM, Compuesto 1), en los subtipos $\alpha 4\beta 2$ o $\alpha 3\beta 4$ de receptores nicotínicos de acetilcolina humanos expresados en células HEK-293. Los datos demuestran un desplazamiento hacia la izquierda en la potencia (valor de CE_{50}) en los nAChR $\alpha 4\beta 2$, pero no en los $\alpha 3\beta 4$.

[0016]Las Figuras 2A y 2B representan las respuestas de otro ligando para el receptor nicotínico de acetilcolina representativo, (3R)-1-piridin-3-ilpirrolidin-3-amina (Compuesto B), en ausencia y en presencia de un modulador alostérico positivo para $\alpha 4\beta 2$, 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo (PAM, Compuesto 1), en los subtipos $\alpha 4\beta 2$ $\alpha 3\beta 4$ de receptores nicotínicos humanos expresados en células HEK-293. Una vez más, los datos demuestran un desplazamiento hacia la izquierda en la potencia (valor de CE_{50}) del agonista de nAChR en los nAChR $\alpha 4\beta 2$, pero no en los $\alpha 3\beta 4$.

[0017]La Figura 3A y 3B representan gráficamente el efecto del modulador alostérico positivo de $\alpha 4\beta 2$ en la mejora del efecto de un agonista parcial de nAChR, tal como 2-metil-3-(2-(S)-pirrolidinilmetoxi)piridina (Compuesto C, también conocido como ABT-089; Reuter, L.E., Anderson, D.J., Briggs, C.A., Donnelly-Roberts et al., CNS Drug Rev., 10 (2), 167-182, 2004). El Compuesto C por sí solo no provoca una respuesta de calcio, pero cuando se aplica simultáneamente con el PAM, 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo (Compuesto 1), provocó respuestas marcadas a los nAChR $\alpha 4\beta 2$ (Figura 3A), pero no a los nAChR $\alpha 3\beta 4$ (Figura 3B). El Compuesto C es un representante de otros agonistas parciales nicotínicos.

[0018]La Figura 4A y 4B representa gráficamente el efecto de un modulador alostérico positivo de $\alpha 4\beta 2$ en la mejora del efecto de otro agonista parcial de nAChR (1S,5S)-3-(3,6-diaza-biciclo[3.2.0]hept-3-il)quinolina (Compuesto D; $\alpha 4\beta 2$ [^3H]citisina $K_i = 6$ nM)). El Compuesto D solo no provoca una respuesta, pero cuando se aplica simultáneamente con el PAM, 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo (Compuesto 1), provocó respuestas marcadas en los nAChR $\alpha 4\beta 2$ (Figura 4A), pero no en los nAChR $\alpha 3\beta 4$ (Figura 4B). El Compuesto D es un representante de otros agonistas parciales nicotínicos.

[0019]La Figura 5 muestra la correlación de las potencias para la activación de los nAChR $\alpha 4\beta 2$ por varios de los ligandos para los receptores nicotínicos de acetilcolina en presencia y en ausencia de un PAM $\alpha 4\beta 2$, 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo (Compuesto 1). En general, se encuentra que estos ligandos nicotínicos son más potentes en la activación de los nAChR $\alpha 4\beta 2$ en presencia de PAM $\alpha 4\beta 2$ (Compuesto 1).

[0020]La Figura 6A representa gráficamente el efecto de un PAM $\alpha 4\beta 2$, 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo (Compuesto 1), en la mejora de la eficacia por 5-[(2R)-azetidín-2-ilmetoxi]-2-cloropiridina (Compuesto A) en la reversión del dolor neuropático.

[0021]La Figura 6B representa gráficamente el efecto dependiente de la dosis de un PAM $\alpha 4\beta 2$, 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo (Compuesto 1), en la mejora de la eficacia contra el dolor neuropático de 5-[(2R)-azetidín-2-ilmetoxi]-2-cloropiridina (Compuesto A). Una dosis ineficaz de Compuesto A (1 nmol/kg) muestra efecto cuando se combina con diversas dosis de PAM $\alpha 4\beta 2$ (Compuesto 1).

[0022]La Figura 7A muestra efectos dependientes de la dosis en el dolor neuropático de 5-[(2R)-azetidín-2-ilmetoxi]-2-cloropiridina (Compuesto A) solo, PAM $\alpha 4\beta 2$, 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo (Compuesto 1), solo y combinado con el Compuesto 1 (3,5 $\mu\text{moles/kg}$) con diversas dosis de Compuesto A. Un PAM $\alpha 4\beta 2$ (Compuesto 1) por sí solo es ineficaz. Sin embargo, en presencia del Compuesto 1, la curva de respuesta a la dosis del Compuesto A en el modelo de Chung de dolor neuropático se desplaza hacia la izquierda.

[0023]La Figura 7B muestra los efectos sobre la emesis en hurones. Se muestran los efectos de 5-[(2R)-azetidín-2-ilmetoxi]-2-cloropiridina (Compuesto A) solo, PAM $\alpha 4\beta 2$, 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo (Compuesto 1), solo y combinado con el Compuesto 1 (3,5 $\mu\text{moles/kg}$) con diversas dosis de Compuesto A. Un PAM $\alpha 4\beta 2$ (Compuesto 1) por sí solo no causa emesis, y no desplaza la curva de respuesta a la dosis del compuesto A en el modelo de emesis de hurón.

[0024]La Figura 8A y 8B muestran el análisis del nivel en plasma en modelos de dolor neuropático y emesis. La eficacia del Compuesto A se desplaza a la izquierda como se muestra en la Figura 8A, pero la ausencia de desplazamiento en los efectos sobre la emesis se muestran en la Figura 8B. La eficacia máxima de Compuesto A se puede conseguir en el dolor neuropático sin incidencia de emesis, en presencia de PAM $\alpha 4\beta 2$, 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo (Compuesto 1). Los datos demuestran que la ventana terapéutica de los agonistas de nAChR $\alpha 4\beta 2$ es más amplia en presencia de PAM $\alpha 4\beta 2$.

[0025]La Figura 9 muestra la eficacia de un agonista parcial, Compuesto D, en presencia y ausencia de PAM $\alpha 4\beta 2$, 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo (Compuesto 1). En el ejemplo ilustrado, el Compuesto D cuando se administra solo es ineficaz en el alivio del dolor. Cuando se dosifica simultáneamente con PAM $\alpha 4\beta 2$ (Compuesto 1), el Compuesto D demuestra efecto, y los datos demuestran que el Compuesto D proporciona un alivio significativo del dolor neuropático en ratas.

[0026]La Figura 10 es una representación gráfica de la unión específica a los sitios receptores en las membranas cerebrales humanas (fmole por mg de proteína) como una función de la concentración de un radioligando [^3H]-3-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzonitrilo ([^3H]-POB, nM).

Descripción detallada de la invención

[0027]Típicamente, se puede reconocer que se utiliza un asterisco para indicar que la composición exacta de la subunidad de un receptor es incierta, por ejemplo $\alpha 4\beta 2^*$ indica un receptor que contiene las proteínas con las subunidades $\alpha 4$ y $\beta 2$ combinadas con otras subunidades.

[0028] Se ha encontrado que la eficacia de ligandos de receptores nicotínicos sorprendentemente se puede mejorar mediante la combinación de un ligando para el receptor nicotínico de acetilcolina, en particular un ligando del receptor $\alpha 4\beta 2$ (agonista, agonista parcial), con un modulador alostérico positivo selectivo del subtipo $\alpha 4\beta 2$ del receptor nicotínico de acetilcolina (PAM). Tales combinaciones son altamente eficientes para la mejora de la eficacia de ligando de $\alpha 4\beta 2$ para el tratamiento del dolor y otras indicaciones de enfermedades tales como déficits cognitivos en comparación con la administración de un ligando del receptor $\alpha 4\beta 2$ solo.

Ligando para el receptor nicotínico de acetilcolina de subtipo $\alpha 4\beta 2$

[0029] Los ligandos para el receptor nicotínicos de acetilcolina de subtipo $\alpha 4\beta 2$ modulan la función mediante la alteración de la actividad del receptor. Los compuestos adecuados también pueden ser agonistas parciales que bloquean parcialmente o activan parcialmente el receptor $\alpha 4\beta 2$ o agonistas que activan el receptor. Los ligandos para el receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 4\beta 2$ adecuados para la invención pueden incluir agonistas totales o agonistas parciales. Los compuestos que modulan la actividad del receptor nicotínico de acetilcolina de subtipo $\alpha 4\beta 2$ son adecuados para la invención independientemente de la manera en la que interactúan con el receptor.

[0030] Una manera de caracterizar los ligandos para el receptor $\alpha 4\beta 2$ es mediante un análisis de unión. Los valores de unión a [3 H]-Citisina ("K_i Cyt") de los compuestos utilizados en la invención oscilan de aproximadamente 0,001 nanomolar a más de 100 micromolar. Los compuestos preferidos para la composición demuestran valores de unión de aproximadamente 0,001 nanomolar a 10 micromolar. Se ha informado sobre análisis de unión a [3 H]-citisina; sin embargo, los detalles adicionales para llevar a cabo los análisis se pueden obtener en la Publicación Internacional Núm. WO 99/32480; las Patentes de los Estados Unidos Núms. 5.948.793 y 5.914.328; el documento WO 2004/018607; la Patente de los Estados Unidos Núm. 6.809.105; el documento WO 00/71534; y la Patente de los Estados Unidos Núm. 6.833.370.

[0031] Los ligandos para el receptor $\alpha 4\beta 2$ adecuados para la invención son compuestos éter heterocíclico de 3-piridoxilalquilo, por ejemplo como se describe en la Publicación Internacional Núm. WO 96/040682, publicada el 19 de Diciembre de 1996. Se ha informado sobre una descripción adicional y sobre los métodos para preparar los compuestos en las publicaciones de patentes internacionales citadas.

[0032] Los ejemplos específicos de los compuestos contemplados para los ligandos del receptor $\alpha 4\beta 2$ incluyen 5-[(2R)-azetidín-2-ilmetoxi]-2-cloropiridina; y 2-metil-3-(2-(S)-pirrolidinilmetoxi)piridina; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Modulador alostérico positivo para el receptor nicotínico de acetilcolina de subtipo $\alpha 4\beta 2$

[0033] Los moduladores alostéricos positivos son compuestos que potencian las respuestas del receptor a acetilcolina sin desencadenar la activación del receptor o la desensibilización, o cualquiera, del receptor.

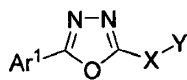
[0034] Una forma para caracterizar la actividad moduladora alostérica positiva de $\alpha 4\beta 2$ es mediante la caracterización en células HEK humanas que expresan el receptor nicotínico de acetilcolina de subtipo $\alpha 4\beta 2$ humano, en particular mediante el uso de la tecnología de Lector de Placa de Imagen Fluorescente. Se ha informado sobre semejante análisis y los detalles adicionales para llevar a cabo los análisis se pueden obtener en la Publicación Internacional Núm. WO 2006/114400, publicada el 2 de Noviembre de 2006. Otro método para identificar y caracterizar la actividad moduladora alostérica es mediante la expresión de las subunidades $\alpha 4\beta 2$ en ovocitos o líneas celulares de *Xenopus*, y mediante la medición de los efectos sobre las respuestas actuales provocadas por el ligando como se ha descrito previamente (Curtis L, Buisson B, Bertrand S y Bertrand, D., 2002; Molecular Pharmacology, 61: 127-135).

[0035] Las hormonas esteroides representan una familia de moléculas con diferentes efectos moduladores sobre los nAChR, así como otros miembros de la superfamilia LGIC. Por ejemplo, se ha informado sobre la modulación alostérica positiva de los nAChR $\alpha 4\beta 2$ humanos expresada ya sea en ovocitos de *Xenopus* ya sea en células de riñón embrionario humano con 17 β -estradiol (Curtis L, Buisson B, Bertrand S. y Bertrand D, 2002; Molecular Pharmacology, 61: 127-135). Los ejemplos de los compuestos referidos como moduladores alostéricos positivos selectivos de $\alpha 4\beta 2$ son los derivados de oxadiazol, por ejemplo como se describe en el documento WO 2006/114400.

[0036] Otro modulador alostérico positivo de $\alpha 4\beta 2$ referido es el 3,5-difenilisoaxazol, que está comercialmente disponible de Sigma Aldrich, St. Louis, Missouri, USA.

[0037] Otros ejemplos referidos de moduladores alostéricos positivos de $\alpha 4\beta 2$ incluyen derivados de oxadiazol que pueden incluir derivados de 1,2,4-oxadiazol y derivados de 1,3,4-oxadiazol. Los ejemplos de los derivados de 1,3,4-oxadiazol se describen en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos co-pendiente Núm. 61/000,295, presentada

el 12 de Abril de 2007, en donde se describen los métodos de preparación. Los métodos de preparación se describen también en la presente memoria. Tales compuestos tienen la fórmula (I):



(I)

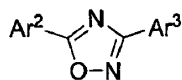
5
o son sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde
X es un enlace, O, NR¹, S, o alquileo C₁-C₃;
Y representa un grupo arilo monocíclico, cicloalquilo, heterociclo, o heteroarilo;
Ar¹ representa un grupo arilo monocíclico o heteroarilo; y
10 R¹ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo o arilalquilo.
X se selecciona entre un enlace, O, NR¹, S, o alquileo C₁-C₃, en donde R¹ se selecciona entre hidrógeno, alquilo, haloalquilo, y arilalquilo. Preferiblemente, X es un enlace. Preferiblemente, R¹ es hidrógeno o alquilo.
Y representa un grupo arilo monocíclico, cicloalquilo, heterociclo o heteroarilo, que puede estar sustituido o no sustituido con sustituyentes. Los ejemplos de los grupos heterocíclicos adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, pirrolidina, piperidina, y similares. Los ejemplos de los grupos heteroarilo adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, tienilo, furanilo, piridinilo, pirazinilo, y similares. Un grupo arilo monocíclico preferido es fenilo sustituido o no sustituido. Los sustituyentes adecuados para el grupo arilo monocíclico, heterociclo, o heteroarilo son, por ejemplo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, nitro, y ciano.
15 Ar₁ representa un grupo arilo monocíclico, tal como fenilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo. Los ejemplos de los grupos heteroarilo adecuados incluyen, pero no se limitan, tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, y piridinilo, cada uno de los cuales puede estar no sustituido o sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, nitro, ciano, y amino.

25 **[0038]** Los derivados de 2,5-disustituido-1,3,4-oxadiazol pueden tener la fórmula (I) en donde X es un enlace; Y es arilo, cicloalquilo, heterociclo, o heteroarilo; y Ar¹ es arilo monocíclico o heteroarilo.

[0039] Los derivados de 2,5-disustituido-1,3,4-oxadiazol pueden tener la fórmula (I) en donde X es un enlace; Y es cicloalquilo monocíclico, fenilo, tienilo, furilo, piridinilo, pirazinilo, pirrolidinilo, o piperidinilo opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, nitro y ciano; y Ar¹ es fenilo, tienilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, o piridinilo opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquiltio, arilalquilo, ariloxi, arilalquilo, halógeno, haloalquilo; hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, nitro, ciano, y NZ¹Z², en donde Z¹ y Z² son hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, arilo, arilalquilo, y formilo.
30
35

[0040] Los derivados de 2,5-disustituido-1,3,4-oxadiazol pueden tener la fórmula (I) en donde X es un enlace; Y es piridilo; y Ar¹ es fenilo, pirimidinilo, pirazinilo, o piridinilo opcionalmente sustituidos con uno o más de los sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, nitro, ciano, y NZ¹Z², en donde Z¹ y Z² son hidrógeno, alquilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, arilo, arilalquilo, y formilo.
40

[0041] Otros ejemplos referidos de moduladores alostéricos positivos de α4β2 son los derivados de oxadiazol, por ejemplo como se describe en el documento WO 2006/114400, publicado el 2 de Noviembre de 2006. Otros ejemplos de compuestos de oxadiazol que son referidos como moduladores alostéricos positivos de α4β2 también se proporcionan en el documento WO 02/100826, publicado el 19 de Diciembre de 2002. Sin embargo, otros ejemplos adecuados de moduladores alostéricos positivos de α4β2 incluyen los compuestos de la fórmula (II), cuyos métodos de preparación se dan a conocer en la presente memoria. Los compuestos de fórmula (II) son:
45



(II)

50 o son sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde
Ar² es arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico, en donde el arilo o heteroarilo están sustituidos o no sustituidos, y, cuando están sustituidos, el arilo o heteroarilo están sustituidos con 1, 2, 3, ó 4 sustituyentes seleccionados entre halo, haloalquilo C₁-C₆, arilo C₅-C₁₀, cicloalquilo C₄-C₇, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, heteroarilo C₅-C₁₀, heterociclo C₄-C₁₀, alquilo C₁-C₆, -(alquil C₁-C₆)NHC(O)O-(alquil C₁-C₆), hidroxialquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, amino, hidroxilo, haloalquil-C(O)-, haloalquil-SO₂-alquil-SO₂-, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquil C₁-C₆), -SO₂N(alquil C₁-C₆)₂, ciano, nitro, acilamino C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -C(O)NH₂, -C(O)O-(alquil C₁-C₆), y carboxi; y
55

Ar³ es arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico, en donde el arilo o heteroarilo están sustituidos o no sustituidos, y, cuando están sustituidos, el arilo o heteroarilo están sustituidos con un sustituyente seleccionado entre halo, haloalquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, cicloalquilo C₄-C₇, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, heteroarilo C₅-C₁₀, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, amino, hidroxilo, haloalquilo-SO₂-, ciano, nitro, acilamino C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -N(alquilo C₁-C₆)₂ y carboxi.

[0042] Los derivados de 3,5-disustituido-1,2,4-oxadiazol pueden tener la fórmula (I) en donde Ar² es arilo monocíclico sustituido o heteroarilo monocíclico, que puede estar sustituido o no sustituido, y Ar³ es arilo monocíclico sustituido o heteroarilo, que puede estar sustituido o no sustituido. Cuando el grupo arilo o heteroarilo de Ar² está sustituido el sustituyente se selecciona entre halo, haloalquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, cicloalquilo C₄-C₇, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, heteroarilo C₅-C₁₀, heterociclo C₄-C₁₀, alquilo C₁-C₆, -(alquilo C₁-C₆)NHC(O)O-(alquilo C₁-C₆), hidroxialquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, amino, hidroxilo, haloalquil-C(O)-, haloalquil-SO₂-, alquil-SO₂-, -SO₂NH₂-SO₂NH(alquilo C₁-C₆), -SO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, ciano, nitro, acilamino C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -C(O)NH₂, -C(O)O-(alquilo C₁-C₆), y carboxi. Cuando el grupo arilo o heteroarilo de Ar³ están sustituidos el sustituyente se selecciona entre halo, haloalquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, cicloalquilo C₄-C₇, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, heteroarilo C₅-C₁₀, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, amino, hidroxilo, haloalquil-SO₂-, ciano, nitro, acilamino C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -N(alquilo C₁-C₆)₂ y carboxi. Para el arilo monocíclico se prefieren piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, y piridin-2(1H)-ona.

[0043] Los derivados de 3,5-disustituido-1,2,4-oxadiazol pueden tener la fórmula (I) en donde Ar² es piridinilo, que puede estar sustituido o no sustituido, o fenilo sustituido; y Ar³ es piridinilo, que puede estar sustituido o no sustituido, o fenilo sustituido. El grupo piridinilo, cuando está sustituido, está sustituido con fluoro. El grupo fenilo está sustituido con ciano o halo. Se prefiere que el grupo piridinilo para Ar² o Ar³ sea piridin-3-ilo. El grupo fenilo preferido está sustituido con fluoro, sulfonamida o ciano, y preferiblemente ciano.

[0044] Los moduladores alostéricos positivos de αβ2 utilizados en la invención son (i) 3,5-difenilisoxazol: (ii), derivados de 3,5-disustituido-1,2,4-oxadiazol seleccionados entre:

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

- 5-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 5-(3-nitrofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 5-(3-(metilsulfonil) fenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 3-(2-cloropiridin-4-il)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 5 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzamida;
 4-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2(1H)-ona;
 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoato de terc-butilo;
 2-amino-5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol;
N,N-dimetil-4-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;
 10 ácido 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico;
 5-(3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
N,N-dietil-3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
 2-fluoro-5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo;
 3-(3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 15 3-(6-cloropiridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 5-(6-cloropiridin-3-il)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 5-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2(1H)-ona;
 5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2(1H)-ona;
N-metil-3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
 20 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)anilina;
 (3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)metanamina;
 5-(2-cloropiridin-4-il)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 4-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2(1H)-ona;
 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzilcarbamato de terc-butilo;
 25 5-(3-bromofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 1-(3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)pirrolidin-2-ona;
 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenilcarbamato de *terc*-butilo;
N,N-dimetil-1-(3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)metanamina;
 5-(3-(piperazin-1-il) fenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 30 1-(3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)etanol;
 3-(6-cloropiridin-3-il)-5-(2,3-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol;
 3-(6-cloropiridin-3-il)-5-(3,4-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol;
 (*R*)-3-(piridin-3-il)-5-(3-(pirrolidin-2-il)fenil)-1,2,4-oxadiazol;
 5-(3-(1H-pirazol-3-il) fenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 35 1-(3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)etanol;
 3-(3-(6-cloropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo;
 3-(4-fluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 3-(5-(6-cloropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzonitrilo;
 3-(5-(2-fluoropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzonitrilo; y
 40 3-fluoro-5-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzonitrilo;
 o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; o
 (iii) derivados de 2,5-disustituido-1,3,4-oxadiazol, seleccionados entre:
- 2,5-di(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(5-bromopiridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 45 2-(piridin-3-il)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(piridin-3-il)-5-*o*-tolil-1,3,4-oxadiazol;
 2-(piridin-3-il)-5-*m*-tolil-1,3,4-oxadiazol;
 2-(piridin-3-il)-5-*p*-tolil-1,3,4-oxadiazol;
 2-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenol;
 50 3-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenol;
 4-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenol;
 2-(3-metoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(4-metoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-fluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 55 2-(3-fluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(4-fluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-clorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3-clorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(4-clorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 60 2-(2-bromofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3-bromofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(4-bromofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 3-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzonitrilo;
 4-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzonitrilo;

N,N-dimetil-3-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)anilina;
N,N-dimetil-4-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)anilina;
 2-(piridin-3-il)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(piridin-3-il)-5-(3-(trifluorometoksi)fenil)-1,3,4-oxadiazol;
 5 2-(4-fenoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(4-(benciloksi) fenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3,4-dimetilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3,5-dimetilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,5-dimetilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 10 2-(2,4-dimetilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3,4-dimetilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,3-dimetoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,4-dimetoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,5-dimetoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 15 2-(2,4-dimetoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3,5-dimetoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(piridin-3-il)-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3,4-diclorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 20 2-(2,4-diclorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,5-diclorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3,4-diclorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 5-metil-2-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenol;
 2-metil-5-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenol;
 25 2-(3-fluoro-2-metilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(5-fluoro-2-metilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3-fluoro-4-metilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,3-difluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,4-difluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 30 2-(2,5-difluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3,5-difluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 1-(4-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)etanona;
 2-(4-isopropilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3-metoksi-4-metilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 35 2-(4-etoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(4-(metiltio)fenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3-fluoro-4-metoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(naftalen-1-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(naftalen-2-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 40 4-cloro-2-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenol;
 2-(4-terc-butil-fenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
N-(4-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)acetamida;
 2-(4-propoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(4-isopropoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 45 2-(5-cloro-2-metoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(4-fluoronaftalen-1-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
N,N-dietil-4-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)anilina;
 2-(4-butoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-metoksi-4-(metiltio)fenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 50 2-(4-(metilsulfonil)fenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-cloro-5-(metiltio)fenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-fenilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 55 2-(2-bromo-5-metoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(5-bromo-2-clorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-yodofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3-yodofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(4-yodofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 60 2-(piridin-3-il)-5-(pirimidin-5-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(5-metilpirazin-2-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-metil-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-(etiltio)piridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;

2-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-(metilitio)piridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 5-cloro-3-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)piridin-2-ol;
 2-(2,6-dicloro-5-fluoropiridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,5-dicloropiridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(6-cloropiridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,6-dicloropiridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-cloropiridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol; y
 2-(piridin-3-il)-5-(quinolin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0045] Los nombres de los compuestos se asignan utilizando el algoritmo de nomenclatura Struct = Nombre, que es parte del paquete de programas CHEMDRAW® ULTRA v. 9.0.7.

15 Definición de términos

[0046] Según se utiliza a lo largo de toda esta memoria descriptiva y de las reivindicaciones adjuntas, la designación C_x - C_y, en donde x e y son números enteros de 1 a 10 hace referencia a una serie de átomos de carbono en la porción hidrocarbonada del grupo que se modifica, por ejemplo, la designación "haloalquilo C₁ - C₆" se refiere a al menos un halógeno unido al radical molecular parental a través de un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los siguientes términos tienen los siguientes significados:

El término "acilhidrazida", según se usa en la presente memoria, significa un grupo -C(O)NHNH₂.

[0047] El término "alqueno", según se utiliza en la presente memoria, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono formado por la eliminación de dos hidrógenos. Los ejemplos representativos de alqueno incluyen etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo, y 3-decenilo.

[0048] El término "alcoxi", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, y hexiloxi.

[0049] El término "alcoxialcoxi", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alcoxi, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de otro grupo alcoxi, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcoxialcoxi incluyen terc-butoximetoxi, 2-etoxietoxi, 2-metoxietoxi, y metoximetoxi.

[0050] El término "alcoxialcoxialquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alcoxialcoxi, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcoxialcoxialquilo incluyen terc-butoximetoximetilo, etoximetoximetilo, (2-metoxietoxi)metilo, y 2-(2-metoxietoxi)etilo.

[0051] El término "alcoxialquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alcoxi, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcoxialquilo incluyen terc-butoximetilo, 2-etoxietilo, 2-metoxietilo, y metoximetilo.

[0052] El término "alcoxicarbonilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alcoxi, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular a través de un grupo carbonilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcoxicarbonilo incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo.

[0053] El término "alcoxicarbonilalquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alcoxicarbonilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcoxicarbonilalquilo incluyen 3-metoxicarbonilpropilo, 4-etoxicarbonilbutilo y 2-terc-butoxicarboniletilo.

[0054] El término "alcoxisulfonilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alcoxi, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo sulfonilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcoxisulfonilo incluyen metoxisulfonilo, etoxisulfonilo y propoxisulfonilo.

[0055] El término "alquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen metilo, etilo,

n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, y n-decilo.

5 **[0056]**El término "alquilcarbonilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo carbonilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilo incluyen acetilo, 1-oxopropil, 2,2-dimetil-1-oxopropil, 1-oxobutilo, y 1-oxopentilo.

10 **[0057]**El término "alquilcarbonilalquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilcarbonilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alquilcarbonilalquilo incluyen 2-oxopropil, 3,3-dimetil-2-oxopropil, 3-oxobutilo, y 3-oxopentilo.

15 **[0058]**El término "alquilcarboniloxi", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilcarbonilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de alquilcarboniloxi incluyen acetiloxi, etilcarboniloxi, y terc-butilcarboniloxi.

20 **[0059]**El término "alquilcarboniloxialquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilcarboniloxi, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo.

25 **[0060]**El término "alquileo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquileo incluyen $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, y $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$.

[0061]El término "alquilsulfinilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo sulfinilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alquilsulfinilo incluyen metilsulfinilo y etilsulfinilo.

30 **[0062]**El término "alquilsulfinilalquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilsulfinilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alquilsulfinilalquilo incluyen metilsulfinilmetilo y etilsulfinilmetilo.

35 **[0063]**El término "alquilsulfonilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo sulfonilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alquilsulfonilo incluyen metilsulfonilo y etilsulfonilo.

40 **[0064]**El término "alquilsulfonilalquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilsulfonilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alquilsulfonilalquilo incluyen metilsulfonilmetilo y etilsulfonilmetilo.

45 **[0065]**El término "alquiltio", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de azufre. Los ejemplos representativos de alquiltio incluyen metiltio, etiltio, terc-butiltio, y hexiltio.

50 **[0066]**El término "alquiltioalquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo alquiltio, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alquiltioalquilo incluyen metiltiometilo y 2-(etiltio)etilo.

55 **[0067]**El término "alquinilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquinilo incluyen acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo, y 1-butinilo.

[0068]El término "amino", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo $-NH_2$.

60 **[0069]**El término "arilo", según se utiliza en la presente memoria, significa fenilo, arilo bicíclico o arilo tricíclico. El arilo bicíclico es naftilo, un fenilo fusionado a un cicloalquilo, o un fenilo fusionado a un cicloalqueno. Los ejemplos representativos de arilo bicíclico incluyen dihidroindenilo, indenilo, naftilo, dihidronaftalenilo, y tetrahidronaftalenilo. El arilo tricíclico es antraceno o fenantreno, o un arilo bicíclico fusionado a un cicloalquilo, o un arilo bicíclico fusionado a un cicloalqueno, o un arilo bicíclico fusionado a un fenilo. Los ejemplos representativos del anillo de arilo tricíclico incluyen azuleno, dihidroantraceno, fluorenilo y tetrahidrofenantreno.

[0070] Los grupos arilo pueden estar sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alqueno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquilcarboniloxialquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, arilalquilo, arilalcoxi, ariloxi, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, formilo, formilalquilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi, hidroxialquilo, mercapto, nitro, -NZ¹Z², y (NZ³Z⁴)carbonilo.

[0071] El término "arilalcoxi", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo arilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alcoxi, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de arilalcoxi incluyen 2-feniletotoxi, 3-naft-2-ilpropoxi, y 5-fenilpentiloxi.

[0072] El término "arilalquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo arilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de arilalquilo incluyen bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, y 2-naft-2-il-etilo.

[0073] El término "ariloxi", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo arilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos representativos de ariloxi incluyen fenoxi, naftiloxi, 3-bromofenoxi, 4-clorofenoxi, 4-metilfenoxi, y 3,5-dimetoxifenoxi.

[0074] El término "carbonilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo -C(O)-.

[0075] El término "carboxi", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo -CO₂H.

[0076] El término "carboxialquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo carboxi, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de carboxialquilo incluyen carboximetilo, 2-carboxietilo, y 3-carboxipropilo.

[0077] El término "ciano", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo -CN.

[0078] El término "cianoalquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo ciano, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de cianoalquilo incluyen cianometilo, 2-cianoetilo, y 3-cianopropilo.

[0079] El término "cicloalqueno", según se utiliza en la presente memoria, significa un hidrocarburo cíclico que contiene de 3 a 8 carbonos y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono formado por la eliminación de dos hidrógenos. Los ejemplos representativos de cicloalqueno incluyen 2-ciclohexen-1-ilo, 3-ciclohexen-1-ilo, 2,4-ciclohexadien-1-ilo y 3-ciclopenten-1-ilo.

[0080] El término "cicloalquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un sistema anular monocíclico, bicíclico, o tricíclico. Los sistemas de anillos monocíclicos están ilustrados por un grupo hidrocarbonado cíclico saturado que contiene de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de sistemas de anillos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Los sistemas de anillos bicíclicos están ilustrados por un sistema de anillo monocíclico con puente en el que dos átomos de carbono adyacentes o no adyacentes del anillo monocíclico están unidos por un puente de alqueno de entre uno y tres átomos de carbono adicionales. Los ejemplos representativos de los sistemas de anillos bicíclicos incluyen biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano, y biciclo[4.2.1]nonano. Los sistemas de anillos tricíclicos se ilustran por un sistema de anillo bicíclico en el que dos átomos de carbono no adyacentes del anillo bicíclico están unidos por un enlace o un puente de alqueno de entre uno y tres átomos de carbono. Los ejemplos representativos de sistemas de anillos tricíclicos incluyen triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano y triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano (adamantano).

[0081] Los grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilsulfonilo, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, ciano, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxi, hidroxialquilo, mercapto, oxo, -NZ¹Z² y (NZ³Z⁴)carbonilo.

[0082] El término "cicloalquilalquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo cicloalquilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de cicloalquilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, 2-ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, y 4-cicloheptilbutilo.

[0083] El término "formilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo -C(O)H grupo.

[0084]El término "formilalquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo formilo, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de formilalquilo incluyen formilmetilo y 2-formilmetilo.

5 **[0085]**El término "halo" o "halógeno", según se utiliza en la presente memoria, significa -Cl, -Br, -I o -F.

[0086]El término "haloalcoxi", según se utiliza en la presente memoria, significa al menos un halógeno, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alcoxi, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de haloalcoxi incluyen clorometoxi, 2-fluoroetoxi, trifluorometoxi, y pentafluoroetoxi.

[0087]El término "haloalquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa al menos un halógeno, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen clorometilo, 2-fluoroetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, y 2-cloro-3-fluoropentilo.

[0088]El término "heteroarilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un heteroarilo monocíclico o un heteroarilo bicíclico. El heteroarilo monocíclico es un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo de 5 miembros contiene dos dobles enlaces y el anillo de 6 miembros contiene tres dobles enlaces. El heteroarilo de 5 ó 6 miembros que está conectado al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno sustituible contenido dentro del heteroarilo, siempre que se mantenga el equilibrio adecuado. Los ejemplos representativos de heteroarilo monocíclico incluyen furilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, y triazinilo. El heteroarilo bicíclico consiste en un heteroarilo monocíclico fusionado a un grupo fenilo, o un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalquilo, o un heteroarilo monocíclico fusionado a un cicloalqueno, o un heteroarilo monocíclico fusionado a un heteroarilo monocíclico. El heteroarilo bicíclico está conectado al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno sustituible contenido dentro del heteroarilo bicíclico, siempre que se mantenga el equilibrio adecuado. Los ejemplos representativos de heteroarilo bicíclico incluyen azaindolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoxadiazolilo, benzoisoxazol, benzoisotiazol, benzoxazol, 1,3-benzotiazolilo, benzotiofenilo, cinolinilo, fupiridina, indolilo, indazolilo, isobenzofurano, isoindolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, oxazolopiridina, quinolinilo, quinoxalinilo y tienopiridinilo.

[0089]Los grupos heteroarilo de la invención están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, mercapto, nitro, -NZ¹Z² y (NZ³Z⁴)carbonilo. Los grupos heteroarilo de la invención que están sustituidos con un grupo hidroxilo pueden estar presentes como tautómeros. Los grupos heteroarilo de la invención abarcan todos los tautómeros incluyendo los tautómeros no aromáticos.

[0090]El término "heterociclo" o "heterocíclico", según se utiliza en la presente memoria, significa un heterociclo monocíclico, un heterociclo bicíclico o un heterociclo tricíclico. El heterociclo monocíclico es un anillo de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, N, y S. El anillo de 3 o 4 miembros contiene 1 heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 5 miembros contiene cero o un doble enlace y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de 6 o 7 miembros contiene cero, uno o dos dobles enlaces y uno, dos o tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. El heterociclo monocíclico está conectado al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro del heterociclo monocíclico. Los ejemplos representativos de heterociclo monocíclico incluyen, pero no se limitan a, azetidino, azepano, aziridino, diazepano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, 1,3-ditiano, 1,3-ditiano, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotieno, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo (tiomorfolinossulfona), tiopiranilo, y tritiano. El heterociclo bicíclico es un heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros fusionado a un grupo fenilo, o un heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros fusionado a un cicloalquilo, o un heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros fusionado a un cicloalqueno, o un heterociclo monocíclico de 5 ó 6 miembros fusionado a un heterociclo monocíclico. El heterociclo bicíclico está conectado al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro del heterociclo bicíclico. Los ejemplos representativos de heterociclo bicíclico incluyen, pero no se limitan a, 1,3-benzodioxolilo, 1,3-benzoditolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodiazinilo, benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1-benzofuranilo, 2,3-dihidro-1-benzotieno, cromo y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo. El heterociclo tricíclico es un heterociclo bicíclico fusionado a un grupo fenilo, o un heterociclo bicíclico fusionado a un cicloalquilo, o un heterociclo bicíclico fusionado a un cicloalqueno, o un heterociclo bicíclico fusionado a un heterociclo monocíclico. El heterociclo tricíclico está

conectado al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido dentro del heterociclo tricíclico. Los ejemplos representativos de heterociclo tricíclico incluyen, pero no se limitan a, 2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-carbazolilo, 5a,6,7,8,9,9a-hexahidrodibenzo[b,d]furanilo, y 5a,6,7,8,9,9a-hexahidrodibenzo[b,d]tienilo.

5 [0091] Los heterociclos de esta invención están opcionalmente sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alqueniilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alquilcarboniloxi, alquiltio, alquiltioalquilo, alquinilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, formilo, haloalcoxi, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, mercapto, oxo, $-NZ^1Z^2$ y (NZ^3Z^4) carbonilo.

10 [0092] El término "hidroxilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo -OH.

15 [0093] El término "hidroxialquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa al menos un grupo hidroxilo, como se define en la presente memoria, está anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilo, como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de hidroxialquilo incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipentilo, y 2-etil-4-hidroxieptilo.

20 [0094] El término "grupo protector de hidroxilo" o "grupo protector de O" significa un sustituyente que protege los grupos hidroxilo frente a reacciones no deseadas durante los procedimientos sintéticos. Los ejemplos de los grupos protectores de hidroxilo incluyen, pero no se limitan a, éteres metílicos sustituidos, por ejemplo, metoximetilo, benciloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, bencilo, y trifenilmetilo; éteres de tetrahidropirano; éteres de etilo sustituidos, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetilo y t-butilo; éteres de sililo, por ejemplo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo y t-butildifenilsililo; acetales y cetales cíclicos, por ejemplo, acetal de metileno, acetónido y acetal de bencilideno; orto-ésteres cíclicos, por ejemplo, metoximetileno; carbonatos cíclicos; y boronatos cíclicos. Los grupos protectores de hidroxilo comúnmente utilizados se describen en T. W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999).

30 [0095] El término "alqueniilo inferior", según se utiliza en la presente memoria, es un subconjunto de alqueniilo, como se define en la presente memoria, y significa un grupo alqueniilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de alqueniilo inferior son etenilo, propenilo, y butenilo.

35 [0096] El término "alcoxi inferior", según se utiliza en la presente memoria, es un subconjunto de alcoxi, como se define en la presente memoria, y significa un grupo alquilo inferior, como se define en la presente memoria, anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de oxígeno, tal como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos de alcoxi inferior incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, y terc-butoxi.

40 [0097] El término "alquilo inferior", según se utiliza en la presente memoria, es un subconjunto de alquilo, como se define en la presente memoria, y significa un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo inferior son metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y terc-butilo,

45 [0098] El término "haloalcoxi inferior", según se utiliza en la presente memoria, es un subconjunto de haloalcoxi, como se define en la presente memoria, y significa un grupo haloalcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de haloalcoxi inferior incluyen, pero no se limitan a, trifluorometoxi, triclorometoxi, diclorometoxi, fluorometoxi, y pentafluoroetoxi.

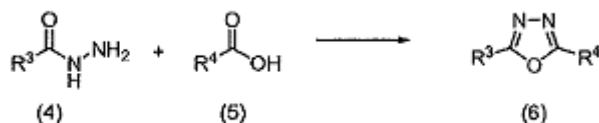
50 [0099] El término "haloalquilo inferior", según se utiliza en la presente memoria, es un subconjunto de haloalquilo, como se define en la presente memoria, y significa un grupo haloalquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de haloalquilo inferior incluyen, pero no se limitan a, trifluorometilo, triclorometilo, diclorometilo, fluorometilo y pentafluoroetilo,

55 [0100] El término "metilendioxi", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo $-OCH_2O-$ en donde los átomos de oxígeno del metilendioxi están unidos al radical molecular parental a través de dos átomos de carbono adyacentes.

60 [0101] El término "grupo protector de nitrógeno", según se utiliza en la presente memoria, se refiere a aquellos grupos destinados a proteger un grupo amino contra reacciones indeseadas durante los procedimientos sintéticos. Los grupos protectores de nitrógeno preferidos son acetilo, benzoilo, bencilo, benciloxicarbonilo (Cbz), formilo, fenilsulfonilo, terc-butoxicarbonilo (Boc), terc-butilacetilo, trifluoroacetilo y trifenilmetilo (trilito).

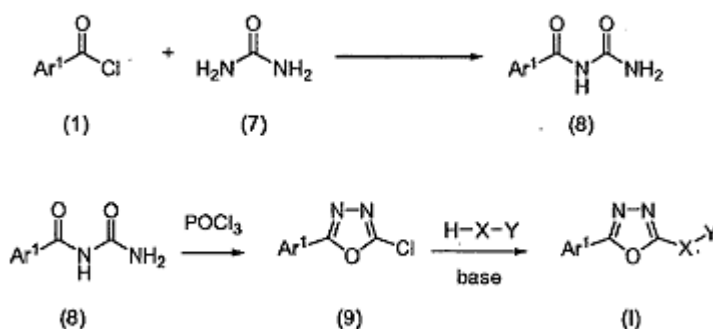
[0102] El término "mercapto", según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo -SH.

Esquema 2



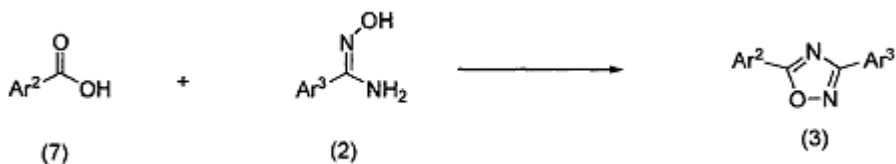
[0114] Como se muestra en el Esquema 2, los compuestos de fórmula (4) pueden hacerse reaccionar con compuestos de fórmula (5) en POCl_3 a temperaturas de 40-100°C durante 1-24 horas para proporcionar compuestos de fórmula (6); en donde R^3 es Ar^1 y R^4 es Y o R^3 es Y y R^4 es Ar^1 . Alternativamente, los compuestos de fórmula (4) se pueden hacer reaccionar con compuestos de fórmula (5) en presencia de trifetilfosfina, que puede estar opcionalmente unida a un polímero, y tricloroacetnitrilo en acetonitrilo. La mezcla se puede calentar en un horno microondas a 100-175°C durante 5-30 minutos como describen Wang, Y.; Sauer, D.R.; Djuric, S.W. *Tetrahedron. Lett.* 2006, 47, 105-108. Otra alternativa incluye la combinación de compuestos de fórmula (4) y compuestos de fórmula (5) en un disolvente tal como cloruro de metileno en presencia de cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio y una base tal como trietilamina a 15-35°C durante 10-120 horas como describen Isobe, T.; Ishikawa, T. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 6989-6992.

Esquema 3



[0115] Como se muestra en el Esquema 3, los compuestos de fórmula (1) se pueden hacer reaccionar con urea (7) en un disolvente tal como diclorometano en presencia de una base tal como trietilamina a 25-40°C durante 1-12 horas para proporcionar compuestos de fórmula (8) como describen Sobol, E.; Bialer, M.; Yagen, B. *J. Med. Chem.* 2004, 47, 4316-4326. Alternativamente, los compuestos de fórmula (1) y (7) se pueden combinar en piridina a 20-110°C durante 1-24 horas para proporcionar compuestos de fórmula (8). Los compuestos de fórmula (8) se pueden tratar con POCl_3 a 25-100°C durante 1-24 horas para proporcionar los compuestos de fórmula (9). Los compuestos de fórmula (9) se pueden hacer reaccionar con H-X-Y en presencia de una base tal como bis(trimetilsilil)amiduro de litio, bis(trimetilsilil)amiduro de sodio, bis(trimetilsilil)amiduro de potasio, *t*-butóxido de potasio, hidruro de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, o carbonato de cesio en un disolvente tal como tetrahidrofurano, 1-metil-2-pirolidinona, dimetilsulfóxido, o acetonitrilo a temperaturas de -20°C a 150°C durante 1-48 horas para proporcionar compuestos de fórmula (I).

Esquema 4



[0116] Como se muestra en el Esquema 4, los compuestos de fórmula (II), en donde Ar^2 y Ar^3 , se definen como en la fórmula (II), se pueden preparar como se describe en el Esquema 4. Los compuestos de arilo o heteroarilo de fórmula general (10), se pueden tratar con compuestos de fórmula (2) en presencia de un agente de acoplamiento tal como N-(3-metilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol con calor en un disolvente que incluye dimetilformamida, para proporcionar los compuestos de fórmula general (II).

[0117] Los compuestos y productos intermedios descritos en la presente memoria se pueden aislar y purificar por medio de métodos bien conocidos para los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. Los ejemplos de los métodos convencionales para el aislamiento y la purificación de los compuestos pueden incluir cromatografía sobre

soportes sólidos tales como gel de sílice, alúmina o sílice derivatizado con grupos alquilsilano, por recristalización a temperatura alta o baja con un pretratamiento opcional con carbón activado, cromatografía en capa fina, destilación a diversas presiones, sublimación a vacío y trituración, como se describe por ejemplo en "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", quinta edición (1989), de Furniss, Hannaford, Smith y Tatchell, pub. Longman Scientific & Technical, Essex CM202JE, Inglaterra.

[0118] Los compuestos y procesos adecuados para la preparación de compuestos para la composición de la invención se comprenderán mejor en conexión con los siguientes Ejemplos.

10 Preparación de derivados de 2,5-disustituido-1,3,4-oxadiazol

[0119] Los derivados de 2,5-disustituido-1,3,4-oxadiazol adecuados se prepararon utilizando materiales de partida fácilmente disponibles. Por ejemplo, la Publicación Internacional WO 02/100826, publicada el 19 de Diciembre, 2002, describe la preparación de algunos derivados de oxadiazol. Sin embargo, los Compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar de acuerdo con los siguientes métodos generales.

[0120] Método A: Se combinaron un ácido carboxílico (0,5 mmoles) y una acilhidrazida (0,5 mmoles) en POCl_3 y se agitaron a 80-90°C durante 2-4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua con hielo (10-20 g) y se alcalinizó con carbonato de sodio acuoso saturado a pH = 8-9. El producto precipitado resultante se filtró, se secó y se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el correspondiente 2,5-disustituido-1,3,4-oxadiazol. A continuación, la base libre se disolvió en EtOAc (5-10 mL) y se trató con HCl (Aldrich, 4 M en dioxano, 2-3 de eq.) a la temperatura ambiente durante 5-10 horas. El producto precipitado se filtró y se secó para proporcionar la sal de ácido clorhídrico del 2,5-disustituido-1,3,4-oxadiazol correspondiente.

[0121] Método B: Se cargó un vial Smith Process (0,5-2 mL) con una barra de agitación. Al recipiente se le añadieron ácido carboxílico (0,1 mmoles), hidrazida nicotínica (Aldrich, 13,7 mg, 0,1 mmoles), PS- PPh_3 (Fluka, 2,2 mmoles/g, 136 mg, 0,3 mmoles) y MeCN (anhidro, Aldrich, 2 mL), seguido por CCl_3CN (Aldrich, 28,8 mg, 0,20 mmoles). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 150°C durante 15 minutos usando un Emrys™ Optimizer Microwave (Personal Chemistry, www.personalchemistry.com). Después de enfriar, el recipiente de reacción fue destapado y la resina se eliminó por filtración. La mezcla se purificó por medio de HPLC preparativa [Waters, columna: Nova-Pak® C18 HR 6 μm 60A Prep-Pak® (25 mm x 100 mm), disolvente: MeCN/agua (TFA al 1% en volumen), 5/95 a 95/5, tasa de flujo de 40 mL/min. Las fracciones se recogieron basándose en el umbral de la señal UV y las fracciones seleccionadas fueron analizadas posteriormente por espectrometría de masas mediante análisis por inyección de flujo utilizando ionización APCI positiva en Finnigan LCQ utilizando 70:30 MeOH: NH_4OH 10 mM (ac) a una velocidad de flujo de 0,8 mL/min.]. Algunas mezclas fueron purificadas mediante un método de HPLC preparativa alternativo [Waters, columna: Sunfire OBD C8 de 5 μm (30 mm x 75 mm); disolvente: acetato de MeCN/amonio acuoso 10 mM, 10/90 a 100/0; velocidad de flujo de 50 mL/min. Las fracciones se recogieron basándose en el umbral de la señal de masa diana, y las fracciones seleccionadas se analizaron posteriormente por espectrometría de masas de análisis por inyección de flujo utilizando el método descrito anteriormente].

Preparación de derivados de 3,5-disustituido-1,2,4-oxadiazol

[0122] La preparación de derivados de oxadiazol adecuados tiene un interés particular. Muchos derivados de oxadiazol son moduladores alostéricos positivos de acetilcolina nicotínicos de subtipo $\alpha 4\beta 2$ adecuados para la composición. La preparación de derivados de oxadiazol se ha descrito en la literatura. Por ejemplo, el documento WO 2006/114400, publicado el 2 de Noviembre 2, 2006, describe que los derivados de oxadiazol se pueden preparar fácilmente. La Publicación Internacional WO 02/100826, publicada el 19 de Diciembre, 2002, también describe la preparación de otros derivados de oxadiazol,

Ejemplo 1

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

[0123] Se disolvió 3-piridilamido oxima (Aldrich, 5,5 g, 40 mmoles) en 60 mL de piridina y se añadió cloruro de 3-cianobenzoilo (Aldrich, 6,6 g, 40 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas y después se enfrió a la temperatura ambiente. La solución se vertió en agua (500 mL), se filtró, y el sólido se recogió y se secó a vacío. ^1H RMN (300 MHz, metanol- d_4) δ ppm 7,87 (td, $J=8,0, 0,7$ Hz, 1 H), 8,10 (dt, $J= 8,1, 1,4$ Hz, 1 H), 8,23 (ddd, $J= 8,1, 5,6, 0,8$ Hz, 1 H), 8,56 (ddd, $J= 8,0, 1,7, 1,2$ Hz, 1 H), 8,64 (td, $J= 1,7, 0,7$ Hz, 1 H), 9,04 (dd, $J= 5,4, 1,0$ Hz, 1 H), 9,23 (dt, $J= 8,1, 1,7$ Hz, 1 H), 9,57 (d, $J= 1,7$ Hz, 1 H); MS (ESI +) m / z 249 (M + H) $^+$.

Ejemplo 2

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

[0124] Se disolvió 3-piridilamido oxima (5,5 g, 40 mmoles) en 60 mL de piridina y se añadió hidrocloreto de cloruro de nicotinoilo (7,2 g, 40 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas y después se enfrió a la temperatura ambiente. La solución se vertió en agua (500 mL), se alcalinizó, se filtró y el sólido se recogió y se secó a vacío. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7,75-7,65 (m, 2H), 8,49-8,45 (m, 1 H), 8,60-8,57 (m, 1 H), 8,84-8,82 (dd, J= 1,7 Hz, 1 H), 8,92-8,90 (dd, J= 1,7 Hz, 1 H), 9,28 (m, 1 H), 9,37 (m, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 225 (M+H)⁺.

Ejemplo 3

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

Ejemplo 3A

3-Ciano-N'-hidroxibenzimidamida

[0125] Se trató hidroxilamina (Aldrich, 7,65 g, 100 mmoles) en etanol (100 mL) con hidróxido de sodio 10 N (10 mL, 100 mmoles). A esta solución, se le añadió isoftalonitrilo (Aldrich, 12,8 g, 100 mmoles) en 100 mL de etanol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y después se enfrió a la temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (metanol al 5%/diclorometano) para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,98 (bs, 2 H), 7,59 (t, J= 7,4 Hz, 1 H), 8,06-8,0 (m, 2 H), 9,89 (s, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 162 (M+H)⁺.

Ejemplo 3B

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

[0126] Se disolvió 3-ciano-N'-hidroxibenzimidamida (0,322 g, 1 mmol) en piridina (10 mL) y se añadió cloruro de nicotinoilo (Aldrich, 0,141 g, 1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y se enfrió a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción enfriada se sofocó con agua (25 mL) y se filtró. El sólido se purificó adicionalmente por cromatografía en columna instantánea (metanol al 5%/diclorometano) para dar el compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,75-7,71 (dd, J= 5,7, 4,1 Hz, 1H), 7,85 (t, J= 7,8 Hz, 1 H), 8,15-8,12 (d, J= 7,8 Hz, 1 H) 8,44-8,42 (m, 1 H), 8,50 (m, 1 H), 8,60-8,56 (m, 1 H), 8,93-8,91 (dd, J= 1,7 Hz, 1 H), 9,37-9,38 (d, J= 1,7 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 249 (M+H)⁺.

Ejemplo 4

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

Ejemplo 4A

3-Ciano-N'-hidroxibenzimidamida

[0127] Se trató hidroxilamina (Aldrich, 7,65 g, 100 mmoles) en etanol (100 mL) con NaOH 10 N (10 mL, 100 mmoles). A esta solución, se le añadió isoftalonitrilo (Aldrich, 12,8 g, 100 mmoles) en 100 mL de etanol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y después se enfrió a la temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (metanol al 5%/diclorometano) para dar el producto del título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5,98 (bs, 2 H), 7,59 (t, J= 7,4 Hz, 1 H), 8,06-8,0 (m, 2 H), 9,89 (s, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 162 (M+H)⁺.

Ejemplo 4B

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

[0128] Se disolvió 3-ciano-N'-hidroxibenzimidamida (0,322 g, 1 mmol) en 10 mL de piridina y se añadió cloruro de 6-fluoronicotinoilo (Frontier Scientific, 0,160 g, 1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y después se enfrió a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción enfriada se sofocó con agua (25 mL) y se filtró. El sólido se purificó adicionalmente por cromatografía en columna instantánea (metanol al 5%/diclorometano) para dar el producto del título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,56-7,52 (m, 1 H), 7,85 (t, J= 7,9 Hz, 1 H), 8,15-8,12 (m, 1 H), 8,43-8,41 (m, 1 H), 8,49 (m, 1 H), 8,8-8,74 (m, 1 H), 9,11-9,0 (m, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 267 (M+H)⁺.

Ejemplo 5

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

[0129]El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando *N'*-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y cloruro de 5-bromonicotinoilo (Alfa). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65-8,69 (m, 1 H), 8,45-8,49 (m, 1 H), 8,79 (t, *J*= 1,7 Hz, 1 H), 8,84 (dd, *J*=1,7, 2,0 Hz, 1 H), 9,07 (d, *J*= 2 Hz, 1 H), 9,28-9,29 (m, 1 H), 9,34 (d, *J*= 1,7 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) *m/z* 303 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 6

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

10 Ejemplo 6A

ácido 3-(trifluorometilsulfonyl)benzoico

[0130]Se agitó una solución de ácido 3-(trifluorometiltilio)benzoico (222 mg, 1 mmol) en diclorometano (10 mL) con óxido de cromo (VI) (Aldrich, 2,0 mmoles) a la temperatura ambiente durante 12 horas. El compuesto del título se obtuvo cargando directamente la mezcla de reacción en una columna de gel de sílice y eluyendo con diclorometano/metanol (9:1). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,8 (s, 1 H), 8,28 (m, 1 H), 8,05 (m, 1 H), 7,9 (m, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) *m/z* 255 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 6B

cloruro de 3-(trifluorometilsulfonyl)benzoilo

[0131]Se agitó una solución del producto del Ejemplo 6A (198 mg, 0,8 mmoles) en diclorometano (10 mL) con dicloruro de oxalilo (Aldrich, 2,0 mmoles) y 1 gota de dimetilformamida a la temperatura ambiente durante 2 horas. El compuesto del título se obtuvo por eliminación del disolvente a vacío en forma de un aceite de color amarillo (250 mg) y el compuesto se utilizó directamente en el siguiente paso.

30 Ejemplo 6C

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

[0132]El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando *N'*-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y el compuesto del Ejemplo 6B. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,73 (dd, *J*=4, 5,0 Hz, 1 H), 7,85 (t, *J*= 8 Hz, 1 H), 8,13 (m, 1 H), 8,43 (m, 1 H), 8,5 (m, 1 H), 8,6 (m, 1 H), 8,92 (m, 1 H), 9,37 (m, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) *m/z* 356 (M+H)⁺.

Ejemplo 7

40 3-(3-(6-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo

Ejemplo 7A

N'-hidroxi-6-metilnicotinimidamida

[0133]Se trató hidroxilamina (Aldrich, 0,765 g, 10 mmoles) en etanol (10 mL) con una solución de 6-metilnicotinonitrilo (Aldrich, 12,8 g, 100 mmoles) en etanol (10 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y después se enfrió a la temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (metanol al 5%/diclorometano) dando el compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,2 (s, 3 H), 6,02 (bs, 2 H), 7,59 (m, 1H), 8,06-8,0 (m, 2 H), 10,2 (s, 1H) ppm; MS (DCI/NH₃) *m/z* 152 (M+H)⁺.

Ejemplo 7B

55 3-(3-(6-metiloiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo

[0134]El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando *N'*-hidroxinicotinimidamida (Ejemplo 7A) y cloruro de 3-cianobenzoilo (Aldrich). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,59 (s, 3H), 7,52 (d, *J*=8,1 Hz, 1 H), 7,39 (t, *J*= 8,5 Hz, 1 H), 8,23-8,21 (m, 1 H), 8,36-8,32 (m, 1 H), 8,53-8,49 (m, 1 H), 8,64 (m, 1 H), 9,14 (m, 1 H), ppm; MS (DCI/NH₃) *m/z* 263 (M+H)⁺.

Ejemplo 8

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

[0135]A una solución de ácido 5-(1H-pirrol-1-il)nicotínico (Maybridge, 188 mg, 1,00 mmoles) en dimetilformamida (anhidra, 5 mL) se le añadieron hidrocioruro de N-(3-metilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC) (Aldrich, 192 mg, 1,00 mmoles) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (Fluka, 153 mg, 1,00 mmoles). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió N'-Hidroxicotinimidamida (137 mg, 1,0 mmoles) y la mezcla se agitó durante 6-10 horas, y después se calentó a 140°C durante 2-4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trituró con agua (10 mL). El producto precipitado se filtró y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,34 - 6,44 (m, 2 H), 7,60 - 7,82 (m, 3 H), 8,50 (dt, J=8,1, 1,9 Hz, 1 H), 8,71 (dd, J=2,5, 1,9 Hz, 1 H), 8,84 (dd, J=4,6, 1,5 Hz, 1 H), 9,21 (d, J=1,7 Hz, 1 H), 9,26 (d, J=2,4 Hz, 1 H), 9,31 (d, J=1,7 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 290 (M+H)⁺.

Ejemplo 9

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

[0136]El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando N'-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 5-hidroxinicotínico (Matrix Scientific). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,66 (ddd, J=8,0, 4,9, 1,0 Hz, 1 H), 7,86 (dd, J=2,7, 2,0 Hz, 1 H), 8,31 - 8,55 (m, 2 H), 8,83 (s, 2 H), 9,26 (s, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 241 (M+H)⁺.

Ejemplo 10

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

[0137]Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando N'-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 3,4-difluorobenzoico (Aldrich). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,52 - 7,67 (m, 2 H), 8,12 (ddd, J=8,7, 4,3, 1,5 Hz, 1 H), 8,19 (ddd, J=10,8, 7,5, 2,0 Hz, 1 H), 8,55 (dt, J=8,1, 1,9 Hz, 1 H), 8,74 (dd, J=5,1, 1,7 Hz, 1 H), 9,29 (dd, J=2,0, 0,7 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 260 (M+H)⁺.

Ejemplo 11

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

[0138]Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando N'-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 2,3-difluorobenzoico (Aldrich). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,51 - 7,67 (m, 2 H), 8,08 - 8,14 (m, 1H), 8,18 (ddd, J=10,7, 7,5, 2,0 Hz, 1 H), 8,55 (dt, J=8,0, 1,9 Hz, 1 H), 8,74 (dd, J=5,2, 1,6 Hz, 1 H), 9,29 (dd, J=2,4, 0,8 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 260 (M+H)⁺.

Ejemplo 12

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

[0139]El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando N'-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido pirazino-2-carboxílico (Aldrich). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,66 (ddd, J=8,0, 4,9, 1,0 Hz, 1 H), 8,60 (dt, J=8,0, 1,9 Hz, 1 H), 8,77 (dd, J=5,0, 1,8 Hz, 1 H), 8,86 - 8,89 (m, 1 H), 8,89 - 8,91 (m, 1 H), 9,34 (dd, J=2,4, 0,8 Hz, 1 H), 9,56 (d, J=1,6 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 226 (M+H)⁺.

Ejemplo 13

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

[0140]El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando N'-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 3,5-difluorobenzoico (Aldrich). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,37 (tt, J=9,0, 2,3 Hz, 1 H), 7,65 (ddd, J=7,9, 5,0, 1,0 Hz, 1 H), 7,82 - 7,91 (m, 2 H), 8,56 (dt, J=7,9, 2,0 Hz, 1 H), 8,75 (dd, J=4,8, 1,6 Hz, 1 H), 9,30 (dd, J=2,0, 0,8 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 260 (M+H)⁺.

Ejemplo 14

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

[0141]El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando N'-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 2,3,5-trifluorobenzoico (Aldrich). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,55 - 7,68 (m, 2 H), 7,83 - 7,90 (m, 1 H), 8,57 (dt, J=8,1, 1,9 Hz, 1 H), 8,75 (dd, J=5,1, 1,7 Hz, 1 H), 9,30 (dd, J=2,2, 0,8 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 278 (M+H)⁺.

Ejemplo 15

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

- 5 **[0142]**El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N'*-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 2,4,5-trifluorobenzoico (Aldrich). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,55 (td, *J*=10,3, 6,4 Hz, 1 H), 7,64 (ddd, *J*=8,1, 5,0, 0,8 Hz, 1 H), 8,23 (ddd, *J*=10,3, 8,6, 6,4 Hz, 1 H), 8,56 (dt, *J*=8,1, 1,9 Hz, 1 H), 8,75 (dd, *J*=5,1, 1,7 Hz, 1 H), 9,29 (d, *J*=1,4 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) *m/z* 278 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 16

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

- 15 **[0143]**El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N'*-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 2,5-difluorobenzoico (Aldrich). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,41 - 7,56 (m, 2 H), 7,65 (ddd, *J*=7,9, 5,0, 1,0 Hz, 1 H), 7,98 - 8,04 (m, 1 H), 8,57 (dt, *J*=8,0, 1,9 Hz, 1 H), 8,75 (dd, *J*=5,2, 1,6 Hz, 1 H), 9,31 (dd, *J*=2,0, 0,8 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) *m/z* 260 (M+H)⁺.

Ejemplo 17

20

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

- 25 **[0144]**El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N'*-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 4-cloro-2,5-difluorobenzoico (Aldrich). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,65 (ddd, *J*=8,0, 4,9, 1,0 Hz, 1 H), 7,73 (dd, *J*=9,7, 5,9 Hz, 1 H), 8,18 (dd, *J*=8,8, 6,1 Hz, 1 H), 8,57 (dt, *J*=8,1, 1,9 Hz, 1 H), 8,75 (dd, *J*=4,7, 1,7 Hz, 1 H), 9,30 (dd, *J*=2,2, 0,8 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) *m/z* 294 (M+H)⁺.

Ejemplo 18

30 5-(5-metilpirazin-2-il)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol

- 35 **[0145]**El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N'*-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 5-metilpirazino-2-carboxílico (Aldrich). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2,71 (s, 3 H), 7,66 (ddd, *J*=8,0, 5,1, 0,8 Hz, 1 H), 8,59 (dt, *J*=7,9, 1,8 Hz, 1 H), 8,74 - 8,78 (m, 2 H), 9,33 (dd, *J*=2,0, 0,8 Hz, 1 H), 9,40 (d, *J*=1,2 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) *m/z* 240 (M+H)⁺.

Ejemplo 19

40 4-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo

- 45 **[0146]**El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando *N'*-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y cloruro de 4-cianobenzóilo (Aldrich). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,65 (ddd, *J*=8,0, 4,9, 1,0 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H), 8,42 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H), 8,57 (dt, *J*=8,1, 1,9 Hz, 1 H), 8,75 (dd, *J*=4,7, 1,7 Hz, 1 H), 9,31 (dd, *J*=2,2, 0,8 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) *m/z* 249 (M+H)⁺.

Ejemplo 20

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

- 50 **[0147]**El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N'*-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 2,4,5-trifluoro-3-hidroxibenzoico (Aldrich). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,63 - 7,76 (m, 2 H), 8,44 (dt, *J*=7,9, 2,0 Hz, 1 H), 8,83 (dd, *J*=4,8, 1,6 Hz, 1 H), 9,25 (d, *J*=1,6 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) *m/z* 294 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 21

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

- 60 **[0148]**El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N'*-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 4-fluoro-3-hidroxibenzoico (Aldrich). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,45 (dd, *J*=11,1, 8,7 Hz, 1 H), 7,62 - 7,71 (m, 2 H), 7,78 (dd, *J*=8,3, 2,0 Hz, 1 H), 8,43 (dt, *J*=7,9, 1,8 Hz, 1 H), 8,82 (dd, *J*=5,0, 1,8 Hz, 1 H), 9,24 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) *m/z* 258 (M+H)⁺.

Ejemplo 22

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

5 **[0149]**El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N'*-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 3-fluoro-4-hidroxibenzoico (Aldrich). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,09 (t, *J*=8,7 Hz, 1 H), 7,63 (ddd, *J*=7,9, 5,2, 0,8 Hz, 1 H), 7,86 - 7,93 (m, 2 H), 8,53 (dt, *J*=7,9, 2,0 Hz, 1 H), 8,72 (dd, *J*=4,8, 1,6 Hz, 1 H), 9,27 (dd, *J*=2,4, 0,8 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) *m/z* 258 (M+H)⁺.

Ejemplo 23

10 5-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol

15 **[0150]**El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N'*-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 3-cloro-4-fluorobenzoico (Aldrich). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,54 (t, *J*=8,8 Hz, 1 H), 7,64 (ddd, *J*=8,1, 5,0, 0,8 Hz, 1 H), 8,24 (ddd, *J*=8,6, 4,6, 2,0 Hz, 1 H), 8,39 (dd, *J*=7,0, 2,2 Hz, 1 H), 8,55 (dt, *J*=8,1, 1,9 Hz, 1 H), 8,74 (dd, *J*=4,9, 1,5 Hz, 1 H), 9,29 (dd, *J*=2,2, 0,8 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) *m/z* 276 (M+H)⁺.

Ejemplo 24

20 5-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol

25 **[0151]**El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N'*-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 3,4-diclorobenzoico (Aldrich). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,64 (ddd, *J*=8,0, 5,1, 0,8 Hz, 1 H), 7,82 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H), 8,14 - 8,19 (m, 1 H), 8,40 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,56 (dt, *J*=7,9, 2,0 Hz, 1 H), 8,75 (dd, *J*=5,2, 1,6 Hz, 1 H), 9,29 (dd, *J*=2,2, 1,0 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) *m/z* 292 (M+H)⁺.

Ejemplo 25

30 2-nitro-5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol

35 **[0152]**El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N'*-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 3-hidroxi-4-nitrobenzoico (Maybridge). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,51 (d, *J*=9,1 Hz, 1 H), 6,92 - 7,31 (s (ancho), 1 H), 7,61 (ddd, *J*=7,9, 4,8, 0,8 Hz, 1 H), 7,68 (dd, *J*=9,1, 2,4 Hz, 1 H), 8,40 (dt, *J*=7,9, 2,0 Hz, 1 H), 8,53 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,77 (dd, *J*=4,8, 1,6 Hz, 1 H), 9,20 (d, *J*=1,6 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) *m/z* 285 (M+H)⁺.

Ejemplo 26

40 5-(2,3,6-trifluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol

45 **[0153]**El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N'*-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 2,3,6-trifluorobenzoico (Aldrich). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,26 - 7,35 (m, *J*=9,4, 9,4, 3,8, 2,0 Hz, 1 H), 7,62 - 7,77 (m, 2 H), 8,57 (dt, *J*=8,0, 1,9 Hz, 1 H), 8,76 (dd, *J*=4,8, 1,6 Hz, 1 H), 9,30 (dd, *J*=2,4, 0,8 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) *m/z* 278 (M+H)⁺.

Ejemplo 27

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

50 **[0154]**El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N'*-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 4-(2,2,2-trifluoroacetil)benzoico (Aldrich). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,81 (ddd, *J*=7,9, 5,2, 0,8 Hz, 1 H), 7,96 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H), 8,28 (d, *J*=8,7 Hz, 2 H), 8,76 (dt, *J*=8,2, 1,8 Hz, 1 H), 8,82 (dd, *J*=5,2, 1,6 Hz, 1 H), 9,38 (d, *J*=1,6 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) *m/z* 320, (M+H)⁺.

55 Ejemplo 28

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

60 **[0155]**El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N'*-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 3-fluorobenzoico (Aldrich). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,43 - 7,51 (m, *J*=8,5, 8,5, 2,6, 1,0 Hz, 1 H), 7,61 - 7,72 (m, 2 H), 7,98 (ddd, *J*=9,1, 2,6, 1,4 Hz, 1 H), 8,08 (ddd, *J*=8,0, 1,3, 1,0 Hz, 1 H), 8,56 (dt, *J*=8,0, 1,9 Hz, 1 H), 8,74 (dd, *J*=5,2, 1,6 Hz, 1 H), 9,30 (dd, *J*=2,0, 0,8 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) *m/z* 242 (M+H)⁺.

Ejemplo 29

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

- 5 **[0156]**El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N'*-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 4-fluorobenzoico (Aldrich). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,39 (t, *J*=8,9 Hz, 2 H), 7,64 (ddd, *J*=7,9, 4,8, 0,8 Hz, 1 H), 8,27 - 8,35 (m, 2 H), 8,55 (ddd, *J*=8,1, 2,0, 1,8 Hz, 1 H), 8,74 (dd, *J*=5,0, 1,8 Hz, 1 H), 9,29 (dd, *J*=2,2, 1,0 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) *m/z* 242 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 30

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

- 15 **[0157]**El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N'*-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 2-fluorobenzoico (Aldrich). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,38 - 7,49 (m, 2 H), 7,64 (ddd, *J*=8,0, 4,9, 1,0 Hz, 1 H), 7,70 - 7,79 (m, 1 H), 8,28 (td, *J*=7,5, 1,9 Hz, 1 H), 8,57 (dt, *J*=8,1, 1,9 Hz, 1 H), 8,74 (dd, *J*=4,7, 1,7 Hz, 1 H), 9,31 (dd, *J*=2,2, 0,8 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) *m/z* 242 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 31

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

- 25 **[0158]**El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N'*-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 3-ciano-5-fluorobenzoico (Aldrich). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,65 (ddd, *J*=8,0, 5,1, 0,8 Hz, 1 H), 7,95 (ddd, *J*=8,1, 2,6, 1,6 Hz, 1 H), 8,32 (ddd, *J*=8,7, 2,6, 1,4 Hz, 1 H), 8,46 (t, *J*=1,4 Hz, 1 H), 8,58 (ddd, *J*=8,1, 2,0, 1,8 Hz, 1 H), 8,76 (dd, *J*=5,2, 1,6 Hz, 1 H), 9,31 (dd, *J*=2,0, 0,8 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) *m/z* 267 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 32

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

Ejemplo 32A

- 35 3-(2,3-difluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol

- 40 **[0159]**El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 2,3-difluoro-*N'*-hidroxibenzimidamida (Tyger Scientific) e hidrocioruro de cloruro de nicotinoilo (Aldrich). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,42 - 7,61 (m, 1 H), 7,67 - 7,85 (m, 2 H), 7,91 - 8,04 (m, 1 H), 8,57 (dt, *J*=8,1, 1,9 Hz, 1 H), 8,92 (dd, *J*=4,8, 1,6 Hz, 1 H), 9,36 (dd, *J*=2,4, 0,8 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) *m/z* 260 (M+H)⁺.

Ejemplo 32B

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

- 45 **[0160]**Una solución del producto del Ejemplo 32A (320 mg, 1,23 mmol) en acetato de etilo (5 mL) se agitó con ácido clorhídrico (Aldrich, 4 M en dioxano, 0,5 mL, 2,0 mmoles) a temperatura ambiente durante 4 horas. El compuesto del título se recogió por filtración y se secó a vacío. ¹H NMR (300 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7,35 - 7,46 (m, 1 H), 7,49 - 7,63 (m, 1 H), 7,93 - 8,07 (m, 1 H), 8,24 (dd, *J*=8,1, 5,8 Hz, 1 H), 9,10 (dd, *J*=5,8, 1,4 Hz, 1 H), 9,23 (dt, *J*=8,0, 1,8 Hz, 1 H), 9,66 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) *m/z* 260 (M+H)⁺.

Ejemplo 33

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

- 55 Ejemplo 33A

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

- 60 **[0161]**El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando 3,4-difluoro-*N'*-hidroxibenzimidamida (Tyger Scientific) e hidrocioruro de cloruro de nicotinoilo (Aldrich). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,74 (dd, *J*=7,5, 4,4 Hz, 1 H), 8,60 (dt, *J*=7,8, 2,1 Hz, 1 H), 8,93 (dd, *J*=4,8, 1,6 Hz, 1 H), 9,38 (dd, *J*=2,2, 1,0 Hz, 1 H), 9,44 - 9,48 (m, 3 H) ppm; MS (DCI/NH₃) *m/z* 260 (M+H)⁺.

Ejemplo 33B

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

- 5 **[0162]**Una solución del producto del Ejemplo 32A (280 mg, 1,08 mmoles) en acetato de etilo (5 mL) se agitó con ácido clorhídrico (Aldrich, 4 M en dioxano, 0,5 mL, 2,0 mmoles) a la temperatura ambiente durante 4 horas. El compuesto del título se recogió por filtración y se secó a vacío. ¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7,52 (td, J=10,5, 8,3 Hz, 1 H), 8,00 - 8,17 (m, 2 H), 8,26 (ddd, J=8,1, 5,8, 0,7 Hz, 1 H), 9,08 - 9,14 (m, 1 H), 9,22 - 9,30 (m, 1 H), 9,66 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 260 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 34

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

- 15 **[0163]**El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando N'-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 2,6-difluorobenzoico (Aldrich). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,29 (t, J=8,6 Hz, 2 H), 7,65 (ddd, J=8,0, 4,9, 1,0 Hz, 1 H), 7,77 (tt, J=8,6, 6,1 Hz, 1 H), 8,57 (ddd, J=8,3, 1,9, 1,7 Hz, 1 H), 8,75 (dd, J=4,7, 1,7 Hz, 1 H), 9,30 (dd, J=2,2, 0,8 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 260 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 35

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

- 25 **[0164]**El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando N'-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 3-sulfamoilbenzoico (Oakwood). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,65 (ddd, J=8,0, 4,9, 1,0 Hz, 1 H), 7,83 (t, J=7,9 Hz, 1 H), 8,21 (ddd, J=7,9, 1,8, 1,0 Hz, 1 H), 8,45 (dt, J=7,9, 1,4 Hz, 1 H), 8,58 (dt, J=8,0, 1,9 Hz, 1 H), 8,73 - 8,77 (m, 2 H), 9,31 (dd, J=2,2, 1,0 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 303 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 36

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

- 35 **[0165]**El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando N'-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 2,4-difluorobenzoico (Aldrich). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,23 - 7,36 (m, 2 H), 7,64 (ddd, J=8,1, 5,0, 0,8 Hz, 1 H), 8,35 (td, J=8,5, 6,4 Hz, 1 H), 8,56 (dt, J=7,8, 1,9 Hz, 1 H), 8,74 (dd, J=5,1, 1,7 Hz, 1 H), 9,30 (dd, J=2,2, 0,8 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 260 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 37

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

- 45 **[0166]**El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando N'-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 2,3,4-trifluorobenzoico (Aldrich). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,37 - 7,48 (m, J=9,3, 9,3, 7,1, 2,4 Hz, 1 H), 7,64 (ddd, J=7,9, 5,0, 1,0 Hz, 1 H), 8,08 - 8,18 (m, 1 H), 8,56 (dt, J=8,0, 1,9 Hz, 1 H), 8,75 (dd, J=5,0, 9,8 Hz, 1 H), 9,30 (dd, J=2,0, 0,8 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 278 (M+H)⁺.

Ejemplo 38

- 50 5-(3,4,5-trifluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol

- [0167]**El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando N'-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 3,4,5-trifluorobenzoico (Aldrich). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,64 (ddd, J=8,0, 4,9, 1,0 Hz, 1 H), 8,01 - 8,13 (m, 2 H), 8,56 (ddd, J=8,1, 1,8, 1,6 Hz, 1 H), 8,75 (dd, J=4,8, 1,6 Hz, 1 H), 9,29 (dd, J=2,0, 0,8 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 278 (M+H)⁺.

55

Ejemplo 39

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

- 60 **[0168]**El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando N'-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 4-cloro-3-fluorobenzoico (Aldrich). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7,64 (ddd, J=7,9, 5,0, 1,0 Hz, 1 H), 7,78 (dd, J=8,3, 7,5 Hz, 1 H), 8,07 (ddd, J=8,3, 2,0, 0,8 Hz, 1 H), 8,12 (dd, J=9,5, 2,0

Hz, 1 H), 8,55 (dt, $J=7,9$, 2,0 Hz, 1 H), 8,74 (dd, $J=5,0$, 1,8 Hz, 1 H), 9,28 - 9,30 (m, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 276 (M+H)⁺.

Ejemplo 40

5

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

[0169]El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando N'-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y cloruro de 3-nitrobenzoilo (Aldrich). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,44 - 7,55 (m, 1 H), 7,82 (t, $J=8,3$ Hz, 1 H), 8,43 - 8,60 (m, 3 H), 8,80 (dd, $J=4,7$, 1,7 Hz, 1 H), 9,07 - 9,13 (m, 1 H), 9,42 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 269 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 41

15

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

[0170]El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando N'-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 3-(metilsulfonyl)benzoico (Aldrich). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 3,24 (s, 3 H), 7,65 (ddd, $J=8,0$, 4,9, 1,0 Hz, 1 H), 7,89 - 7,96 (m, 1 H), 8,28 (ddd, $J=8,0$, 1,9, 1,0 Hz, 1 H), 8,55 - 8,61 (m, 2 H), 8,75 (dd, $J=5,1$, 1,7 Hz, 1 H), 8,78 (t, $J=1,5$ Hz, 1 H), 9,32 (dd, $J=2,2$, 0,8 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 302 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 42

25

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

Ejemplo 42A

30

2-cloro-N'-hidroxiisonicotinimidamida

[0171]Una solución de 2-cloroisonicotinonitrilo (Aldrich, 0,73 g, 5,27 mmoles), e hidroxilamina (Aldrich, 50% en peso, 0,348 g, 5,27 mmoles) en metanol (10 mL) se calentó a reflujo y se agitó durante 1 hora. La materia volátil se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,09 (s, 2 H), 7,67 (dd, $J=5,4$, 1,4 Hz, 1 H), 7,73 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 8,40 (d, $J=5,2$ Hz, 1 H), 10,22 (s, 1H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 172 (M+H)⁺, 174 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 42B

40

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

[0172]El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el producto del Ejemplo 42A e hidrocloreuro de cloruro de nicotinoilo (Aldrich). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,73 (ddd, $J=8,0$, 4,9, 1,0 Hz, 1 H), 8,04 - 8,13 (m, 2 H), 8,59 (dt, $J=7,9$, 2,0 Hz, 1 H), 8,71 (d, $J=5,2$ Hz, 1 H), 8,92 (dd, $J=5,0$, 1,8 Hz, 1 H), 9,38 (dd, $J=2,2$, 1,0 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 259 (M+H)⁺, 261 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 43

50

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

[0173]Se agitó una solución del producto del Ejemplo 1 (248 mg, 1 mmol) en THF (10 mL) con trimetilsilanolato de potasio (257 mg, 2.000 mmoles) a 65°C durante 10 horas, después se sofocó con agua (20 mL) y se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. El producto precipitado se filtró y se secó a vacío para dar el compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,67 (ddd, $J=7,9$, 4,8, 0,8 Hz, 1 H), 7,78 (t, $J=7,7$ Hz, 1 H), 8,23 (dt, $J=8,1$, 1,4, 1,2 Hz, 1 H), 8,30 [s (ancho, 2 H)], 8,36 (dt, $J=8,1$, 1,3 Hz, 1 H), 8,48 (dt, $J=7,9$, 2,0 Hz, 1 H), 8,68 - 8,73 (m, 1 H), 8,83 (dd, $J=4,8$, 1,6 Hz, 1 H), 9,28 (dd, $J=2,2$, 1,0 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 267 (M+H)⁺.

55

Ejemplo 44

60

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

[0174]Se calentó una solución del producto del Ejemplo 42 (100 mg, 0,39 mmoles) en ácido clorhídrico concentrado (Aldrich, 36,5%, 3,0 mL) en un microondas Emry™ Creator a 150°C a 300 vatios durante 60 minutos. Después se concentró. El residuo se agitó en etanol/acetato de etilo (v. 1/1,5 mL) a la temperatura ambiente durante 1 hora. El compuesto del título se recogió por filtración y se secó. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,75 (dd, $J=6,7$, 1,6 Hz, 1

H), 7,04 (d, $J=1,6$ Hz, 1 H), 7,61 (d, $J=5,9$ Hz, 1 H), 7,67 - 7,81 (m, 1 H), 8,56 (dt, $J=8,0, 1,9$ Hz, 1 H), 8,91 (dd, $J=5,0, 1,8$ Hz, 1 H), 9,31 - 9,40 (m, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 241 (M+H)⁺.

Ejemplo 45

5

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

[0175]Se acopló N'-hidroxinicotinimidamida (274 mg, 2,00 mmoles) con ácido 3-(*terc*-butoxicarbonil)benzoico (Aldrich) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 8. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1,65 (s, 9 H), 7,65 (ddd, $J=7,9, 4,8, 0,8$ Hz, 1 H), 7,71 - 7,77 (m, 1 H), 8,26 (ddd, $J=7,7, 1,8, 1,6$ Hz, 1 H), 8,42 - 8,46 (m, 1 H), 8,57 (dt, $J=7,9, 2,0$ Hz, 1 H), 8,73 - 8,78 (m, 2 H), 9,31 (dd, $J=2,2, 1,0$ Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 324 (M+H)⁺.

Ejemplo 46

15

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

[0176]Se agitó una solución del producto del Ejemplo 25 (284 mg, 1 mmoles) en tetrahidrofurano (10 mL) con níquel Raney® (Aldrich, 100 mg) en atmósfera de hidrógeno a la temperatura ambiente durante 2 horas. El catalizador se eliminó a continuación por filtración y la solución orgánica se concentró para dar el compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) 5,67 (s, 2 H), 6,74 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,41 - 7,50 (m, 2 H), 7,62 (dd, $J=8,3, 4,6$ Hz, 1 H), 8,39 (dt, $J=8,2, 1,9, 1,7$ Hz, 1 H), 8,78 (dd, $J=4,7, 1,7$ Hz, 1 H), 9,20 (d, $J=1,7$ Hz, 1 H), 9,74 (s (ancho), 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 255 (M+H)⁺.

Ejemplo 47

25

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

[0177]Se cerró herméticamente una solución del producto del Ejemplo 42 (100 mg, 0,39 mmoles) en dimetilformamida (2,0 mL) e hidróxido de amonio (0,5 mL) y se calentó a 150°C en un microondas Emry™ Creator a 150°C a 300 vatios durante 60 minutos. Después se concentró. El residuo se agitó en agua (5 mL) a la temperatura ambiente durante 1 hora. El compuesto del título se recogió por filtración y se secó. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,12 (s, 6 H), 7,18 (dd, $J=5,2, 1,2$ Hz, 1 H), 7,21 (t, $J=1,2$ Hz, 1 H), 7,66 - 7,78 (m, 1 H), 8,31 (dd, $J=4,8, 0,8$ Hz, 1 H), 8,57 (ddd, $J=8,3, 2,0, 1,6$ Hz, 1 H), 8,91 (dd, $J=5,0, 1,8$ Hz, 1 H), 9,35 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 268 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 48

40

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

[0178]Se agitó una solución del producto del Ejemplo 45 (180 mg, 0,56 mmoles) en cloruro de metileno (5 mL) con ácido trifluoroacético (1 mL) a la temperatura ambiente durante 4 horas. Después se concentró y el residuo se agitó en agua (15 mL) durante 1 hora. El producto precipitado se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,66 (ddd, $J=7,9, 4,8, 0,8$ Hz, 1 H), 7,83 (t, $J=7,5$ Hz, 1 H), 8,28 (ddd, $J=8,0, 1,5, 1,2$ Hz, 1 H), 8,42 - 8,51 (m, 2 H), 8,70 (t, $J=1,6$ Hz, 1 H), 8,83 (dd, $J=5,0, 1,8$ Hz, 1 H), 9,28 (dd, $J=2,2, 1,0$ Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 268 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 49

50

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

[0179]Una solución del producto del Ejemplo 1 (248 mg, 1,0 mmol) en tolueno (anhidro, 10 mL) se agitó con azidotributiestannano (Aldrich, 498 mg, 1,50 mmoles) a 110°C durante 15 horas. Después se enfrió a la temperatura ambiente y se agitó con 5 mL de hidróxido de sodio (1 N) a la temperatura ambiente durante 1 hora. La solución orgánica se separó, la mezcla acuosa se aciduló a pH = 2-3 con ácido clorhídrico (10% en peso) y se agitó durante 2 horas. El producto precipitado se recogió por filtración y se secó para dar el producto del título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,70-7,76 (m, 1 H), 7,86 - 7,98 (m, 1 H), 8,23 (ddd, $J=7,8, 1,7, 1,0$ Hz, 0,2 H), 8,38 - 8,46 (m, 1,6 H), 8,49 - 8,53 (m, 0,2 H), 8,56 (ddd, $J=8,1, 1,9$ Hz, 0,8 H), 8,65 (ddd, $J=1,7, 0,7$ Hz, 0,2 H), 8,83 - 8,92 (m, 2 H), 9,30 (dd, $J=2,2, 0,8$ Hz, 0,2 H), 9,33 (dd, $J=2,2, 0,8$ Hz, 0,8 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 292 (M+H)⁺.

55

Ejemplo 50

60

N,N-dietil-3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencenosulfonamida

Ejemplo 50A

ácido 3-(N,N-dietilsulfamoil)benzoico

- 5 **[0180]**Se añadió dietilamina (Aldrich, 2,5 mL, 24 mmoles) a una solución de ácido 3-(clorosulfonyl)benzoico (Aldrich, 2,0 g, 9,1 mmoles) en diclorometano anhidro (20 mL) a 0°C. Después, la mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. La materia volátil se eliminó a presión reducida. El residuo se trató con hidrogenosulfato de potasio acuoso (1 M, 10 mL) y después se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio filtrado y después se concentraron para dar el compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1,13 (t, J=7,1 Hz, 6 H), 3,22 - 3,30 (m, 4 H), 7,69 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 8,03 (ddd, J=7,9, 1,9, 1,4 Hz, 1 H), 8,25 (dt, J=7,8, 1,4 Hz, 1 H), 8,40 (t, J=1,7 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 275 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 50B

- 15 N,N-dietil-3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoesulfonamida

[0181]El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando N'-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y el producto del Ejemplo 50A. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1,17 (t, J=7,1 Hz, 6 H), 3,29 - 3,37 (m, 4 H), 7,65 (ddd, J=8,1, 5,0, 0,8 Hz, 1 H), 7,86 (t, J=7,6 Hz, 1 H), 8,14 (ddd, J=7,9, 1,8, 1,2 Hz, 1 H), 8,48 (dt, J=7,9, 1,5 Hz, 1 H), 8,58 (dt, J=8,1, 1,9 Hz, 1 H), 8,62 (t, J=1,5 Hz, 1 H), 8,75 (dd, J=5,1, 1,7 Hz, 1 H), 9,31 (dd, J=2,2, 0,8 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 359 (M+H)⁺.

Ejemplo 51

- 25 2-fluoro-5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo

[0182]El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando N'-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 3-ciano-4-fluorobenzoico (Aldrich). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,62 - 7,71 (m, 2 H), 8,54 - 8,63 (m, 2 H), 8,69 (dd, J=5,9, 2,2 Hz, 1 H), 8,75 (dd, J=4,9, 1,5 Hz, 1 H), 9,30 (dd, J=2,0, 1,0 Hz, 1 H); MS (DCI/NH₃) m/z 267 (M+H)⁺.

Ejemplo 52

- 35 3-(3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol - ácido clorhídrico

[0183]El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 49 utilizando el producto del Ejemplo 3 y azidotributilestannano (Aldrich). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,74 (dd, J=7,3, 5,4 Hz, 1 H), 7,87 (t, J=7,7 Hz, 1 H), 8,25 - 8,43 (m, 2 H), 8,53 - 8,70 (m, 1 H), 8,75 - 8,85 (m, 1 H), 8,88 - 9,00 (m, 1 H), 9,32 - 9,58 (m, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 292 (M+H)⁺.

Ejemplo 53

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

- 45 Ejemplo 53A

6-Cloro-N'-hidroxinicotinimidamida

[0184]Se calentó a reflujo una solución de 2-cloroisonicotinonitrilo (Aldrich, 5,0 g, 36,1 mmoles) e hidroxilamina (Aldrich, 50% en peso, 2,38 g, 36,0 mmoles) en metanol (100 mL) y se agitó durante 1 hora. La materia volátil se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,03 (s, 2 H), 7,54 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 8,07 (dd, J=8,3, 2,4 Hz, 1 H), 8,67 (d, J=2,8 Hz, 1 H), 9,94 (s, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 172 (M+H)⁺, 189 (M+H)⁺.

- 55 Ejemplo 53B

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

[0185]El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el producto del Ejemplo 53A e hidrocloruro de cloruro de nicotinoilo (Aldrich). ¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 7,62 - 7,75 (m, 2 H), 8,53 (dd, J=8,1, 2,4 Hz, 1 H), 8,60 - 8,67 (m, 1 H), 8,85 (dd, J=5,1, 1,7 Hz, 1 H), 9,14 (dd, J=2,4, 0,7 Hz, 1 H), 9,39 (dd, J=2,2, 0,8 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 259 (M+H)⁺, 261 (M+H)⁺.

Ejemplo 54

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

5 **[0186]**El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando *N'*-hidroxinicotinimidamida (Tyger) y cloruro de 6-cloronicotinoilo (Aldrich). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (dd, J=7,6, 5,3 Hz, 1 H), 7,57 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 8,40 - 8,48 (m, 2 H), 8,80 (dd, J=4,7, 1,7 Hz, 1 H), 9,24 (d, J=2,4 Hz, 1 H), 9,40 (d, J=2,4 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 259 (M+H)⁺, 261 (M+H)⁺.

Ejemplo 55

10 5-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2(1H)-ona

15 **[0187]**Se calentó una solución del producto del Ejemplo 53B (0,10 g, 0,39 mmoles) en ácido clorhídrico concentrado (1,0 mL) en un microondas a 150°C a 300 vatios durante 60 minutos. Después se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía [gel de sílice, CHCl₃/metanol (con hidróxido de amonio al 10% v/v), v. 90/10] para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,28 - 6,73 (m, 1 H), 7,64 - 7,74 (m, 1 H), 7,98 (dd, J=9,5, 2,7 Hz, 1 H), 8,14 (d, J=2,4 Hz, 1 H), 8,49 - 8,56 (m, 1 H), 8,89 (dd, J=4,7, 1,7 Hz, 1 H), 9,32 (d, J=1,4 Hz, 1 H), 12,17 (s, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 241 (M+H)⁺, 258 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 56

20 5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2(1H)-ona

25 **[0188]**El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 55 utilizando el producto del Ejemplo 54. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,55 (d, J=9,2 Hz, 1 H), 7,63 (dd, J=7,6, 5,3 Hz, 1 H), 8,05 (dd, J=9,8, 2,7 Hz, 1 H), 8,31 - 8,47 (m, 2 H), 8,80 (d, J=3,4 Hz, 1 H), 9,22 (s, 1 H), 12,41 (s, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 241 (M+H)⁺, 258 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 57

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

Ejemplo 57A

35 ácido 3-(N-metilsulfamoil)benzoico

[0189]El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 50A utilizando ácido 3-(clorosulfonil)benzoico (Aldrich) y metilamina (Aldrich). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2,54 (s, 3 H), 7,70 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 8,02 - 8,07 (m, 1 H), 8,23 - 8,28 (m, 1 H), 8,45 (t, J=1,9 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 233 (M+NH₄)⁺.

40 Ejemplo 57B

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

45 **[0190]**El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N'*-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y el producto del Ejemplo 57A. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2,60 (s, 3 H), 7,65 (ddd, J=8,1, 5,0, 0,8 Hz, 1 H), 7,87 (t, J=8,1 Hz, 1 H), 8,15 (ddd, J=8,0, 1,9, 1,0 Hz, 1 H), 8,48 (ddd, J=7,8, 1,7, 1,0 Hz, 1 H), 8,58 (dt, J=8,1, 1,9 Hz, 1 H), 8,67 (t, J=1,5 Hz, 1 H), 8,75 (dd, J=4,7, 1,7 Hz, 1 H), 9,31 (dd, J=2,2, 0,8 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 317 (M+H)⁺.

50 Ejemplo 58

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

Ejemplo 58A

55 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)anilina

60 **[0191]**El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 46 utilizando el producto del Ejemplo 40. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5,60 (s, 2 H), 6,84 - 6,93 (m, 1 H), 7,24 - 7,33 (m, 2 H), 7,41 (d, J=1,7 Hz, 1 H), 7,60 - 7,67 (m, 1 H), 8,38 - 8,45 (m, 1 H), 8,81 (dd, J=5,1, 1,7 Hz, 1 H), 9,23 (d, J=2,4 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 239 (M+H)⁺, 256 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 58B

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

[0192]Se agitó una solución del producto del Ejemplo 58A (60 mg, 0,25 mmoles) en acetato de etilo (2 mL) con ácido clorhídrico (Aldrich, 4 M en dioxano, 0,14 mL, 0,55 mmoles) a la temperatura ambiente durante 4 horas. El compuesto del título se recogió por filtración y se secó a vacío. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,44 (d, $J=7,9$ Hz, 1 H), 7,62 (t, $J=7,9$ Hz, 1 H), 7,80 (dd, $J=7,9$, 5,2 Hz, 1 H), 7,85 - 7,96 (m, 2 H), 8,60 (d, $J=7,9$ Hz, 1 H), 8,90 (d, $J=4,8$ Hz, 1 H), 9,31 (s, 1 H) ppm; MS (DCI/ NH_3) m/z 239 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 256 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

Ejemplo 59

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

[0193]Se agitó una solución del producto del Ejemplo 62 (120 mg, 0,34 mmoles) en acetato de etilo (5 mL) con ácido clorhídrico (Aldrich, 4 M en dioxano, 0,5 mL, 2,0 mmoles) a la temperatura ambiente durante 4 horas. El producto precipitado se recogió por filtración y se secó a vacío para dar el compuesto del título. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,21 (q, $J=5,9$ Hz, 2 H), 7,65 - 7,79 (m, 2 H), 7,86 (dt, $J=8,0$, 1,3 Hz, 1 H), 8,24 (dt, $J=7,7$, 1,4 Hz, 1 H), 8,35 - 8,45 (m, 3 H), 8,48 (dt, $J=8,1$, 1,9 Hz, 1 H), 8,85 (dd, $J=4,9$, 1,2 Hz, 1 H), 9,28 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/ NH_3) m/z 253 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 60

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

[0194]El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando *N*-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y cloruro de 2-cloroisonicotinoilo (Maybridge). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,68 (ddd, $J=7,9$, 4,8, 0,8 Hz, 1 H), 8,16 (dd, $J=5,1$, 1,4 Hz, 1 H), 8,23 (dd, $J=1,5$, 0,8 Hz, 1 H), 8,42 - 8,54 (m, 1 H), 8,77 (dd, $J=5,1$, 0,7 Hz, 1 H), 8,84 (dd, $J=4,7$, 1,7 Hz, 1 H), 9,28 (dd, $J=2,2$, 0,8 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/ NH_3) m/z 259 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 261 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 61

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

[0195]El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 44 utilizando el producto del Ejemplo 60. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6,81 (dd, $J=6,6$, 1,9 Hz, 1 H), 7,09 - 7,14 (m, 1 H), 7,67 - 7,76 (m, 2 H), 8,51 (dt, $J=8,0$, 1,9, 1,7 Hz, 1 H), 8,86 (dd, $J=4,9$, 1,5 Hz, 1 H), 9,28 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/ NH_3) m/z 241 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 62

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

[0196]El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N*-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 3-((terc-butoxicarbonilamino)metil)benzoico (Fluka). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,42 (s, 9 H), 4,27 (d, $J=6,1$ Hz, 2 H), 7,51 - 7,72 (m, 4 H), 8,01 - 8,17 (m, 2 H), 8,45 (dt, $J=8,1$, 1,9 Hz, 1 H), 8,82 (dd, $J=5,1$, 1,7 Hz, 1 H), 9,26 (dd, $J=2,2$, 0,8 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/ NH_3) m/z 353 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 63

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

[0197]El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando *N*-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y cloruro de 3-bromobenzoilo (Aldrich). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,60 - 7,71 (m, 2 H), 7,98 (ddd, $J=8,1$, 2,0, 1,0 Hz, 1 H), 8,22 (ddd, $J=7,4$, 1,6, 1,3 Hz, 1 H), 8,35 (t, $J=1,8$ Hz, 1 H), 8,46 (dt, $J=7,9$, 2,0 Hz, 1 H), 8,83 (dd, $J=4,8$, 1,6 Hz, 1 H), 9,27 (dd, $J=2,4$, 0,8 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/ NH_3) m/z 302 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 304 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 64

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

[0198]Se desgasificó una solución del producto del Ejemplo 63 (200 mg, 0,66 mmoles) y pirrolidin-2-ona (Aldrich, 85 mg, 0,99 mmoles) en tolueno (anhidro 10 mL) y se purgó con nitrógeno tres veces, se añadieron carbonato de cesio (Aldrich, 324 mg, 0,993 mmoles) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (Aldrich, 12,1 mg, 0,013 mmoles), 4,5-bis

(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Aldrich, 23,0 mg, 0,040 mmoles), Xantphos), se desgasificaron y se purgaron con nitrógeno tres veces. Después, la mezcla se calentó a 100°C y se agitó bajo nitrógeno durante 15 horas. A continuación se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con salmuera (2 x 5 mL), se concentró, se purificó con cromatografía (v. acetato de etilo/hexano = 1/1, $R_F=0,1$) para dar el compuesto del título. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,04 - 2,19 (m, 2 H), 2,57 (t, $J=7,9$ Hz, 2 H), 3,95 (t, $J=6,9$ Hz, 2 H), 7,60 - 7,75 (m, 2 H), 7,84 - 8,10 (m, 2 H), 8,46 (dt, $J=7,9$, 2,0 Hz, 1 H), 8,64 (t, $J=2,0$ Hz, 1 H), 8,82 (dd, $J=5,0$, 1,8 Hz, 1 H), 9,26 (dd, $J=2,4$, 0,8 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/ NH_3) m/z 307 (M+H) $^+$.

Ejemplo 65

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

[0199]El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N*-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)benzoico (Aldrich). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1,56 (s, 9 H), 6,71 (s, 1 H), 7,39 - 7,58 (m, 2 H), 7,68 (d, $J=7,9$ Hz, 1 H), 7,89 (d, $J=9,1$ Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,45 (d, $J=7,9$ Hz, 1 H), 8,77 (d, $J=4,8$ Hz, 1 H), 9,40 (s, 1 H) ppm; MS (DCI/ NH_3) m/z 339 (M+H) $^+$, 356 (M+ NH_4) $^+$.

Ejemplo 66

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

[0200]La base libre del compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N*-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 3-((dimetilamino)metil)benzoico (Aldrich). Una solución de este base libre en acetato de etilo (5 mL) se trató con ácido clorhídrico (Aldrich, 0,5 mL, 4 M en dioxano) a la temperatura ambiente durante 2 horas. El compuesto del título se recogió por filtración y se secó a vacío. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 2,93 (s, 6 H), 4,51 (s, 2 H), 7,82 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,90 (dt, $J=7,8$, 1,5 Hz, 1 H), 8,23 (dd, $J=8,0$, 5,9 Hz, 1 H), 8,42 (dt, $J=7,7$, 1,4 Hz, 1 H), 8,49 (t, $J=1,5$ Hz, 1 H), 9,04 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 9,21 (dt, $J=8,1$, 1,7 Hz, 1 H), 9,56 (s, 1 H) ppm; MS (DCI/ NH_3) m/z 281 (M+H) $^+$.

Ejemplo 67

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

Ejemplo 67A

4-(3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

[0201]Una solución del producto del Ejemplo 63 (200 mg, 0,66 mmoles) y piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Aldrich, 123 mg, 0,66 mmoles) en tolueno (anhidro, 10 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces, se añadieron *t*-butóxido de sodio (Aldrich, 64 mg, 0,66 mmoles) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (Aldrich, 12,1 mg, 0,013 mmoles), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Aldrich, 23,0 mg, 0,040 mmoles, Xantphos), se desgasificaron y se purgaron con nitrógeno tres veces. Después, la mezcla se calentó a 100°C y se agitó bajo nitrógeno durante 15 horas. A continuación se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con salmuera (2 x 5 mL), se concentró, se purificó con cromatografía (v. acetato de etilo/hexano = 1/1, $R_F=0,6$) para dar el compuesto del título. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, MeOH- d_4) δ 1,49 (s, 9 H), 3,25 - 3,30 (m, 4 H), 3,56 - 3,71 (m, 4 H), 7,31 (ddd, $J=8,4$, 2,6, 0,8 Hz, 1 H), 7,49 (t, $J=8,0$ Hz, 1 H), 7,64 (ddd, $J=8,0$, 4,9, 0,7 Hz, 1 H), 7,70 (dt, $J=8,0$, 1,1 Hz, 1 H), 7,79 (dd, $J=2,4$, 1,7 Hz, 1 H), 8,56 (dt, $J=7,9$, 2,0 Hz, 1 H), 8,74 (dd, $J=4,9$, 1,5 Hz, 1 H), 9,29 (dd, $J=2,2$, 0,8 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/ NH_3) m/z 408 (M+H) $^+$.

Ejemplo 67B

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

[0202]El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 59 utilizando el producto del Ejemplo 67A. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, MeOH- d_4) δ 3,40 - 3,48 (m, 4 H), 3,54 - 3,62 (m, 4 H), 7,42 (ddd, $J=8,3$, 2,8, 0,8 Hz, 1 H), 7,58 (t, $J=8,1$ Hz, 1 H), 7,78 - 7,94 (m, 2 H), 8,24 - 8,39 (m, 1 H), 9,08 (d, $J=5,9$ Hz, 1 H), 9,32 (dt, $J=8,3$, 1,8 Hz, 1 H), 9,59 (d, $J=1,6$ Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/ NH_3) m/z 308 (M+H) $^+$.

Ejemplo 68

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

[0203]El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando *N*-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 3-acetilbenzoico (Aldrich). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 2,72 (s, 3 H), 7,66

(ddd, $J=8,0, 4,9, 1,0$ Hz, 1 H), 7,80 (t, $J=8,1$ Hz, 1 H), 8,31 (ddd, $J=8,1, 1,4, 1,2$ Hz, 1 H), 8,47 (ddd, $J=8,1, 1,4, 1,2$ Hz, 1 H), 8,59 (ddd, $J=8,1, 2,0, 1,8$ Hz, 1 H), 8,75 (dd, $J=5,2, 1,6$ Hz, 1 H), 8,81 (t, $J=1,4$ Hz, 1 H), 9,32 (dd, $J=2,4, 0,8$ Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 266 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 69

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

10 **[0204]**El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el producto del Ejemplo 53A y cloruro de 2,3-difluorobenzoílo (Aldrich). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,41 - 7,59 (m, 1 H), 7,76 - 7,93 (m, 2 H), 8,05 (dd, $J=7,8, 6,1$ Hz, 1 H), 8,48 (dd, $J=8,3, 2,5$ Hz, 1 H), 9,08 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 294 (M+H)⁺, 296 (M+H)⁺.

Ejemplo 70

15

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

20 **[0205]**El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el producto del Ejemplo 53A y cloruro de 3,4-difluorobenzoílo (Aldrich). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,70 - 7,83 (m, 2 H), 8,03 - 8,15 (m, 1 H), 8,22 - 8,36 (m, 1 H), 8,48 (dd, $J=8,1, 2,4$ Hz, 1 H), 9,08 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 294 (M+H)⁺, 296 (M+H)⁺.

Ejemplo 71

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

Ejemplo 71A

30

(R)-2-(3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

35 **[0206]**Bajo nitrógeno, a una solución de pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (Aldrich, 0,52 g, 3,00 mmoles) y (-)-esparteína (Aldrich, 0,69 g, 3,0 mmoles) en t-butilmetil éter (Aldrich, anhidro, 10 mL) se le añadió sec-butilitio (Aldrich, 1,4 M en ciclohexano, 2,2 mL, 3,1 mmoles) a -78°C. Una vez completada la adición, se agitó a -78°C durante 3 horas. A continuación se añadió lentamente cloruro de zinc (Aldrich, 1 M en éter dietílico, 2,0 mL, 2,0 mmoles), y la solución resultante se agitó a -78°C durante 30 minutos adicionales y después se calentó hasta la temperatura ambiente, se agitó durante otros 30 minutos a la temperatura ambiente antes de la adición de una solución del producto del Ejemplo 63 (0,30 g, 1,0 mmoles) en tetrahidrofurano (anhidro, 5,0 mL) y bis(tri-t-butilfosfina) paladio (0) (Strem, 10,2 mg, 0,02 mmoles). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 15 horas y se sofocó con hidróxido de amonio (5 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Los extractos combinados se concentraron y se purificaron por cromatografía (v. hexanos/acetato de etilo = 1/1, R_F= 0,5) para dar el compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, MeOH-d₄) δ 1,19 (s (ancho), 6 H), 1,48 (s (ancho), 3 H), 1,83 - 2,00 (m, 2 H), 2,37 - 2,55 (m, $J=8,1, 8,1$ Hz, 1 H), 3,57 - 3,72 (m, 2 H), 4,90 - 5,14 (m, 1 H), 7,47 - 7,73 (m, 3 H), 8,00 - 8,25 (m, 2 H), 8,56 (dt, $J=8,3, 1,8$ Hz, 1 H), 8,74 (dd, $J=5,1, 1,7$ Hz, 1 H), 9,29 (dd, $J=2,0, 0,7$ Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 393 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 71B

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

50 **[0207]**El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 59 utilizando el producto del Ejemplo 71A. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,98 - 2,27 (m, 3 H), 2,39 - 2,50 (m, 1 H), 3,22 - 3,51 (m, 2 H), 4,55 - 4,81 (m, 1 H), 7,71 - 7,82 (m, 2 H), 7,96 (d, $J=7,9$ Hz, 1 H), 8,26 (dt, $J=7,8, 1,2$ Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,58 (dt, $J=8,1, 1,9$ Hz, 1 H), 8,89 (dd, $J=5,2, 1,6$ Hz, 1 H), 9,21 - 9,53 (m, $J=1,6$ Hz, 2 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 293 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 72

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

60 **[0208]**El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 8 utilizando N'-hidroxinicotinimidamida (Aldrich) y ácido 3-(1H-pirazol-3-il)benzoico (Maybridge). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,91 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H), 7,62 - 7,69 (m, 1 H), 7,72 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,79 - 7,92 (m, 1 H), 7,82-7,88 (m, 1H), 8,10-8,20 (m, 3 H), 8,49 (dt, $J=8,2, 1,9, 1,7$ Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,83 (dd, $J=4,7, 1,7$ Hz, 1 H), 9,29 (dd, $J=2,2, 0,8$ Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 290 (M+H)⁺.

Ejemplo 73

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

5 **[0209]**Se agitó una solución del producto del Ejemplo 68 (265 mg, 1,0 mmoles) en etanol (5 mL) con borohidruro de sodio (Aldrich, 83 mg, 2,2 mmoles) a la temperatura ambiente durante 16 horas. El sólido inorgánico se separó por filtración con un filtro de jeringa y la mezcla líquida se purificó por HPLC preparativa (Gilson, columna, XBridge[®] 5 µm, 30 x 100 mm, disolvente de elución, acetonitrilo/agua (pH = 10, tampón NH₄HCO₃-NH₃·H₂O), v. 5/95 a 95/5 a lo largo de 35 minutos, velocidad de flujo, 40 mL/minuto, uv, 234 nm). Las fracciones del producto deseado se
10 recogieron y se concentraron para dar el producto deseado. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1,51 (d, J=6,7 Hz, 3 H), 4,97 (q, J=6,6 Hz, 1 H), 7,57 - 7,73 (m, 3 H), 8,13 (dt, J=7,6, 1,5 Hz, 1 H), 8,28 (t, J=1,8 Hz, 1 H), 8,57 (dt, J=7,9, 1,8 Hz, 1 H), 8,74 (dd, J=5,0, 1,8 Hz, 1 H), 9,30 (dd, J=2,2, 1,0 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 268 (M+H)⁺.

Ejemplo 74

15 3-(3-(6-cloropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzocitrilo

[0210]El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 utilizando el producto del Ejemplo 53A y cloruro de 3-cianobenzonitrilo (Aldrich). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,75 (t, J=8,0 Hz, 1 H), 7,93 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 8,30 - 8,50 (m, 2 H), 8,54 (s, 1 H), 9,19 (d, J=2,4 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 283 (M+H)⁺, 300 (M+NH₄)⁺.

20

Ejemplo 75

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

[0211]Se disolvió 4-fluoro-N'-hidroxibenzimidamida (0,154 g, 1 mmol) en piridina (10 mL) y se añadió cloruro de nicotinoilo (Aldrich, 0,141 g, 1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y después se enfrió a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción enfriada se sofocó con agua (25 mL) y se filtró. El sólido se purificó adicionalmente por cromatografía en columna instantánea (metanol al 5%/diclorometano) para dar el producto del título. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,47 (t, J= 6,8 Hz, 2 H), 7,74-7,70 (m, 1 H), 8,20-8,15 (m, 2 H), 8,58-8,54 (m, 1 H), 8,91-8,89 (dd, J= 1,7,1,7 Hz, 1 H), 9,35 (d, J= 1,4 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 242 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 76

35 3-(5-(6-cloropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzocitrilo

[0212]El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 4B utilizando 3-ciano-N'-hidroxibenzimidamida (Ejemplo 4A) y cloruro de 6-cloronicotinoilo (Aldrich). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (m, 2 H), 8,17 (m, 1 H), 8,4 (m, 1 H), 8,43 (d, J=1,7 Hz, 1 H), 8,6 (m, 1 H), 9,25 (d, J=1,7 Hz, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 283 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 77

45 3-(5-(2-fluoropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzocitrilo

[0213]El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 4B utilizando 3-ciano-N'-hidroxibenzimidamida (Ejemplo 4A) y cloruro de 2-fluoronicotinoilo (Aldrich). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (m, 1 H), 7,95 (m, 1 H), 8,17 (m, 1 H), 8,17 (m, 1 H), 8,43 (m, 1 H), 8,6 (m, 1 H), 8,8 (m, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 267 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 78

55 3-fluoro-5-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzocitrilo

[0214]El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 4B utilizando 3-ciano-5-fluoro-N'-hidroxibenzimidamida (Preparado a partir de 5-fluoroisofalocitrilo utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 4A.) y cloruro de nicotinoilo (Aldrich). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,77 (m, 1 H), 8,2 (m, 2 H), 8,4 (m, 1 H), 8,6 (m, 1 H), 8,9 (m, 1 H), 9,4 (m, 1 H) ppm; MS (DCI/NH₃) m/z 267 (M+H)⁺.

60

[0215]Además de los compuestos específicos, un experto normal en la técnica reconocería fácilmente que una variedad de sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de origen también se podría incorporar a una composición o uso de la presente invención.

[0216] Las sales de adición alcalinas farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen cationes basados en metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio y similares y amonio cuaternario no tóxico y cationes de amina incluyendo amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina y similares. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de álcali incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, piperazina y similares.

[0217] También será fácilmente evidente para un experto en la técnica que los compuestos pueden ser generados in vivo mediante la administración de un precursor de fármaco que, después de la administración, libera el fármaco in vivo mediante un proceso químico o fisiológico (p. ej., un compuesto de origen que al ser llevado a un pH fisiológico o mediante la acción de una enzima se convierte en la forma de fármaco deseada).

Administración

[0218] Como se indicó anteriormente, se ha descubierto que el dolor puede ser tratado administrando concurrentemente a un paciente (p. ej., un mamífero, tal como un ser humano) que lo necesite, un PAM $\alpha 4\beta 2$ y un ligando del receptor $\alpha 4\beta 2$. Tal combinación puede ser especialmente útil al ampliar el intervalo de dosificación para la obtención de efectos terapéuticamente beneficiosos.

[0219] Según se utiliza en esta solicitud, el término "administración concurrente" se refiere a la administración del ligando del receptor $\alpha 4\beta 2$ a un paciente, al que se ha prescrito (o que ha consumido) al menos un PAM $\alpha 4\beta 2$, en el momento oportuno para que los síntomas del paciente pueden desaparecer. Esto puede significar la administración simultánea de un PAM $\alpha 4\beta 2$ y un ligando del receptor $\alpha 4\beta 2$, o la administración de los medicamentos en momentos diferentes, pero apropiados. El establecimiento de semejante régimen de dosificación adecuado será fácilmente evidente para un experto en la técnica, tal como un médico que trate los diversos estados de dolor.

[0220] El intervalo de dosificación en el que se administrarán el PAM $\alpha 4\beta 2$ y un ligando del receptor $\alpha 4\beta 2$ concurrentemente puede variar ampliamente. La dosis específica será elegida por el médico del paciente teniendo en cuenta los compuestos particulares elegidos, la gravedad de la enfermedad del paciente, cualquier otra condición afección médica o enfermedad que esté padeciendo el paciente, otros medicamentos que esté tomando el paciente y su potencial para causar una interacción o evento adverso, la respuesta previa del paciente a la medicación, y otros factores. Intervalos de dosificación adecuados para el PAM $\alpha 4\beta 2$ son de aproximadamente 0,0001 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal. Los intervalos de dosificación adecuados para el ligando del receptor $\alpha 4\beta 2$ son de aproximadamente 0,0001 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal.

[0221] El PAM $\alpha 4\beta 2$ y un ligando del receptor $\alpha 4\beta 2$ se deben administrar concurrentemente en cantidades que son eficaces para tratar el dolor del paciente, el trastorno cognitivo, o la afección relacionada. En términos más generales, se podría crear una combinación de la presente invención mediante la elección de una dosis de un PAM $\alpha 4\beta 2$ y un ligando del receptor $\alpha 4\beta 2$ de acuerdo con el espíritu de las directrices presentadas anteriormente.

[0222] La invención también se lleva a cabo mediante el uso de un PAM $\alpha 4\beta 2$ junto con un ligando del receptor $\alpha 4\beta 2$ de cualquier manera que proporcione niveles eficaces de los compuestos en el organismo al mismo tiempo. Típicamente, la combinación se administrará por vía oral.

[0223] Sin embargo, la invención no se limita a la administración oral. Se debe considerar que la invención cubre cualquier vía de administración que sea apropiada para los medicamentos implicados y para el paciente. Por ejemplo, la administración transdérmica puede ser muy conveniente para los pacientes que son olvidadizos o caprichosos para tomar los medicamentos orales. Las inyecciones pueden ser apropiadas para pacientes que rechazan su medicación. Uno de los fármacos puede ser administrado por una vía, tal como la vía oral, y los otros se pueden administrar por vía transdérmica, percutánea, intravenosa, intramuscular, intranasal, o intrarrectal, en circunstancias particulares. La vía de administración se puede variar de cualquier manera, limitada por las propiedades físicas de los fármacos y la conveniencia del paciente y el cuidador.

[0224] Basándose en la diversidad de los mecanismos de dolor crónico subyacente (p. ej., nociceptivo o neuropático, grados de intensidad del dolor, diversas etiologías, etc.), los medicamentos para el dolor disponibles actualmente no son eficaces en todos los pacientes o en todas las afecciones con dolor. Los analgésicos se pueden clasificar como analgésicos no opioides (acetaminofeno y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)), analgésicos opioides (morfina) y analgésicos coadyuvantes o co-analgésicos (fármacos antiepilépticos y antidepresivos). En una clasificación simplificada, los analgésicos no opioides se utilizan sobre todo para aliviar el dolor nociceptivo leve a moderado, los analgésicos coadyuvantes (gabapentina, pregabalina) se utilizan para aliviar el dolor neuropático, y los analgésicos opioides se utilizan para tratar el dolor severo de todos los orígenes, dependiendo de la dosis prescrita.

[0225] Los ligandos de receptores de acetilcolina nicotínicos actúan en múltiples lugares de la vía del dolor para

aliviar el dolor. Los ligandos de receptores de acetilcolina nicotínicos se encuentran en las neuronas sensoriales primarias (periferia), donde se inicia la información nociceptiva, en las regiones cuerpo celular de estas neuronas (es decir, el ganglio de la raíz dorsal o DRG), la médula espinal dorsal donde se encuentra la primera sinapsis del dolor, en las regiones del cuerpo celular del tronco cerebral que controlan la inervación descendente, así como en las regiones superiores del cerebro que integran y perciben la información sensorial tales como el tálamo y la corteza. La teoría actual apoyada por la evidencia de múltiples fuentes (revisado en Decker et al., Curr Topics Med Chem, 4: 369, 2004) es que los efectos anti-nociceptivos de los ligandos de nAChR están mediados por la activación de los núcleos del tronco cerebral con vías inhibitorias descendente de la médula espinal. Otras rutas también pueden mediar los efectos analgésicos de los agonistas de nAChR en el dolor persistente o neuropático.

[0226]Otro aspecto de la invención es el potencial para mejorar la eficacia de otros medicamentos utilizados para tratar el dolor cuando se combina con un PAM $\alpha 4\beta 2$. Como se señaló anteriormente, los ejemplos de fármacos que se utilizan actualmente incluyen opioides, gabapentina, pregabalina, duloxetina y otros. Asimismo se están desarrollando mecanismos novedosos tales como los cannabinoides, los antagonistas del receptor vaniloide, los bloqueadores de los canales de calcio y los bloqueadores de los canales de sodio para el tratamiento del dolor. Para muchos de estos mecanismos, está cobrando fuerza la idea de que un componente de la eficacia puede ser impulsado por la activación de las vías inhibitorias descendentes. Por ejemplo, los analgésicos opioides pueden bloquear la transmisión del dolor, en parte por el aumento de las vías inhibitorias descendentes para modular la transmisión del dolor a nivel espinal (Pasternack, G.W., Clin Neuropharmacol.16: 1, 1993; Lauretti, G.T., Expert Reviews in Neurotherapeutics, 6: 613-622. 2006). Dado que estos fármacos ejercen su efecto a través de la activación de las vías inhibitorias descendente, y estas rutas pueden ser compartidos o comúnmente activadas por los ligandos $\alpha 4\beta 2$ de nAChR, se prevé que la administración conjunta de PAM selectivos para $\alpha 4\beta 2$ puede conducir a una mayor eficacia de otros agentes analgésicos mediante la amplificación del control inhibitorio descendente de la activación de la médula espinal. Por lo tanto, la combinación con PAM $\alpha 4\beta 2$ PAM permite la oportunidad de crear medicamentos analgésicos, con un espectro más amplio o superior de eficacia que mejoraría el tratamiento del dolor crónico.

[0227]Otras enfermedades o trastornos mediados por nAChR también se pueden beneficiar de dicha administración concurrente. La combinación de ligandos de $\alpha 4\beta 2$ de nAChR y PAM selectivos para $\alpha 4\beta 2$ se puede utilizar para el tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con el sistema colinérgico del sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico, las enfermedades o trastornos relacionados con la contracción del músculo liso, las enfermedades o trastornos endocrinos, las enfermedades o trastornos relacionados con la neurodegeneración, las enfermedades o trastornos relacionados con la inflamación y los síntomas de abstinencia causados por la terminación del abuso de sustancias químicas, por ejemplo, en la nicotina, así como el dolor. En una realización particular, la combinación es útil para afecciones y trastornos relacionados con el trastorno por déficit de atención, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), la enfermedad de Alzheimer (AD), la esquizofrenia, el deterioro cognitivo leve, el deterioro de la memoria asociado a la edad (AAMI), la demencia senil, la demencia por SIDA, la enfermedad de Pick, la demencia asociada con cuerpos de Lewy, la demencia asociada con el síndrome de Down, la esquizofrenia, el abandono del hábito de fumar, el abuso de sustancias, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Huntington, la disminución de la función del SNC asociada con lesión cerebral traumática, el dolor agudo, el dolor post-quirúrgico, el dolor crónico, el dolor inflamatorio, el dolor neuropático, la infertilidad, la falta de circulación, la necesidad de crecimiento de nuevos vasos sanguíneos asociada con la cicatrización de heridas, más particularmente la circulación alrededor de una oclusión vascular, la necesidad de un nuevo crecimiento de los vasos sanguíneos asociado con la vascularización de injertos de piel, la isquemia, la inflamación, la sepsis, la cicatrización de heridas, y otras complicaciones asociadas con la diabetes, entre otras actividades sistémicas y neuroinmunomoduladoras. El método es útil para afecciones y trastornos relacionados con afecciones y trastornos caracterizados por la disfunción neuropsicológica y cognitiva, por ejemplo en la enfermedad de Alzheimer, el trastorno bipolar, la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo, y otros trastornos relacionados caracterizados por la disfunción cognitiva y neuropsicológica, en particular.

[0228]Por ejemplo, una realización se refiere al uso para el tratamiento o la prevención de una afección o trastorno caracterizados por la disfunción de la atención o cognitiva, tal como la enfermedad de Alzheimer y el ADHD, entre otras afecciones y trastornos. El método comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un modulador alostérico positivo del receptor nicotínico de acetilcolina de subtipo $\alpha 4\beta 2$ a un sujeto que lo necesite combinado con un fármaco que mejora la función colinérgica. Los ejemplos de tales medicamentos son los ligandos del receptor nicotínico de acetilcolina y los inhibidores de la acetilcolinesterasa.

[0229]Otro método de uso se refiere al tratamiento o la prevención de una afección o trastorno caracterizados por la disfunción neuropsicológica, por ejemplo esquizofrenia, en donde el método comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un modulador alostérico positivo del receptor nicotínico de acetilcolina de subtipo $\alpha 4\beta 2$ a un sujeto que lo necesita combinado con un agente antipsicótico.

Actividad biológica

Ejemplo 1: el Modulador alostérico positivo de $\alpha\beta 2$ aumenta los efectos de los agonistas nicotínicos.

Los Compuestos A y C son éteres heterocíclicos de 3-piridoxialquilo de acuerdo con las composiciones de la invención.

5

Análisis del flujo de calcio utilizando células que expresan subtipos de nAChR

[0230] *Procedimiento experimental:* Se cultivan hasta la confluencia células de riñón embrionario humano (HEK) 293 que expresan establemente combinaciones $\alpha\beta 2$ o $\alpha\beta 4$ humanos en matraces para el cultivo de tejidos de 162 cm² en los medio DMEM con un suplemento de FBS al 10% y 25 µg/mL de zeocina y 200 µg/mL de higromicina B. Se cultivan hasta la confluencia células de neuroblastoma IMR-32 (ATCC) en matraces para el cultivo de tejidos de 162 cm² en medio esencial mínimo con un suplemento de FBS al 10% y piruvato de sodio 1 mM, aminoácidos no esenciales al 1% y antibiótico-antimicótico al 1%. Las células se disocian a continuación utilizando tampón de disociación celular y se siembran 100-150 µl por pocillo de 3,5 x 10⁵ células/mL de suspensión celular (~ 50.000 - 100.000 células/pocillo) en placas de 96 pocillos de color negro (previamente recubiertas con poli-D-lisina) con fondo claro y se mantienen durante 24-48 horas en una incubadora de cultivo de tejidos a 37°C bajo una atmósfera de 5% de CO₂:95% de aire. Otras líneas celulares clonales o cultivos celulares primarios que expresan receptores nicotínicos $\alpha 4^*$ endógenos también se pueden utilizar en este análisis. El flujo de calcio se midió utilizando el kit de análisis de calcio 3 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) o fluo-4 (Invitrogen). Se preparó una solución de partida de colorante disolviendo cada vial suministrado por el proveedor en tampón de solución salina equilibrada de Hank (HBSS) o NMDG 150 mM, CaCl₂ 20 mM que contiene HEPES 10 mM. La solución de partida se diluyó 1:20 utilizando el mismo tampón antes de su uso. El medio de crecimiento fue retirado de las células. Las células se cargaron con 100 µl de colorante por pocillo y se incubaron a temperatura ambiente hasta durante una hora para las líneas celulares estables clonales HEK 293 o 30 min - 45 min a 37°C para las células IMR-32. Las mediciones de fluorescencia se leen simultáneamente a partir de todos los pocillos por medio de un Fluorometric Imaging Plate Reader (FLIPR) a una longitud de onda de excitación de 480 nm y una longitud de onda de emisión de 520 nm. La fluorescencia en el momento inicial se midió durante los primeros 6 segundos en los que se añadieron concentraciones de compuestos 3X modulador/compuesto de ensayo a la placa celular a 50 µl y se incubaron durante cinco minutos. La intensidad de fluorescencia se capturó cada segundo para el primer minuto seguido de cada 5 segundos durante 4 minutos. Este procedimiento estuvo seguido por 50 µl de concentración 4X de agonista y se tomaron lecturas durante un período de 3-5 minutos como se ha descrito anteriormente. Los datos se normalizaron a las respuestas máximas y se representaron gráficamente como una función de la concentración. La dependencia de la concentración de los cambios en las respuestas de fluorescencia se ajustó mediante un análisis de regresión no lineal (GraphPad Prism, San Diego, CA) para obtener los valores de CE₅₀.

[0231] Los efectos del modulador alostérico positivo sobre nAChR $\alpha\beta 2$ ilustrados por 3-(3-piridin-3-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzotrilo (Compuesto 1) y 3,5-di(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol (Compuesto 2) se pueden identificar mediante la medición de su efecto potenciador de los cambios de fluorescencia en el calcio intracelular utilizando un lector de placa fluorimétrico. El efecto potenciador de un modulador $\alpha\beta 2$ sobre el receptor $\alpha\beta 2$ también puede ser ilustrado por las respuestas de concentración para los agonistas de $\alpha\beta 2$, por ejemplo 5 - [(2R)-azetidín-2-ilmetoxi] - 2-cloropiridina (Compuesto A) y (3R)-1-piridin-3-ylpirrolidin-3-amina (Compuesto B), en presencia de una concentración fija de PAM. Como se muestra en las Figuras 1A y 2A, en presencia de un PAM $\alpha\beta 2$ (por ejemplo, 3-(3-piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzotrilo (Compuesto 1) a 10 µM), las respuestas a la concentración para los agonistas de $\alpha\beta 2$, por ejemplo 5-[(2R)-azetidín-2-ilmetoxi]-2-cloropiridina (Compuesto A) y (3R)-1-piridin-3-ilpirrolidin-3-amina (Compuesto B), se desplazan típicamente 1 - 2 unidades log (10-100 veces) a la izquierda dando como resultado valores de CE₅₀ más potentes para los agonistas. Además del Compuesto A y B, otros agonistas nicotínicos conocidos se pueden desplazar hacia la izquierda en presencia de PAM $\alpha\beta 2$ tales como 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzotrilo (Compuesto 1, Figura 2C). Cuando estos experimentos se realizan con células que expresan otras subunidades de nAChR tales como $\alpha\beta 2$ (véanse las Figuras 1B y 2B), el PAM es incapaz de afectar a las respuestas de concentración a los agonistas. Esto demuestra que los PAM selectivos puede mejorar la potencia del compuesto selectivamente en los subtipos $\alpha\beta 2$, pero no en otros (p. ej., $\alpha\beta 2$). Esto podría conducir a efectos preferenciales del agonista en el subtipo deseado, viz., $\alpha\beta 2$, sin efectos en otros subtipos de receptores nicotínicos y por lo tanto mejorar la selectividad in vivo del agonista.

[0232] La Tabla 1 muestra los resultados para los compuestos de la presente invención. Los intervalos de actividad (efectos alostéricos - potenciación de las respuestas de fluorescencia) se definen como sigue; "a" indica un intervalo de actividad de 200 - 400%, "b" indica un intervalo de actividad de 150 a 200%, "c" indica un intervalo de actividad de 120 a 150% y "d" indica un intervalo de actividad de 90 a 120%.

60

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

Ejemplo Núm.	Estructura	Actividad	Ejemplo Núm.	Estructura	Actividad
1		a	19		a

Ejemplo Núm.	Estructura	Actividad	Ejemplo Núm.	Estructura	Actividad
2		a	35		a
3		a	40		a
4		b	41		c
5		c	42		c
7		b	52		d
9		d	55		c
10		a	68		b
11		a	76		b

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

- 5 **[0233]** *Análisis de flujo de calcio*: Se cultivan hasta la confluencia células HEK-293 que expresan establemente $\alpha 4\beta 2$ o $\alpha 3\beta 4$ humano en matraces para el cultivo de tejidos de 162 cm² en medio DMEM con un suplemento de FBS al 10% y 25 µg/mL de zeocina y 200 µg/mL de higromicina B. Se cultivan hasta la confluencia células de neuroblastoma IMR-32 (ATCC) en matraces para el cultivo de tejidos de 162 cm² en medio esencial mínimo con un suplemento de FBS al 10% y piruvato de sodio 1 mM, aminoácidos no esenciales al 1% y antibiótico-antimicótico al 1%. Las células se disocian a continuación utilizando tampón de disociación celular y se siembran en placas de 96 pocillos de color negro (previamente recubiertas con poli-D-lisina) con fondo claro de 100 a 150 µl por pocillo de 3,5 x 10⁵ células/mL de suspensión celular (~50.000 - 100.000 células/pocillo) y se mantienen durante 24-48 horas en una incubadora de cultivo de tejidos a 37°C en una atmósfera de 5% CO₂:95% de aire. Otras líneas celulares clonales o neuronas corticales primarias disociadas que expresan receptores nicotínicos $\alpha 4^*$ endógenos también se pueden utilizar en este análisis. El flujo de calcio se midió utilizando el kit de análisis de calcio 3 (Molecular Devices,

Sunnyvale, CA) o fluo-4 (Invitrogen). Se preparó una solución de partida de colorante disolviendo cada vial suministrado por el proveedor en tampón de solución salina equilibrada de Hank (HBSS) o NMDG 150 mM, CaCl₂ 20 mM que contiene HEPES 10 mM. La solución de partida se diluyó 1:20 utilizando el mismo tampón antes de su uso. El medio de crecimiento fue retirado de las células. Las células se cargaron con 100 µl de colorante por pocillo y se incubaron a la temperatura ambiente hasta durante una hora para las líneas celulares estables clonales HEK 293 o 30 min - 45 min a 37°C para las células IMR-32. Las mediciones de fluorescencia se leyeron de forma simultánea desde todos los pocillos por medio de un Fluorometric Imaging Plate Reader (FLIPR) a una longitud de onda de excitación de 480 nm y una longitud de onda de emisión de 520 nm. La fluorescencia en el momento inicial se midió durante los primeros 6 segundos en los que se añadieron concentraciones de compuestos 3X modulador/compuestos de ensayo a la placa de células a 50 µl y se incubaron durante cinco minutos. La intensidad de fluorescencia se capturó cada segundo durante el primer 1 minuto seguido de cada 5 segundos durante 4 minutos más. Este procedimiento estuvo seguido por 50 µl de concentración 4X de agonista y se tomaron lecturas durante un período de 3-5 minutos como se ha descrito anteriormente. Los datos se normalizaron a las respuestas máximas y se representaron gráficamente como una función de la concentración. La dependencia de la concentración de los cambios las respuestas de fluorescencia se ajustó por medio de un análisis de regresión no lineal (GraphPad Prism, San Diego, CA) para obtener los valores de CE₅₀.

[0234] El PAM α4β2 también puede mejorar la eficacia de los agonistas parciales (compuestos que se unen, pero activan los nAChR α4β2 con baja eficacia intrínseca conduciendo a otro tipo de efectos apenas detectables sobre las respuestas de calcio). Por ejemplo, las respuestas a 2-metil-3-(2-(S)-pirrolidinilmetoxi)piridina (Compuesto C) en presencia y ausencia de PAM se muestran en la Figura 3. Los resultados muestran, en presencia de un PAM α4β2 (por ejemplo, 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoniitrilo (Compuesto 1)), que la señal de calcio de fluorescencia máxima mejoró sustancialmente con respecto a la aplicación de 2-metil-3-(2-(S)-pirrolidinilmetoxi)piridina en el receptor α4β2 (Figura 3A), pero de nuevo, no en el receptor α3β4 (Figura 3B). Otro ejemplo lo proporciona el Compuesto D, (1S,5S)-3-(3,6-diaza-biciclo[3.2.0]hept-3-il)quinolina; compuesto con ácido tolueno-4-sulfónico, que también se une al nAChR α4β2 (³H]cyt Ki = 6 nM), pero no muestra las respuestas sustanciales de calcio solo; sin embargo, cuando se co-incubaron con PAM α4β2, las respuestas mejoraron sustancialmente en nAChR α4β2 (Figura 4A), pero no en nAChR α3β4 (Figura 4B). Estas observaciones proporcionan un soporte mecánico para los compuestos como 2-metil-3-(2-(S)-pirrolidinilmetoxi)piridina y (1S,5S)-3-(3,6-diaza-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-quinolina que es más eficaz cuando se aplica simultáneamente con el PAM. La potenciación de los efectos de α4β2 por PAM puede tener potencial para optimizar y mejorar la eficacia en indicaciones tales como ADHD, déficit cognitivos, enfermedad de Alzheimer, y dolor.

[0235] La Figura 5 muestra una comparación de los valores de CE₅₀ a partir de análisis de la fluorescencia del calcio (FLIPR) utilizando nAChR α4β2 de varios agonistas nicotínicos, incluyendo la vareniclina y la isproniclina en presencia y ausencia de modulador alostérico positivo. La potencia (valores de CE₅₀) de los agonistas nicotínicos aumenta en presencia del modulador alostérico positivo.

Ejemplo 3: El PAM α4β2 mejora la eficacia del Compuesto A en un modelo *in vivo* de dolor neuropático.

[0236] Para evaluar si el PAM α4β2 puede aumentar las respuestas antinociceptivas de los agonistas *in vivo*, se llevó a cabo el siguiente estudio. Los materiales y métodos utilizados para llevar a cabo el estudio son los siguientes.

[0237] Animales: Se utilizaron ratas macho Sprague-Dawley (Charles River, Wilmington, MA) que pesaban 120-150 gramos en el momento de la cirugía. Estos animales fueron alojados en grupo en instalaciones aprobadas por AAALAC en los Laboratorios Abbott en un ambiente con temperatura regulada con las luces encendidas entre las 07.00 y las 20.00 horas. La comida y el agua estaban disponibles *ad libitum* excepto durante el ensayo. Todo el manejo de los animales y los protocolos experimentales fueron aprobados por el comité institucional para el cuidado y uso de animales (IACUC). Todos los experimentos se llevaron a cabo durante el ciclo de luz.

[0238] Productos Químicos: Se utilizó 5-[(2R)azetidín-2-ilmetoxi]-2-cloropiridina (Compuesto A, 1-100 nmoles/kg) y 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoniitrilo (PAM α4β2 Compuesto 1, 1-35 µmoles/kg, i.p). Los Compuestos A y D se prepararon en solución salina y se inyectaron en solución a un volumen de 2 mL/kg de peso corporal 30 minutos antes de la evaluación del comportamiento. El Compuesto 1, 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoniitrilo, se preparó en hidroxibetaciclodextrina al 30% y se inyectó en solución a un volumen de 4 mL/kg de peso corporal inmediatamente antes de Compuesto A. Para los estudios con el Compuesto D, las dosis sometidas a ensayo variaron entre 0,3 - 30 mmoles/kg i.p.

[0239] Procedimiento experimental: Para producir dolor neuropático, se realizó la ligadura estrecha de los nervios espinales L5-L6. Como se han descrito anteriormente en detalle Kim y Chung (Kim y Chung SH JM (1992), Pain 50: 355), siguiendo los procedimientos de esterilización, se realizó una incisión de 1,5 cm dorsal con resecto al plexo lumbosacro. Los músculos paraespinales (lado izquierdo) se separaron de las apófisis espinosas, se aislaron los nervios espinales L5 y L6, y se ligaron estrechamente con hilo de seda de 3-0. Después de la hemostasia, se suturó la herida y se recubrió con pomada antibiótica. Se permitió que las ratas se recuperaran y luego se colocaron en una

jaula con ropa de cama suave durante 7-14 días antes de la prueba de comportamiento para la alodinia mecánica.

[0240] La alodinia táctil se midió utilizando filamentos de von Frey calibrados (fuerza; g) (Stoelting, Wood Dale, IL). Brevemente, las ratas se colocaron en recipientes individuales de plexiglás y se dejó que se aclimataran durante 15-20 minutos antes del ensayo. El umbral de retirada se determinó mediante el aumento y la disminución de la intensidad del estímulo y se estimó utilizando un ensayo no paramétrico de Dixon (Chaplan et al., 1994; Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, Chung JM y Yaksh TL (1994) J Neurosci Methods 53: 55-63). Sólo las ratas con una puntuación del umbral requerida $\leq 4,5$ g se consideraron alodínicas y se utilizaron en más ensayos. Un porcentaje del efecto máximo posible (% M.P.E.) de los compuestos sometidos a ensayo se calculó de acuerdo con la fórmula:
$$\frac{[\text{umbral post-fármaco}] - [\text{umbral en el momento inicial}]}{([\text{umbral máximo}] - [\text{umbral en el momento inicial}])} \times 100\%$$
 donde el umbral máximo era igual a 15 g.

[0241] *Análisis estadístico:* El análisis de los datos *in vivo* se llevó a cabo mediante el análisis de varianza. En su caso, se utilizó el Ensayo de Comparación Múltiple de Bonferroni para el análisis post-hoc. El nivel de significación se fijó en $p < 0,05$. Los datos se presentaron como la media \pm E.T.M.

[0242] *Resultados:* Como se muestra en la Figura 6A, la ligadura estrecha de los nervios espinales L5-L6 indujo una alodinia mecánica pronunciada con una disminución en el umbral de retirada mecánica de la pata (PWT) en el grupo con vehículo a $2,6 \pm 0,4$ g. El Compuesto 1, 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzotriilo (PAM, 10 mg/kg, i.p.) no produjo una reversión significativa de la alodinia mecánica inducida por la lesión del nervio (PWT: $3,3 \pm 0,4$ g, $P > 0,05$ vs grupo con vehículo). El Compuesto A (0,03 moles/kg, i.p.) produjo una reversión débil pero significativa de la alodinia mecánica (PWT: $5,6 \pm 0,3$ g, $P < 0,001$ vs. grupo con vehículo). Cuando se coadministraron, el Compuesto A + 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzotriilo (Compuesto 1, PAM) se produjo una reversión pronunciada de la alodinia mecánica inducida por la lesión del nervio (PWT: $12,1 \pm 0,5$ g) que fue significativamente diferente de la del vehículo ($P < 0,001$), pero también de la del Compuesto A solo ($P < 0,001$) y 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzotriilo, el Compuesto 1, solo ($P < 0,001$). Este estudio demuestra que la co-administración de un modulador alostérico positivo de $\alpha 4\beta 2$ a un agonista de $\alpha 4\beta 2$ potencia los efectos antialodínicos del agonista. Dado que la eficacia del ligando de $\alpha 4\beta 2$ en el dolor neuropático mejora de manera intensa en presencia de un PAM, se puede prever una mejora global en la ventana terapéutica para el tratamiento del dolor utilizando un enfoque combinado (agonista combinado con el PAM de $\alpha 4\beta 2$).

[0243] La Figura 6B muestra que los efectos de PAM (3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzotriilo, Compuesto 1) son dependientes de la dosis. Una dosis ineficaz del Compuesto A (1 nmol/kg), cuando se combina con dosis variables de PAM (3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzotriilo, Compuesto 1) da como resultado un aumento dependiente de la dosis en la eficacia, acercándose al menos al de gabapentina, un fármaco utilizado clínicamente para el tratamiento del dolor neuropático.

[0244] La Figura 7A muestra los efectos dependientes de la dosis en el dolor neuropático de 5-[(2R)-azetidín-2-ilmetoxi]-2-cloropiridina (Compuesto A) solo, PAM de $\alpha 4\beta 2$ (3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzotriilo, Compuesto 1) solo y una combinación del Compuesto 1 (3,5 moles/kg) con diversas dosis de Compuesto A. El PAM de $\alpha 4\beta 2$ (Compuesto 1) por sí solo es ineficaz, pero es capaz de desplazar hacia la izquierda la curva de respuesta a la dosis del Compuesto A en el modelo de Chung de dolor neuropático.

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

[0245] Se utilizan hurones macho mantenidos en ayunas (Marshall BioResources, North Rose, NY) que pesan entre 1,0 y 1,7 kg para determinar los efectos eméticos. El PAM de $\alpha 4\beta 2$ (Compuesto 1) se administró primero y treinta minutos más tarde, se administró el Compuesto A a varias dosis. Después de la dosificación, se observaron los animales para determinar la emesis y los comportamientos característicos de náuseas durante un período de 90 minutos. Se registró el porcentaje de animales que experimentó emesis a una dosis dada.

[0246] La Figura 7B muestra los efectos sobre la emesis. Se muestran los efectos de 5-[(2R)-azetidín-2-ilmetoxi]-2-cloropiridina (Compuesto A) sola, PAM de $\alpha 4\beta 2$ (Compuesto 1) solo y una combinación del Compuesto 1 (3,5 μ moles/kg) con diversas dosis de Compuesto A. El PAM de $\alpha 4\beta 2$ (Compuesto 1) solo no causa emesis, y no desplaza la curva de respuesta a la dosis del Compuesto A en el modelo de emesis de hurón.

[0247] Las Figuras 8A y 8B muestran el análisis a nivel de plasma en los modelos de dolor neuropático y emesis. Obsérvese el desplazamiento hacia la izquierda en la eficacia del Compuesto A en la Figura 8A, pero la ausencia de cambio en los efectos sobre la emesis en la Figura 8B. En otras palabras, la eficacia máxima de Compuesto A se puede producir en el dolor neuropático sin incidencias de emesis, en la presencia de PAM de $\alpha 4\beta 2$ (Compuesto 1), ampliando de ese modo la ventana terapéutica de los agonistas de nAChR $\alpha 4\beta 2$.

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

[0248] Para examinar adicionalmente los efectos en el dolor neuropático, los efectos del Compuesto D, se examinó otro ligando de $\alpha 4\beta 2$ con baja eficacia intrínseca (agonista parcial) en el modelo de Chung. Solo, el Compuesto D es ineficaz en la reversión de dolor neuropático, pero cuando se combina con el PAM (Compuesto 1), se puede producir una eficacia significativa. La Figura 9 muestra la eficacia del agonista parcial, el Compuesto D en presencia y ausencia de PAM de $\alpha 4\beta 2$ (Compuesto 1). Cuando se administra el Compuesto D solo, es ineficaz en el alivio del dolor. Cuando se dosifica simultáneamente con PAM de $\alpha 4\beta 2$ (Compuesto 1), el Compuesto D es ahora eficaz, y muestra un alivio significativo del dolor neuropático en ratas. Como se ha indicado anteriormente, PAM (Compuesto 1) por sí solo es ineficaz (P + V).

10 Caracterización de ligandos de receptores nicotínicos de acetilcolina

[0249] Además de los análisis descritos anteriormente para la evaluación de los moduladores alostéricos positivos de receptores nicotínicos de acetilcolina (mediciones basadas en fluorescencia, mediciones de electrofisiológicas utilizando ovocitos o líneas celulares de *Xenopus*), también se pueden evaluar las interacciones de los receptores de los moduladores alostéricos positivos en nAChR $\alpha 4\beta 2$ de acuerdo con el análisis de unión [^3H]-POB, que se realizó como se describe a continuación.

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

20 **[0250]** Se determinó la unión de [^3H]-POB ([^3H]-3-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzocitrilo) a un sitio modulador de nAChR $\alpha 4\beta 2$ utilizando fracciones enriquecidas de membrana de corteza cerebral humana (ABS Inc., Wilmington, DE). Los sedimentos se descongelaron a 4°C, se lavaron y se resuspendieron con un Polytron a un ajuste de 7 en 30 volúmenes de tampón BSS-Tris (NaCl 120 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 2 mM y Tris-Cl 50 mM, pH 7,4, 4°C). Para las isotermas de unión de saturación, se incubaron ocho concentraciones de [^3H]-POB (10-250 nM) por 25 cuadruplicado y producto homogeneizado que contenía de 100 a 200 g de proteína en un volumen final de 500 μL durante 75 minutos a 4°C. La unión no específica se determinó en presencia de 3-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzocitrilo 30 mM no marcado. En estas condiciones, se midió la unión saturable de la unión de [^3H]-POB en las fracciones enriquecidas de membrana procedentes del córtex frontal humano (Figura 10). Los valores de K_d y B_{max} fueron de 60 ± 16 nM y 2.900 ± 500 fmoles/mg de proteína, respectivamente. También se pueden utilizar en este 30 análisis de unión preparaciones de membrana de otras especies (rata, ratón, hurón) y de las líneas celulares clonales o transfectadas que expresan nAChR $\alpha 4\beta 2$ clonados a partir de varias especies.

[0251] Para su uso en análisis de concentración-inhibición, se incubaron siete concentraciones de dilución 35 logarítmica de compuestos de ensayo que contienen 100-200 μg de proteína, y [^3H]-POB 50 nM (16,4 Ci/mmol) en un volumen final de 500 μL durante 75 minutos a 4°C por duplicado. La unión no específica se determinó en presencia de 3-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzocitrilo 30 μM . La radiactividad unida se recogió en placas de cosecha Millipore MultiScreen® FB remojadas previamente con polietilenimina al 0,3% utilizando un recolector de células PerkinElmer, se lavó con 2,5 mL de tampón enfriado con hielo, y se determinó la radiactividad utilizando un 40 contador beta PerkinElmer TopCount Microplate. Los valores de la constante de disociación (K_d) y de unión máxima (B_{max}) de los experimentos de unión de saturación se determinaron utilizando GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, CA). Los valores de CI_{50} se determinaron por regresión no lineal en Microsoft® Excel o Assay Explorer. Los valores de K_i se calcularon a partir de las CI_{50} utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff, donde $K_i = \text{CI}_{50}/(1+[\text{ligando}]/K_D)$.

45 **[0252]** Se obtuvo [^3H]-POB de acuerdo con los procedimientos de preparación descritos generalmente en el Ejemplo 79 mostrado a continuación.

Ejemplo 79

50 [^3H]-3-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzocitrilo

Ejemplo 79A

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

55 **[0253]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 4B utilizando 3-ciano-N'-hidroxibenzimidamida y cloruro de 5-bromonicotinoilo (Alfa). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,67 (m, 1 H), 7,74 (m, 1 H), 8,41 (m, 1 H), 8,49 (m, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 9,4 (s, 1 H) ppm; MS (DCI/ NH_3) m/z 327 (M+H) $^+$.

60 Ejemplo 79B

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

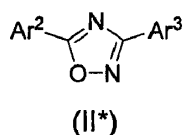
[0254] El compuesto del Ejemplo 79A se disolvió en una mezcla de diclorometano, trietilamina, y paladio sobre

carbono al 5%. La solución de reacción se saturó con gas tritio (1,2 Ci). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 3,5 horas, el catalizador se eliminó por filtración, y el producto filtrado se concentró para dar el producto bruto tritiado. La purificación adicional del material bruto por HPLC de fase inversa utilizando una ronda de 30 minutos de acetonitrilo isocrático al 40% (columna LunaC18, 254 nm) proporcionó un total de 200 mCi (1 mL, MeOH).

[0255] Se encontró que la pureza radioquímica de [³H]-POB era de 99% y se determinó que la actividad específica era de 18,4 Ci/mmol.

[0256] Los ligandos de receptores nicotínicos de acetilcolina adecuados para la invención muestran valores de K_i que oscilan de aproximadamente 1 nanomolar a aproximadamente 10 micromolar cuando se someten a ensayo mediante el análisis [³H]-POB, teniendo muchos una K_i menor de 5 micromolar. Los compuestos que modulan la función de nAChR α4β2 mediante la alteración de la actividad del receptor o la señalización son adecuados para la composición. Más específicamente, se desean los compuestos que funcionan como moduladores alostéricos que potencian la eficacia y/o la potencia de la acetilcolina o un agonista nicotínico. Pueden existir múltiples sitios de unión a nAChR α4β2 para dichos compuestos, de los cuales sólo un sitio puede estar definido por la unión [³H]POB.

[0257] Aunque no es una realización de la invención reivindicada, también se describe en la presente memoria un compuesto de fórmula:



o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde

Ar² es arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico, en donde el arilo o heteroarilo está sustituido o no sustituido, y, cuando está sustituido, el arilo o heteroarilo está sustituido con 1, 2, 3, ó 4 sustituyentes seleccionados entre halo, haloalquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, cicloalquilo C₄-C₇, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, heteroarilo C₅-C₁₀, heterociclo C₄-C₁₀, alquilo C₁-C₆, -(alquil C₁-C₆)NHC(O)O-(alquilo C₁-C₆), hidroxialquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, amino, hidroxilo, haloalquilo-C(O)-, haloalquilo-SO₂-, alquil-SO₂-, -SO₂NH₂-SO₂NH(alquilo C₁-C₆), -SO₂N(alquilo C₁-C₆)₂, ciano, nitro, acilamino C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -C(O)NH₂, -C(O)O-(alquilo C₁-C₆), y carboxi; y

Ar³ es arilo monocíclico o heteroarilo monocíclico, en donde el arilo o heteroarilo está sustituido o no sustituido, y, cuando está sustituido, el arilo o heteroarilo está sustituido con un sustituyente seleccionado entre halo, haloalquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₀, cicloalquilo C₄-C₇, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, heteroarilo C₅-C₁₀, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, amino, hidroxilo, haloalquilo-SO₂-, ciano, nitro, acilamino C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, -N(alquilo C₁-C₆)₂ y carboxi;

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

REIVINDICACIONES

1. Una composición, que comprende:

- 5 (i) un ligando del receptor nicotínico de acetilcolina, en donde el ligando del receptor nicotínico de acetilcolina altera la actividad del receptor, y en donde el ligando del receptor nicotínico de acetilcolina es un compuesto éter heterocíclico de 3-piridoxilalquilo; y
- (ii) un modulador alostérico positivo del receptor nicotínico de acetilcolina de subtipo $\alpha 4\beta 2$ mezclado con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde el modulador potencia la actividad del receptor, en donde el modulador alostérico positivo de subtipo $\alpha 4\beta 2$ nicotínico se selecciona del grupo que consiste en:
- 10 3,5-difenilisoaxazol;
3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo;
3,5-di(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
3-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzonitrilo;
3-(5-(6-fluoropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzonitrilo;
- 15 5-(5-bromopiridin-3-il)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
3-(piridin-3-il)-5-(3-(trifluorometilsulfonyl)fenil)-1,2,4-oxadiazol;
3-(3-(6-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo;
5-(5-(pirrol-1-il)piridin-3-il)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-3-ol;
- 20 5-(3,4-difluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
5-(2,3-difluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
5-(pirazin-2-il)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
5-(3,5-difluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
5-(2,3,5-trifluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 25 5-(2,4,5-trifluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
5-(2,5-difluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
5-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
5-(5-metilpirazin-2-il)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
4-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo;
- 30 2,3,6-trifluoro-5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol;
2-fluoro-5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol;
2-fluoro-4-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol;
5-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
5-(3,4-diclorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 35 2-nitro-5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol;
5-(2,3,6-trifluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
2,2,2-trifluoro-1-(4-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)etanona;
5-(3-fluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
5-(4-fluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 40 5-(2-fluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
3-fluoro-5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo;
3-(2,3-difluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
3-(3,4-difluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
5-(2,6-difluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 45 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
5-(2,4-difluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
5-(2,3,4-trifluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
5-(3,4,5-trifluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
5-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 50 5-(3-nitrofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
5-(3-(metilsulfonyl)fenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
3-(2-cloropiridin-4-il)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzamida;
4-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2(1H)-ona;
- 55 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoato de terc-butilo;
2-amino-5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenol;
N,N-dimetil-4-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2-amina;
ácido 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico;
5-(3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 60 N,N-dietil-3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
2-fluoro-5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo;
3-(3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
3-(6-cloropiridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
5-(6-cloropiridin-3-il)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;

- 5-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)piridin-2(1H)-ona;
 5-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2(1H)-ona;
 N-metil-3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzenosulfonamida;
 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)anilina;
- 5 (3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)metanamina;
 5-(2-cloropiridin-4-il)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 4-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)piridin-2(1H)-ona;
 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il) bencilcarbamato de terc-butilo;
 5-(3-bromofenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
- 10 1-(3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)pirrolidin-2-ona;
 3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenilcarbamato de terc-butilo;
 N,N-dimetil-1-(3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)metanamina;
 5-(3-(piperazin-1-il)fenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 1-(3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)etanona;
- 15 3-(6-cloropiridin-3-il)-5-(2,3-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol;
 3-(6-cloropiridin-3-il)-5-(3,4-difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol;
 (R)-3-(piridin-3-il)-5-(3-(pirrolidin-2-il)fenil)-1,2,4-oxadiazol;
 5-(3-(1H-pirazol-3-il)fenil)-3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 1-(3-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)etanol;
- 20 3-(3-(6-cloropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzonitrilo;
 3-(4-fluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol;
 3-(5-(6-cloropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzonitrilo;
 3-(5-(2-fluoropiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzonitrilo;
 3-fluoro-5-(5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzonitrilo;
- 25 2,5-di(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(5-bromopiridin-3-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(piridin-3-il)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(piridin-3-il)-5-o-tolil-1,3,4-oxadiazol;
 2-(piridin-3-il)-5-m-tolil-1,3,4-oxadiazol;
- 30 2-(piridin-3-il)-5-p-tolil-1,3,4-oxadiazol;
 2-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenol;
 3-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenol;
 4-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenol;
- 35 2-(3-metoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(4-metoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-fluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3-fluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(4-fluorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
- 40 2-(2-clorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3-clorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(4-clorofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2-bromofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3-bromofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
- 45 2-(4-bromofenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 3-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzonitrilo;
 4-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzonitrilo;
 N,N-dimetil-3-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)anilina;
 N,N-dimetil-4-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)anilina;
- 50 2-(piridin-3-il)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(piridin-3-il)-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(4-fenoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(4-(benciloxi)fenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3,4-dimetilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
- 55 2-(3,5-dimetilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,5-dimetilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,4-dimetilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3,4-dimetilfenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,3-dimetoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
- 60 2-(2,4-dimetoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,5-dimetoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(2,4-dimetoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(3,5-dimetoxifenil)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-5-(piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol;
 2-(piridin-3-il)-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-1,3,4-oxadiazol;

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

2. La composición de la reivindicación 1, en donde el ligando del receptor nicotínico de acetilcolina es un ligando para el subtipo $\alpha 4\beta 2$ de receptor nicotínico de acetilcolina que muestra un valor de K_i medido por medio del análisis de unión a $[^3H]$ -citisina (K_i Cyt) de aproximadamente 0,001 nanomolar a aproximadamente 100 micromolar.

3. La composición de la reivindicación 1, en donde el ligando del receptor nicotínico de acetilcolina es un agonista o agonista parcial para el subtipo $\alpha 4\beta 2$ de receptor nicotínico de acetilcolina.

4. El uso de una composición de la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del dolor neuropático.

5

Figura 1A

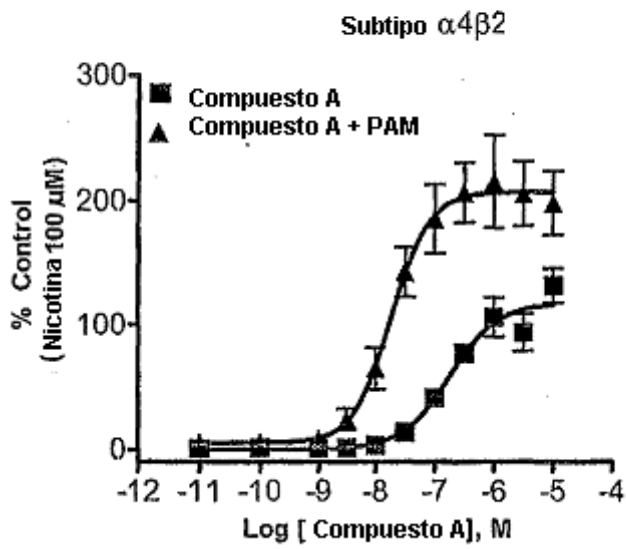


Figura 1B

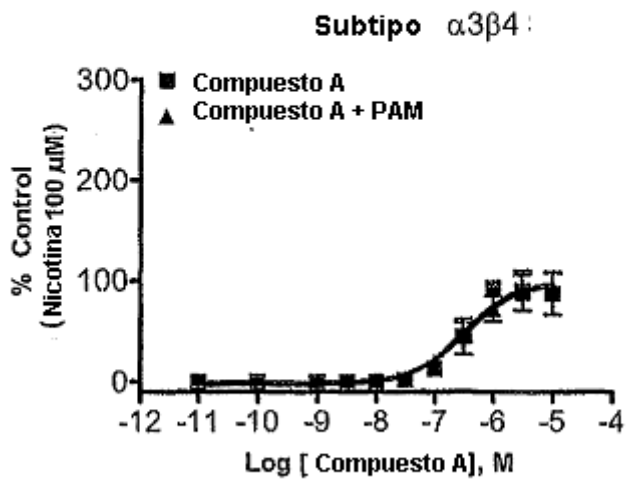


Figura 2A

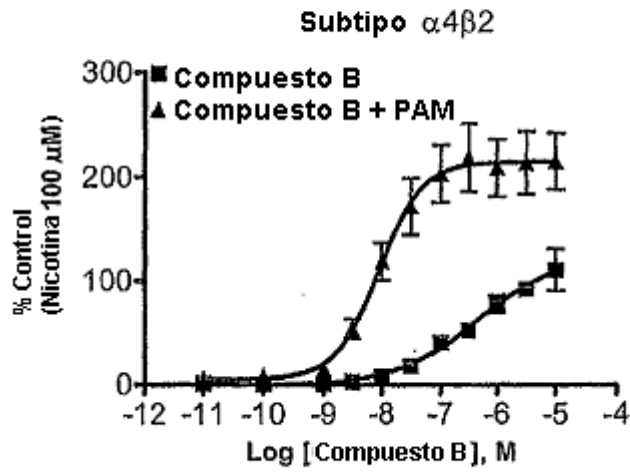


Figura 2B

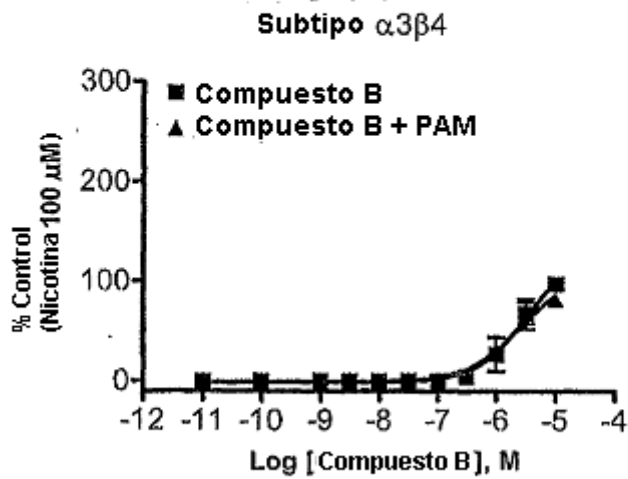


Figura 3A

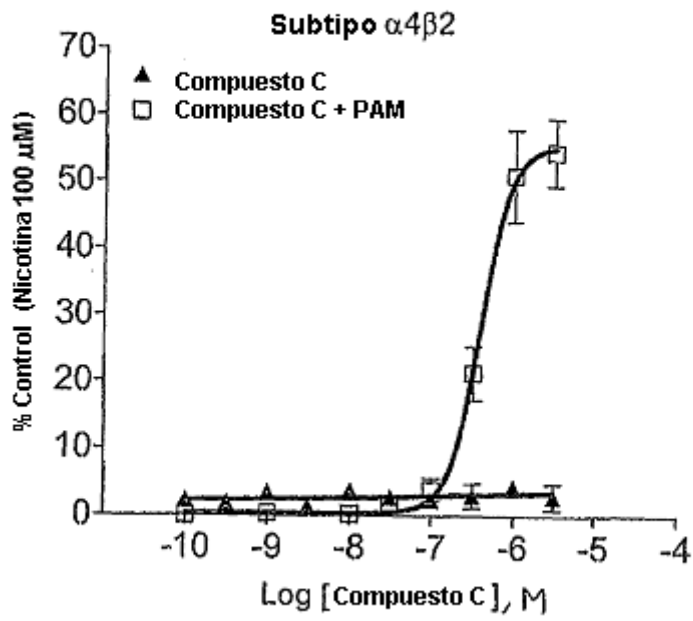


Figura 3B

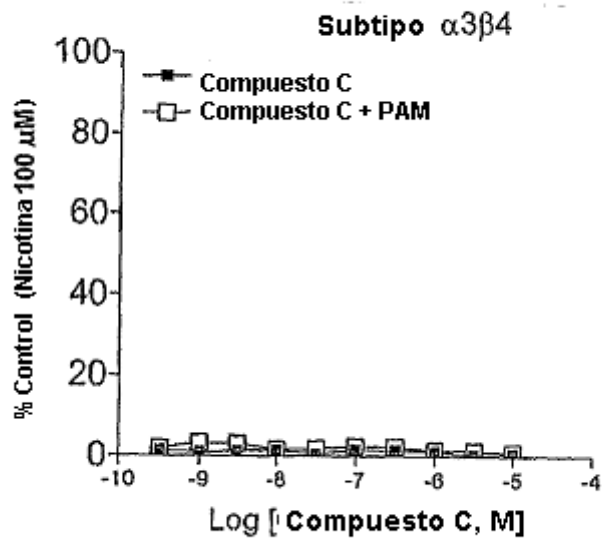


Figura 4A

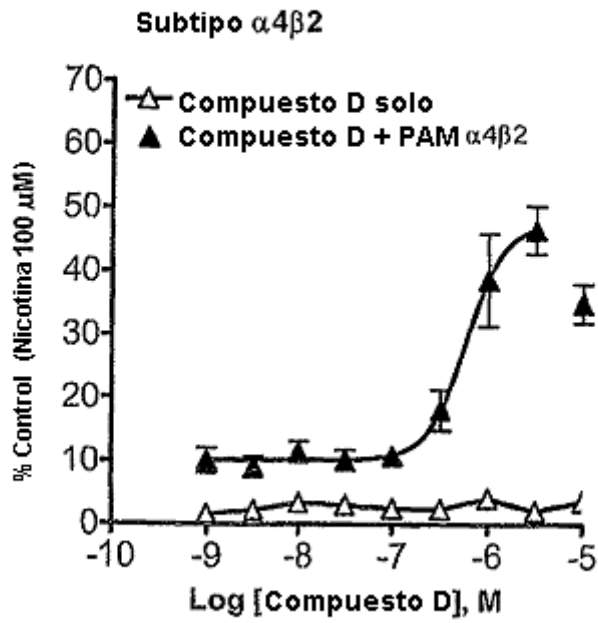


Figura 4B

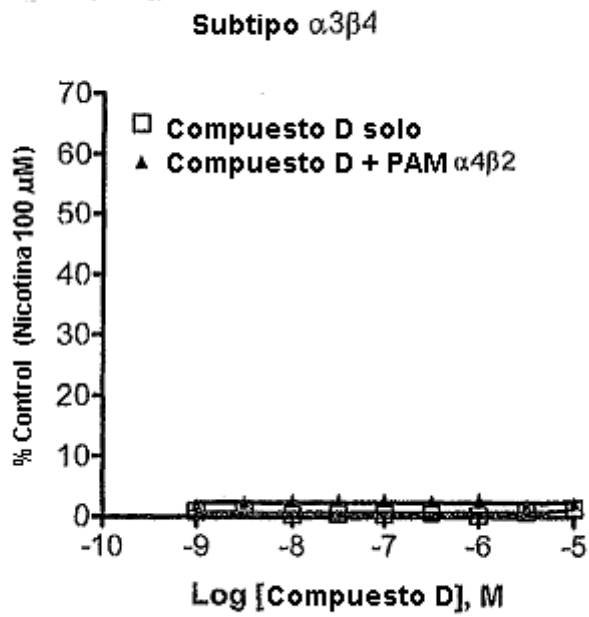


Figura 5

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

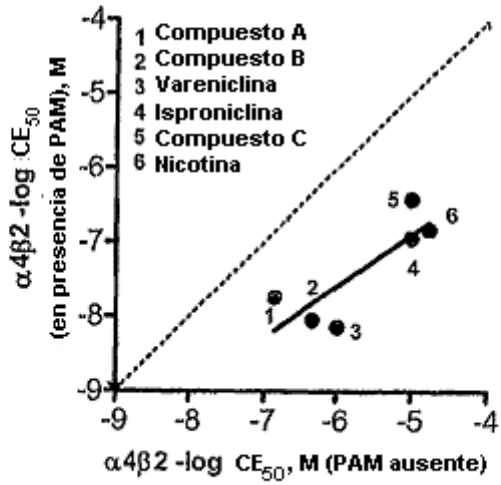


Figura 6A

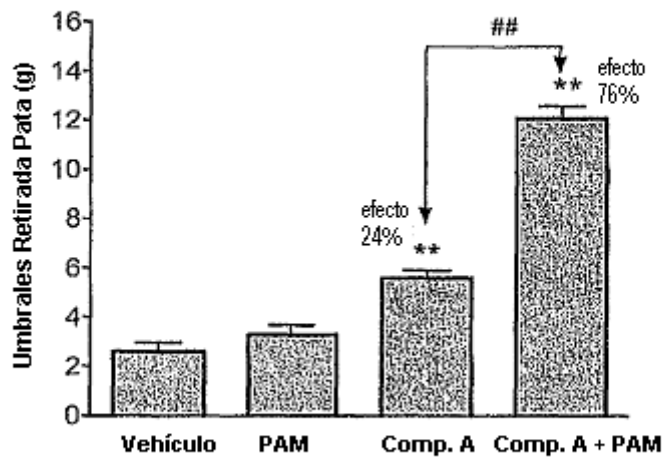


Figura 6B

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

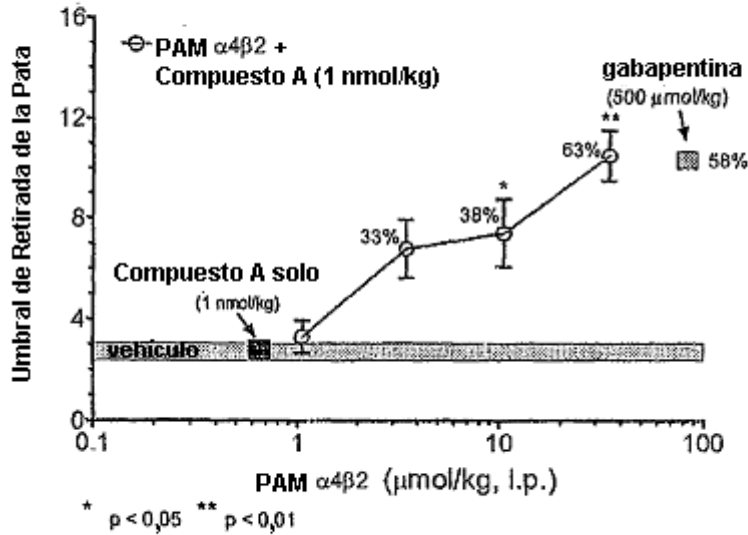


Figura 7A

La combinación de PAM $\alpha 4\beta 2$ deja desplazamientos en la curva de respuesta a la dosis de eficacia contra el dolor neuropático del Compuesto A en el Modelo de Chung

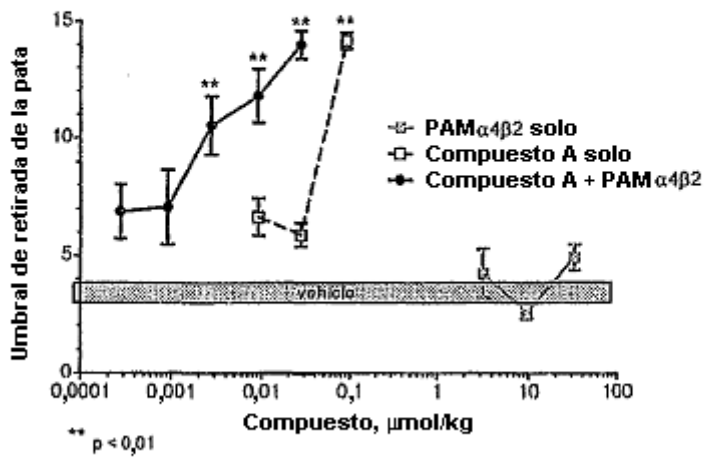


Figura 7B

La combinación de PAM $\alpha 4\beta 2$ con el Compuesto A no desplaza la curva de respuesta a la dosis de emesis en hurones

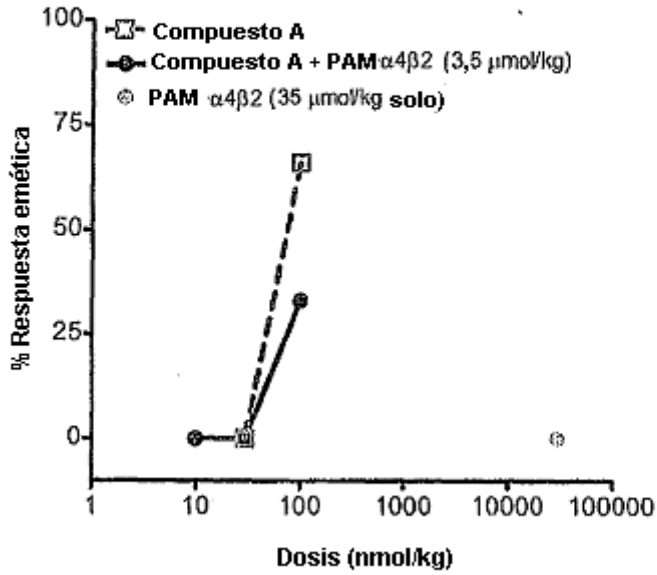


Figura 8A

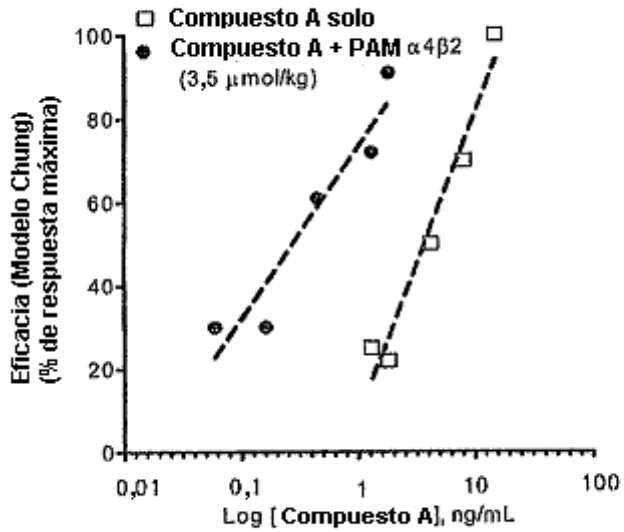


Figura 8B

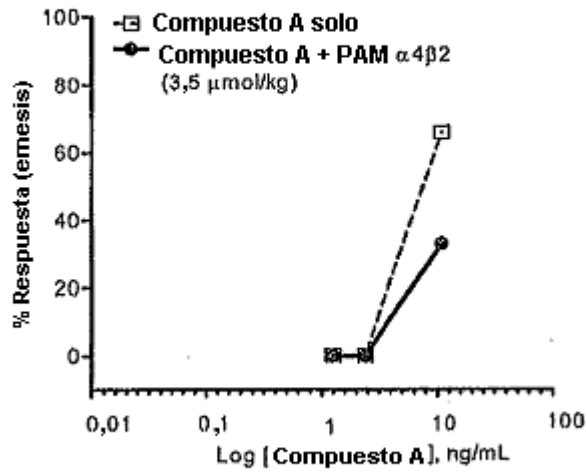


Figura 9

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

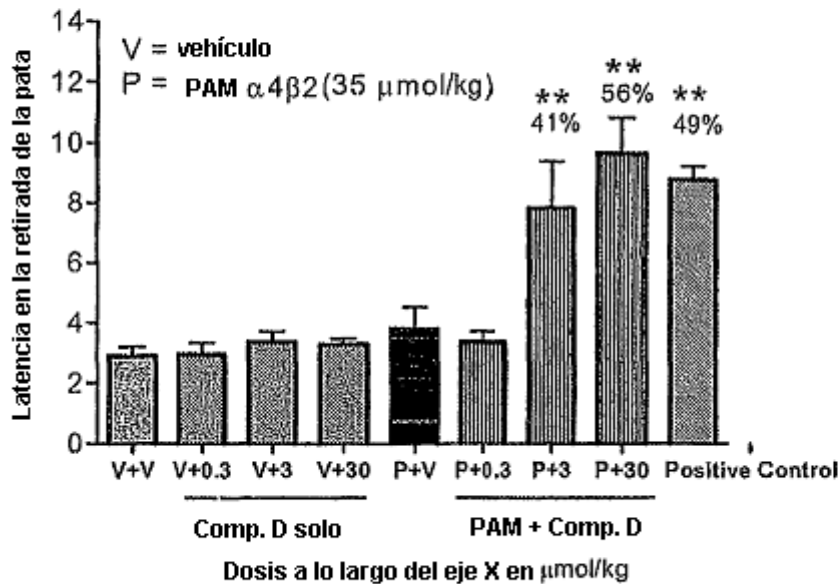


Figura 10

