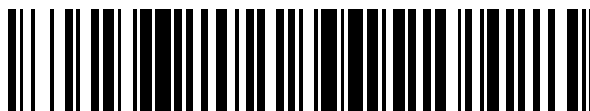


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 940**

51 Int. Cl.:

C07D 277/42 (2006.01) **A61P 25/28** (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.09.2006 PCT/EP2006/066015**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.03.2007 WO07031440**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2006 E 06793226 (9)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.05.2017 EP 1926719**

54 Título: **Derivados de tiazol sustituidos con 2-anilin-4-arilo**

30 Prioridad:

13.09.2005 EP 05108395

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

18.09.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**THURING, JOHANNES, WILHELMUS, JOHN, F.;
MACDONALD, GREGOR, JAMES;
GRANTHAM, CHRISTOPHER, JAMES;
DINKLO, THEODORUS y
LESAGE, ANNE, SIMONE, JOSEPHINE**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 632 940 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

Derivados de tiazol sustituidos con 2-anilin-4-arilo

La presente invención se refiere a compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, procesos para prepararlos, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia. La invención se refiere particularmente a moduladores positivos de receptores nicotínicos de acetilcolina, teniendo tal modulador positivo la capacidad de aumentar la eficacia de agonistas de receptores nicotínicos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los receptores colinérgicos normalmente se unen a la acetilcolina (ACh) neurotransmisora endógena, desencadenando así la apertura de canales de iones. Los receptores de ACh en el sistema nervioso central de mamífero pueden dividirse en subtipos muscarínicos (mAChR) y nicotínicos (nAChR) basándose en las actividades de agonista de la muscarina y de la nicotina, respectivamente. Los receptores nicotínicos de acetilcolina son canales de iones dependientes de ligando que contienen cinco subunidades. Miembros de la familia de genes de la subunidad nAChR se han dividido en dos grupos basándose en sus secuencias de aminoácidos; un grupo que contiene las llamadas subunidades β , y un segundo grupo que contiene las subunidades α . Se ha mostrado que tres tipos de subunidades α , $\alpha 7$, $\alpha 8$ y $\alpha 9$, forman receptores funcionales cuando se expresan solos y así se supone que forman receptores pentaméricos homo-oligoméricos.

Se ha desarrollado un modelo de estado de transición alostérico de nAChR que implica al menos un estado en reposo, un estado activado y un estado de canales cerrados "desensibilizados", un proceso por el que los receptores llegan a ser insensibles al agonista. Diferentes ligandos de nAChR pueden estabilizar el estado conformacional de un receptor al que se unen preferencialmente. Por ejemplo, los agonistas ACh y (-)-nicotina estabilizan respectivamente los estados activo y desensibilizado.

Los cambios de la actividad de receptores nicotínicos participan en varias enfermedades. Algunas de éstas, por ejemplo, miastenia grave y ADNFLÉ (epilepsia del lóbulo frontal nocturna dominante autosómica) están asociadas a reducciones en la actividad de la transmisión nicotínica bien debido a una disminución en el número de receptores o bien a aumento de la desensibilización.

También se ha supuesto que reducciones en los receptores nicotínicos median en los déficits cognitivos observados en enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer y esquizofrenia.

Los efectos de la nicotina del tabaco también están mediados por receptores nicotínicos, y como el efecto de la nicotina es estabilizar los receptores en un estado desensibilizado, un aumento de la actividad de los receptores nicotínicos puede reducir el deseo de fumar.

Se han sugerido compuestos que se unen a nAChR para el tratamiento de una variedad de trastornos psiquiátricos y neurológicos clínicos que implican déficits cognitivos en la atención, alerta y memoria. Éstos pueden incluir aquellos que pueden beneficiarse del potenciamiento selectivo en la transmisión colinérgica tal como déficit de atención, trastornos psicóticos crónicos, síndrome del cambio rápido de zona horaria, síndromes de dolor seleccionados, y dejar de fumar; y aquellos que se cree que implican función colinérgica reducida tales como trastornos neurodegenerativos, enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias centrales, traumatismo cerebral y enfermedad vascular cerebral. Se espera que la modulación de la actividad de receptores nicotínicos $\alpha 7$ sea beneficiosa en varias enfermedades que incluyen enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve (DCL) y síndromes relacionados, demencia con cuerpos de Lewy, demencia vascular, esclerosis múltiple, demencias post-encefálicas, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), esquizofrenia, trastorno bipolar del estado de ánimo, trastorno esquizoafectivo, síndrome de Tourette y traumatismo cerebral.

Sin embargo, el tratamiento con agonistas de receptores nicotínicos que actúan en el mismo sitio que la ACh es problemático debido a que la ACh no solo activa, sino que también bloquea la actividad de receptor mediante procesos que incluyen desensibilización y bloqueo no competitivo. Además, parece que la activación prolongada induce una inactivación de larga duración. Por tanto, puede esperarse que los agonistas de ACh reduzcan la actividad, además de potenciarla.

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

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que ciertos compuestos pueden aumentar la eficacia de agonistas en receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR). Es probable que los compuestos que tienen este tipo de acción (denominados en lo sucesivo "moduladores positivos") sean particularmente útiles para el tratamiento de afecciones asociadas a reducciones en la transmisión nicotínica. En un entorno terapéutico, tales compuestos podrían restaurar la comunicación interneuronal normal sin afectar el perfil de activación temporal. Además, no se

espera que los moduladores positivos produzcan la inactivación a largo plazo de receptores, como puede producirse en la administración prolongada de agonistas.

5 En el presente documento se describen moduladores de nAChR positivos útiles para el tratamiento o la profilaxis de trastornos psicóticos, trastornos de alteración intelectual, o enfermedades o afecciones en las que la modulación del receptor nicotínico $\alpha 7$ es beneficiosa, en particular para el tratamiento de una variedad de trastornos que pueden beneficiarse del potenciamiento selectivo en la transmisión colinérgica tal como déficit de aprendizaje, déficit cognitivo, déficit de atención, trastornos psicóticos crónicos, síndrome del cambio rápido de zona horaria, síndromes de dolor seleccionados, dejar de fumar o pérdida de memoria, más en particular para el tratamiento de enfermedades en las que la modulación del receptor nicotínico $\alpha 7$ es beneficiosa, que incluyen deterioro cognitivo leve y síndromes relacionados, demencia vascular, demencia post-encefálica, déficit de atención e hiperactividad, ansiedad, esquizofrenia, manía, depresión maníaca, síndrome del cambio rápido de zona horaria, trastorno bipolar del estado de ánimo y trastorno esquizoafectivo.

15 La presente invención se refiere a derivados de 2-anilin-4-aryl-tiazol que tienen propiedades de modulador positivo, en particular que aumentan la eficacia de agonistas en el receptor nicotínico $\alpha 7$ y la composición farmacéutica que los comprende. En el presente documento también se describen métodos para su preparación y el uso de derivados de tiazol 2-amino-4,5-trisustituidos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de trastornos psicóticos, trastornos de alteración intelectual, o enfermedades o afecciones en las que la modulación del receptor nicotínico $\alpha 7$ es beneficiosa, en particular en el tratamiento de una variedad de trastornos que implican función colinérgica reducida que pueden beneficiarse del potenciamiento selectivo en la transmisión colinérgica tal como déficit de aprendizaje, déficit cognitivo, déficit de atención o pérdida de memoria. En particular, en el tratamiento de alteración cognitiva leve, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, ansiedad, esquizofrenia, manía, depresión maníaca u otros trastornos degenerativos neurológicos en los que hay una pérdida de función colinérgica, que incluye pérdida de sinapsis colinérgicas, que incluyen síndrome del cambio rápido de zona horaria, adicción a la nicotina y dolor. Más en particular, para el tratamiento de enfermedades en las que la modulación del receptor nicotínico $\alpha 7$ es beneficiosa, que incluyen deterioro cognitivo leve y síndromes relacionados, demencia vascular, demencia post-encefálica, déficit de atención e hiperactividad, ansiedad, esquizofrenia, manía, depresión maníaca, síndrome del cambio rápido de zona horaria, trastorno bipolar del estado de ánimo y trastorno esquizoafectivo.

20 El documento WO 01/64674 describe derivados de tiazol 2,4-disustituidos como inhibidores de citocinas, en particular como inhibidores de TNF- α y/o IL-12.

25 El documento WO 03/015773 describe derivados de tiazol 2-amino-4,5-trisustituidos como inhibidores de citocinas, en particular como inhibidores de TNF- α y/o IL-12.

30 Las patentes de EE.UU. US 6.187.797; US 6.569.874; solicitud de patente de EE.UU. US 2004/073029 y publicación PCT WO 98/28282 proporcionan feniltiazoles como inhibidores del factor Xa útiles como agentes anticoagulantes para el tratamiento y la prevención de trastornos tromboembólicos.

35 La solicitud de patente de EE.UU. US 2004/0254236 proporciona compuestos heterocíclicos de 5 miembros sustituidos con aminoarilo que incluyen tiazoles como inhibidores de citocinas, en particular inhibidores P38 y su uso como compuestos antiinflamatorios.

La patente europea EP 0 267 986 proporciona 2-amino-4-fenil-5-tiazol-etanoles, como diuréticos.

40 El documento WO 96/03392 proporciona tiazoles sustituidos como agentes antiinflamatorios que actúan inhibiendo enzimas en la vía ácido araquidónico / prostaglandina, en particular inhibiendo la ciclooxigenasa COX-2.

La publicación PCT WO99/21555 proporciona tiazoles como antagonistas del receptor de adenosina A3 selectivos y su uso como agente profiláctico y terapéutico para asma, alergia o inflamación.

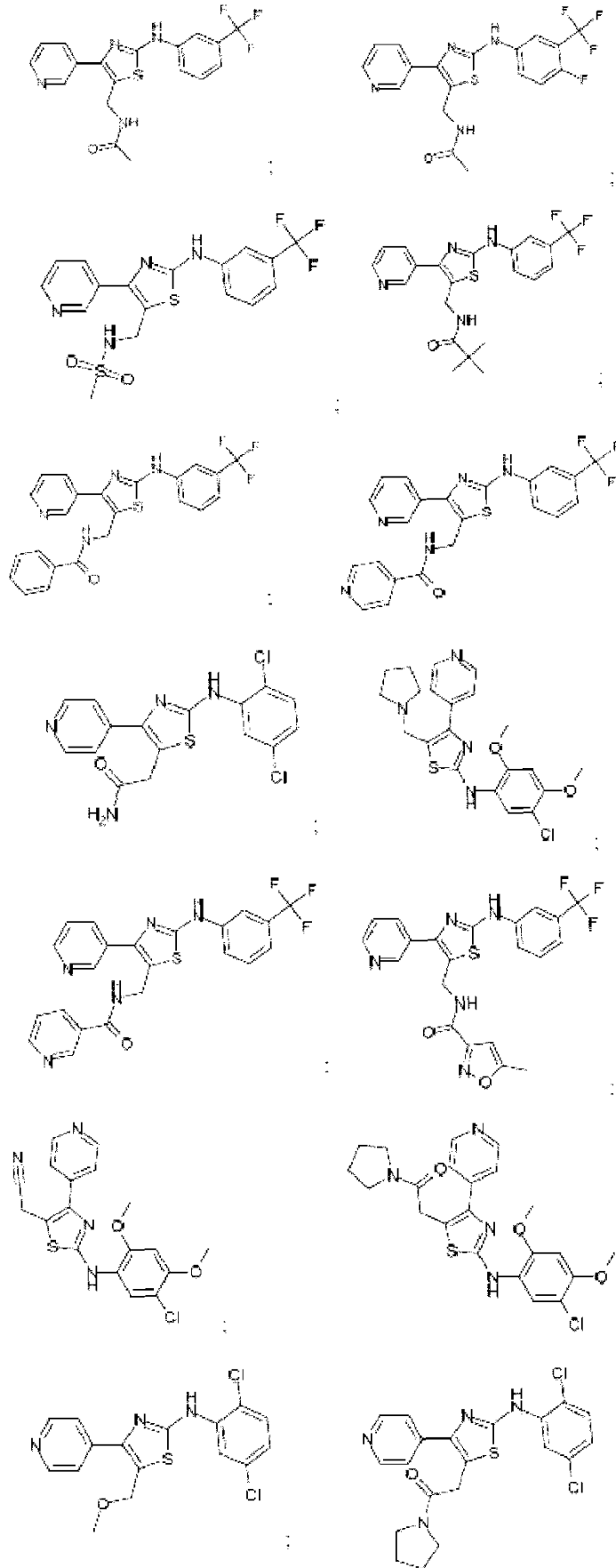
45 La publicación PCT WO2004/110350 proporciona tiazoles con un grupo NH sustituido con fenilo en la posición 2 como moduladores de A β que actúan de inhibidores de BACE, y que son, por consiguiente, útiles en el tratamiento de amiloidosis.

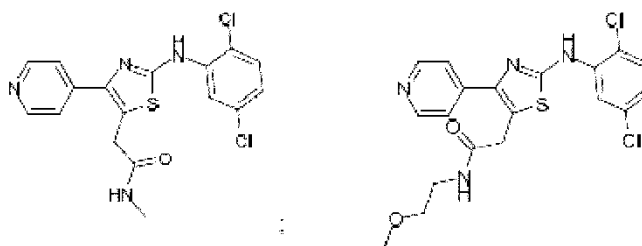
El documento EP 1 205 478 A1 desvela derivados de 1,3-tiazol sustituidos en la posición 5 por un grupo piridilo y en la posición 4 con un grupo aromático, que tienen actividad inhibitoria de MAP cinasa p38 y actividad inhibitoria de la producción de TNF- α .

50 El documento US 2004/254236 A1 desvela inhibidores de cinasas p38 basados en 5 miembros heterociclos, principalmente útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

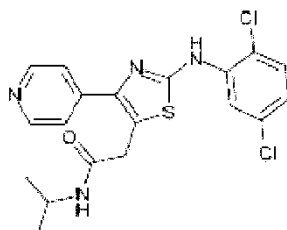
Los compuestos de la presente invención son distinguibles del estado de la técnica debido a su estructura y su actividad farmacológica como moduladores positivos del receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$.

La presente invención se refiere a compuestos seleccionados del grupo que consiste en





y



y las sales de adición farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 También se describe en el presente documento el uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento o la profilaxis de trastornos psicóticos, trastornos de alteración intelectual, o enfermedades o afecciones en las que la modulación del receptor nicotínico $\alpha 7$ es beneficiosa, en particular en el tratamiento de déficits cognitivos observados en enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer y esquizofrenia, más en particular en el tratamiento de DCL, TDAH, ansiedad, esquizofrenia, manía, depresión maníaca u otros trastornos neurológicos o psiquiátricos en los que hay pérdida de función colinérgica, que incluyen pérdida de sinapsis colinérgicas, que incluyen síndrome del cambio rápido de zona horaria, adicción a la nicotina y dolor.

15 Como se usa anteriormente en este documento o en lo sucesivo, alquilo C_{1-4} como un grupo o parte de un grupo define radicales de hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo; alquilo C_{1-6} como un grupo o parte de un grupo define radicales de hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como los grupos definidos para alquilo C_{1-4} y pentilo, hexilo, 2-metilbutilo y similares; cicloalquilo C_{3-6} es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

20 Para uso terapéutico, sales de los compuestos de la invención son aquellas en las que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables pueden también encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, tanto si son farmacéuticamente aceptables como si no, están incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

25 Las sales de adición de ácido y de base farmacéuticamente aceptables como se han mencionado anteriormente en este documento o en lo sucesivo pretenden comprender las formas de sal de adición de ácido y de base no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de la invención son capaces de formar. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse convenientemente tratando la forma de base con tal ácido apropiado. Ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico, ácidos sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y similares.

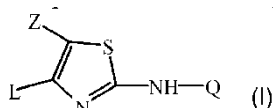
En cambio, dichas formas de sal pueden convertirse mediante tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

35 Los compuestos de la invención que contienen un protón ácido también pueden convertirse en sus formas de sal de adición de metal o amina no tóxicas mediante tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas. Formas de sal de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias y terciarias tales como metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-*n*-butilamina, pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina; la benzatina, *N*-metil-D-glucamina, sales de

hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares. En cambio, la forma de sal puede convertirse mediante tratamiento con ácido en la forma de ácido libre.

5 El término sal de adición como se usa anteriormente en este documento también comprende los solvatos que los compuestos de la invención, además de las sales de los mismos, son capaces de formar. Tales solvatos son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

10 Los compuestos descritos en el presente documento pueden prepararse por cualquiera de varios procesos sintéticos estándar comúnmente usados por aquellos expertos en la técnica de la química orgánica y descritos, por ejemplo, en las siguientes referencias; "Heterocyclic Compounds" - Vol. 24 (parte 4) p 261-304 Fused pyrimidines, Wiley - Interscience; Chem. Pharm. Bull., Vol 41(2) 362-368 (1993); J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2001, 130-137. En particular, la síntesis de compuestos de fórmula (I)



un *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria y una forma estereoquímicamente isomérica de la misma,

en la que

15 Q es fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tienilo, furanilo, benzotiazolilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, benzofuranil-benzoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo, triazolilo, tiadiazolilo o pirimidazolilo, estando cada uno de dichos anillos opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo; hidroxilo; ciano; alquilo C₁₋₆; alquil C₁₋₆-O-; alquiltio C₁₋₆; alquil C₁₋₆-O-C(=O)-; polihaloalquilo C₁₋₆; polihaloalquil C₁₋₆-O-, amino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, formilamino, alquil C₁₋₆-C(=O)-NH- o Ar;

20 L es fenilo, piperidinilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidazolilo, 8-azapirimidazolilo, piridazinilo, imidazotiazolilo, benzodioxolilo, furanilo o 1,4-benzodioxanilo, en el que cada uno de dichos sistemas de anillos puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos o más sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de halo; hidroxilo; amino; ciano; mono- o di(alquil C₁₋₆)amino; alquilo C₁₋₆; HO-alquil C₁₋₆; amino-alquil C₁₋₆; HO-C(=O)-alquil C₁₋₆; polihaloalquilo C₁₋₆; polihaloalquil C₁₋₆-O-; alquil C₁₋₆-O-; alquiltio C₁₋₆; alquil C₁₋₆-O-C(=O)-; amino-C(=O)-; fenil-alquil C₁₋₆-O-C(=O)- o alquil C₁₋₆-C(=O)-NH-; o L representa alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆ en el que dicho alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ o alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos o más sustituyentes halo;

30 Ar representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos, tres o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-, alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-C(=O)-, polihaloalquil C₁₋₆-O- o polihaloalquilo C₁₋₆;

35 Ar¹ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos, tres o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-, alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-C(=O)-, polihaloalquil C₁₋₆-O- o polihaloalquilo C₁₋₆;

Ar² representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos, tres o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-, alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-C(=O)-, polihaloalquil C₁₋₆-O- o polihaloalquilo C₁₋₆;

40 Ar³ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos, tres o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-, alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-C(=O)-, polihaloalquil C₁₋₆-O- o polihaloalquilo C₁₋₆;

Ar⁴ representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos, tres o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-, alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-C(=O)-, polihaloalquil C₁₋₆-O- o polihaloalquilo C₁₋₆;

45 Ar⁵ y Ar⁶ representan cada uno independientemente fenilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos, tres o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-, alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-C(=O)-, polihaloalquil C₁₋₆-O- o polihaloalquilo C₁₋₆;

50 Het¹ representa piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiomorfolinilo o pirazolilo, en el que cada uno de dichos sistemas de anillos puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, amino, ciano o alquilo C₁₋₆;

Het² representa piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiomorfolinilo o pirazolilo, en el que cada uno de dichos sistemas de anillos puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, amino, ciano o alquilo C₁₋₆;

5 Het³ representa piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiomorfolinilo o pirazolilo, en el que cada uno de dichos sistemas de anillos puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, amino, ciano o alquilo C₁₋₆;

10 Het⁴ representa piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiomorfolinilo o pirazolilo, en el que cada uno de dichos sistemas de anillos puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, amino, ciano o alquilo C₁₋₆;

15 Het⁵ y Het⁶ representa cada uno independientemente piperidinilo, piperazinilo, piridilo, pirrolidinilo, morfolinilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tiomorfolinilo o pirazolilo, en el que cada uno de dichos sistemas de anillos puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, amino, ciano o alquilo C₁₋₆;

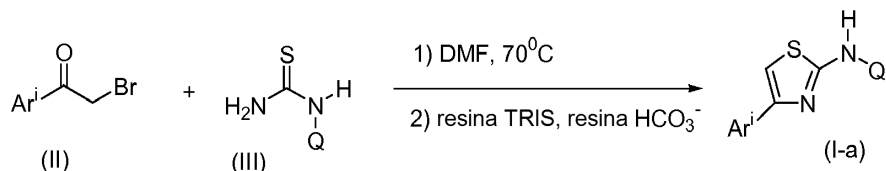
20 R^u y R^v representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, Ar⁶, Het⁶, cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ o R^u y R^v, tomados conjuntamente con el átomo de N al que están unidos, forman un heterociclo de 5 o 6 miembros seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo y morfolinilo, en el que cada uno de dichos sistemas de anillos puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, amino, ciano o alquilo C₁₋₆;

25 R^x y R^y representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, Ar⁶, Het⁶, cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ o R^x y R^y, tomados conjuntamente con el átomo de N al que están unidos, forman un heterociclo de 5 o 6 miembros seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo y morfolinilo, en el que cada uno de dichos sistemas de anillos puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, amino, ciano o alquilo C₁₋₆;

en la que Z es halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido,

alquilo C₁₋₆-carbonilo o alquil C₁₋₆-carbonilo, o en la que Z es alquilo C₁₋₆ o ciano, se describe en el documento WO 03/015773.

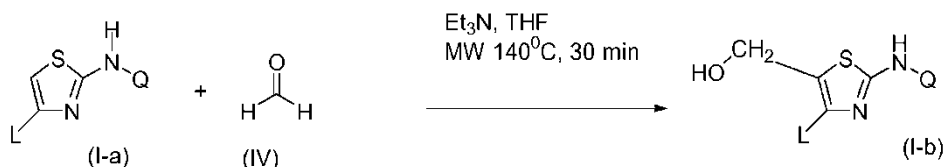
30 Los compuestos de fórmula (I) en la que Z es hidrógeno y Arⁱ representa un residuo aromático, que incluye un fenilo opcionalmente sustituido o un piridilo opcionalmente sustituido, denominados en lo sucesivo los compuestos de fórmula (I-a), se preparan generalmente calentando un exceso de un compuesto de fórmula (II) con una tiourea sustituida de fórmula (III) en un disolvente prótico tal como etanol o un alcohol superior o un disolvente aprótico tal como DMF. El compuesto de fórmula (II) en exceso es secuestrado por un nucleófilo que se inmoviliza sobre un soporte sólido tal como poliestireno. Un nucleófilo adecuado comprende una amina reactiva tal como TRIS. Opcionalmente, el ácido que se genera durante la reacción puede inactivarse con una base inorgánica inmovilizada, tal como bicarbonato sobre poliestireno. La etapa de extinción puede llevarse a cabo en el mismo disolvente que la formación del anillo de tiazol y puede realizarse a temperatura ambiente o a temperatura elevada (50 °C) durante varias horas, en particular 15 horas. La purificación normalmente implica eliminar los reactivos soportados en polímero y productos por filtración, lavar con un disolvente adecuado tal como DMF o un alcohol, y concentrar los filtrados aplicando vacío. En algunos casos podría ser apropiada purificación adicional usando técnicas cromatográficas, en particular HPLC de fase inversa y procesamiento adicional conocido por expertos en la técnica.



45 en la que Q es fenilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirroloilo, tienilo, furanilo, benzotiazolilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, benzofuranil-benzoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo, triazolilo, tiadiazolilo o pirimidazolilo, estando cada uno de dicho anillos opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halo; hidroxilo; ciano; alquilo C₁₋₆; alquil C₁₋₆-O-; alquiltio C₁₋₆; alquil C₁₋₆-O-C(=O)-; polihaloalquilo C₁₋₆; polihaloalquil C₁₋₆-O-, amino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, formilamino, alquil C₁₋₆-C(=O)-NH- o Ar, en la que Ar representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible dos, tres o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-, alquiltio C₁₋₆, alquil C₁₋₆-O-C(=O)-, polihaloalquil C₁₋₆-O- o polihaloalquilo C₁₋₆.

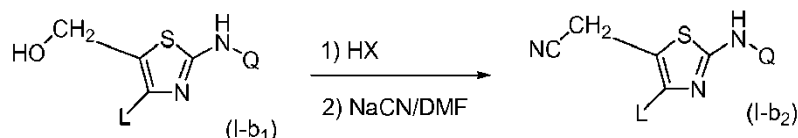
Además de los compuestos de fórmula (I) en la que Z representa alquilo C₁₋₆ sustituido como se describe en el documento WO 03/015773, aquellos compuestos de fórmula (I) en la que Z representa alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, ciano o aminocarbonilo, denominados en lo sucesivo los compuestos de fórmula (I-b₁₋₃), se preparan generalmente calentando los compuestos de fórmula (I-a) como la base libre o una sal tal como el clorhidrato o bromhidrato con formaldehído (IV) en un co-disolvente orgánico miscible con agua tal como THF, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina.

5



La posterior transformación del alcohol primario (I-b₁) en el cianometilo (I-b₂) consiste en una reacción de dos etapas con en la primera etapa una conversión del alcohol en un grupo saliente adecuado, en particular un haluro (X en el esquema en lo sucesivo) usando condiciones de reacción conocidas en la técnica, es decir, usando condiciones fuertemente ácidas, tales como, por ejemplo, 30 % de HBr en ácido acético o HCl en 1,4-dioxano, seguido del desplazamiento nucleófilo del haluro con un cianuro inorgánico, tal como, por ejemplo, cianuro de sodio, en un disolvente aprótico tal como DMF. La reacción se lleva a cabo preferentemente suspendiendo el cianuro en DMF, al que el haluro se añade en el estado sólido.

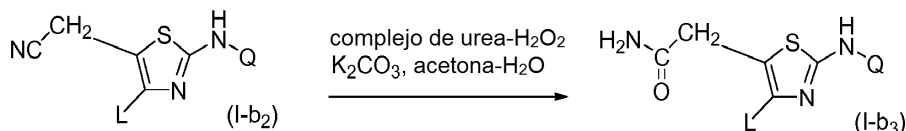
10



15

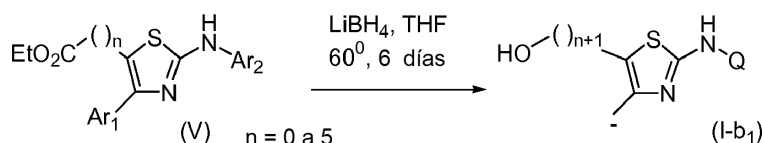
La hidrólisis del alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano (I-b₂) da los compuestos sustituidos con aminocarbonilo de fórmula (I-b₃). Esta reacción normalmente se realiza mediante reacción en una mezcla de H₂SO₄/H₂O. Alternativamente, esta reacción se realiza usando urea-hidroperóxido en un sistema de dos disolventes que consiste en agua y un co-disolvente orgánico miscible en agua tal como acetona en presencia de una base inorgánica, tal como, por ejemplo, K₂CO₃.

20



Alternativamente, aquellos compuestos de fórmula (I-b₁) pueden prepararse mediante reducción del éster etílico (V) apropiado con un reductor de hidruro, en particular usando borohidruro de litio en un disolvente aprótico tal como THF a una temperatura elevada, tal como 60 °C

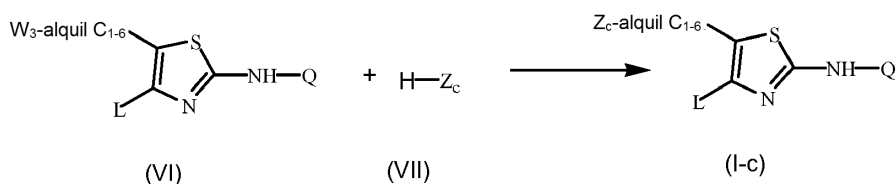
25



La conversión del ciano-alquilo y la reducción en el aminocarbonilo como se describe para el cianometilo anteriormente en este documento proporciona aquellos compuestos de fórmula (I) en la que Z representa alquilo C₁₋₆ sustituido con ciano o aminocarbonilo.

30

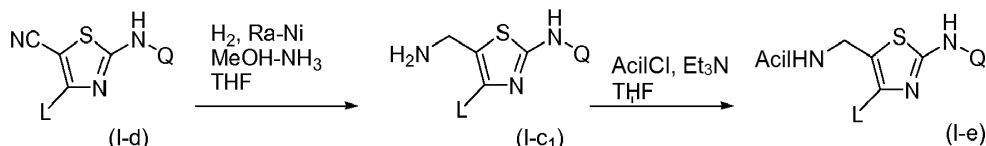
Los compuestos de fórmula (I) en la que Z es alquilo C₁₋₆ sustituido con amino, mono- o di(alquil C₁₋₆)amino, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, estando dicho Z representado por Z_c-alquilo C₁₋₆, y estando dichos compuestos representados por la fórmula (I-c), pueden prepararse haciendo reaccionar un producto intermedio de fórmula (VI) en la que W₃ representa un grupo saliente adecuado, tal como por ejemplo halógeno, por ejemplo cloro, con un producto intermedio de fórmula (VII) en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo NaHCO₃, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo acetonitrilo.



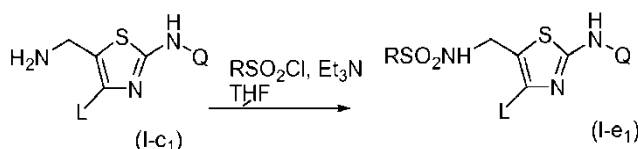
35

Se preparan derivados de aminoalquilo sustituido con alquil C₁₋₆-carbonilo adicionales a partir del cianuro conocido (I-d). La reducción de dicho cianuro usando condiciones conocidas en la técnica, tales como por ejemplo usando hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado tal como níquel Raney en un sistema de disolventes como metanol-amoniaco y THF, proporciona la amina de fórmula (I-c₁).

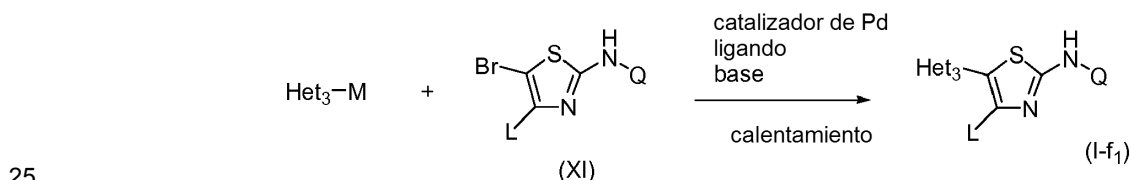
- 5 La acilación de la amina de fórmula (I-c₁) con un agente acilante, tal como por ejemplo un haluro de acilo que incluye cloruro de acetilo, haluro de arilcarbonilo o haluro de heteroarilcarbonilo; en presencia de una base de amina, tal como trietilamina en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo THF, proporciona las acilaminas de fórmula (I-e)



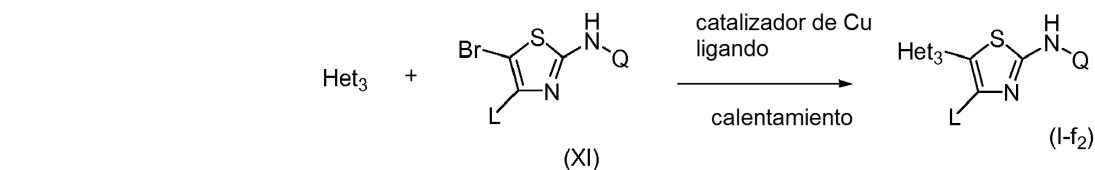
- 10 La sulfonilación de la amina de fórmula (I-c₁) con un agente sulfonilante, tal como por ejemplo cloruro de metanosulfonilo cuando R representa metilo; en presencia de una base de amina, tal como trietilamina en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo THF, proporciona las sulfonamidas de fórmula (I-e₁)



- 15 Para aquellos compuestos de fórmula (I) en la que Z representa Het³, se preparan generalmente usando reacciones de acoplamiento catalizadas por metal conocidas en la técnica tales como reacciones de acoplamiento de Buchwald/Hartwig, Suzuki y Stille. Brevemente, para aquellos compuestos de fórmula (I) en la que Het³ está unido mediante un átomo de carbono con el anillo de tiazol, denominados en lo sucesivo los compuestos de fórmula (I-f₁), dichos compuestos pueden obtenerse haciendo reaccionar un 5-haloaminotiazol de fórmula (XI), tal como por ejemplo un 5-bromoaminotiazol, con un heterociclo metalado Het³. M, como se usa en el presente documento, puede ser un ácido borónico (M=BOH₂) o el éster correspondiente, tal como un pinacolo-borano. Alternativamente, M puede ser un órgano-estannano, tal como Sn(*n*-Bu)₃. La reacción se realiza mejor en un disolvente orgánico aprótico tal como tolueno, 1,4-dioxano, DMF y similares, a una temperatura elevada, normalmente en el intervalo de 80 a 150 °C. La reacción se lleva a cabo ventajosamente en presencia de un catalizador metálico, tal como paladio, y un ligando, tal como trifenilfosfina y también normalmente requiere una base tal como fosfato de potasio, carbonato de cesio y similares, o una base de amina, tal como trietilamina.

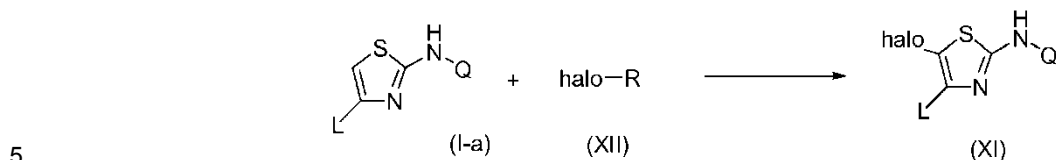


- 25 Para aquellos compuestos de fórmula (I) en la que Het³ está unido mediante un átomo de nitrógeno con el anillo de tiazol, denominados en lo sucesivo los compuestos de fórmula (I-f₂), dichos compuestos pueden obtenerse haciendo reaccionar un 5-haloaminotiazol, tal como por ejemplo un 5-bromo aminotiazol, con un Het³ aromático o saturado que tiene un NH libre. La reacción puede realizarse en presencia de un catalizador de cobre, tal como yoduro de Cu (I) en presencia de un ligando tal como etilendiamina y similares, y puede requerir una base inorgánica tal como carbonato de cesio y similares. Esta transformación normalmente requiere un disolvente aprótico de alto punto de ebullición tal como dimetilacetamida o *N*-metilpirrolidinona y similares y puede realizarse mejor a temperaturas elevadas, normalmente entre 80 y 150 °C. Alternativamente, el catalizador de cobre puede sustituirse por un catalizador de paladio. En este caso, la reacción requiere un ligando tal como BINAP, y una base inorgánica fuerte, tal como terc-butóxido de sodio y similares. Un disolvente adecuado es un disolvente aprótico tal como tolueno, 1,4-dioxano, DMF y similares y la reacción se realiza a una temperatura elevada en el intervalo de 80 a 150 °C.

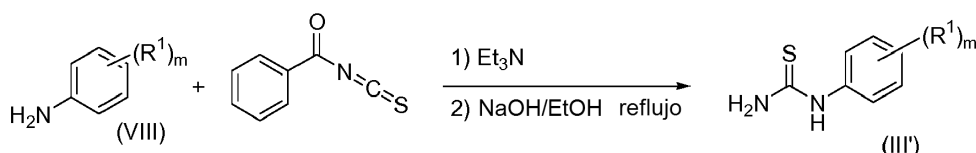


- 40 Como ya se mencionó anteriormente en este documento, la síntesis del 5-haloaminotiazol (XI) se ha descrito en la publicación PCT WO 03/015773. Brevemente, dichos compuestos pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I-a) con un agente introductor de halógeno de fórmula (XII) en la que R representa el resto

del agente introductor de halógeno, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo *N,N*-dimetilformamida, opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo 2,6-lutidina. Agentes introductores de halógeno adecuados son, por ejemplo, 1-cloro-pirrolidindiona, 1-bromo-pirrolidindiona o Selectfluor® (1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano, bis[tetrafluoroborato(1-)]).

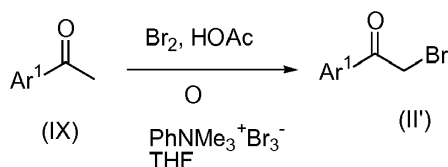


10 Las tioureas de fórmula (III'), como se usa anteriormente en este documento, y en particular las tioureas en las que Q representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido, se preparan generalmente mediante reacción en una primera etapa de un derivado de anilina apropiado de fórmula (VIII) con isotiocianato de benzoilo en presencia de una base de amina, tal como por ejemplo trietilamina en un disolvente adecuado tal como THF; seguido de una hidrólisis catalizada por base con una base adecuada, tal como por ejemplo hidróxido sódico, en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo etanol a temperatura de reflujo.

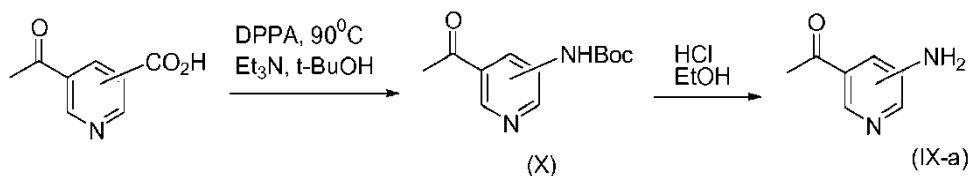


en la que R¹ es halógeno; hidroxilo; ciano; alquilo C₁₋₆; alquil C₁₋₆-O-; alquiltio C₁₋₆; alquil C₁₋₆-O-C(=O)-; polihaloalquil C₁₋₆-O- o polihaloalquil C₁₋₆-; y m es 0, 1, 2, 3 o 4.

15 La síntesis de los derivados de arilcarbonylo de fórmula (II) se describe en el documento WO 03/015773, brevemente, un producto intermedio de fórmula (IX) se halógena con un agente de transferencia de bromo bajo condiciones conocidas en la técnica, por ejemplo con tribromuro de *N,N,N*-trimetilbenzenaminio en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano y un alcohol, por ejemplo metanol.



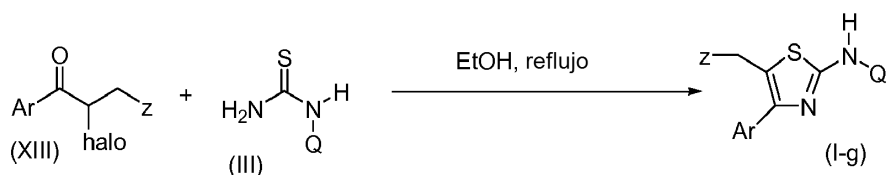
20 Para aquellos compuestos de fórmula (I) en la que L representa un piridilo sustituido con amino, los productos intermedios de fórmula (IX) se preparan a partir del ácido acetil-nicotínico apropiado por una transposición de Curtius que implica el calentamiento de dicho ácido carboxílico en un alcohol, por ejemplo alcohol terc-butílico en presencia de DPPA y una base de amina, tal como trietilamina, dando el derivado de amina protegido con Boc de fórmula (X). La desprotección en condiciones ácidas, tales como calentando dicho producto intermedio de fórmula (X) en ácido clorhídrico acuoso y un disolvente adecuado tal como etanol, da el producto intermedio sustituido con amino de fórmula (IX-a).



30 Para aquellos compuestos de fórmula (I) en la que L representa un piridilo sustituido con flúor, los productos intermedios de fórmula (IX) se preparan a partir del cloruro de fluoro-nicotinoilo apropiado por metilación usando un equivalente de anión metilo, en particular malonato de dimetilo y posterior descarboxilación. La adición de malonato de dimetilo puede realizarse en presencia de un ácido de Lewis, tal como cloruro de magnesio y una base de amina tal como trietilamina en un disolvente adecuado, por ejemplo tolueno. La descarboxilación que conduce al producto intermedio de fórmula (IX-b) puede llevarse a cabo bajo condiciones acuosas en presencia de un co-disolvente orgánico de alto punto de ebullición, tal como DMSO, a una temperatura elevada, tal como 160 °C.



5 Como se muestra anteriormente en este documento, los 2-amino-tiazoles 4-sustituídos se preparan generalmente calentando un exceso de una cetona (II) apropiada con una tiourea (III) sustituida en un disolvente prótico tal como etanol o un alcohol superior o un disolvente prótico tal como DMF. Los sustituyentes en 5 de los tiazoles de la presente invención siendo posteriormente introducidos. En un método alternativo, los 2-amino-tiazoles sustituidos con 4-arilo sustituidos en 5 se obtienen mediante una reacción similar a partir de las cetonas alternativas de fórmula general (XIII).



10 en la que z representa un ciano, ciano-alquilo C₁₋₄; las diferentes amidas como se define para los compuestos de fórmula (I) anteriormente en este documento; alquil C₁₋₆-O-C(=O)- o alquil C₁₋₆-S(=O)₂-.

15 Aquellos compuestos de fórmula (I-g) en la que z representa ciano o ciano-alquilo C₁₋₄ pueden convertirse en compuestos de fórmula (I-g) en la que z representa amino-alquilo C₂₋₅ mediante reacción con un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo H₂, en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo níquel Raney, y como disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, o un alcohol, por ejemplo EtOH, preferencialmente en presencia de NH₃.

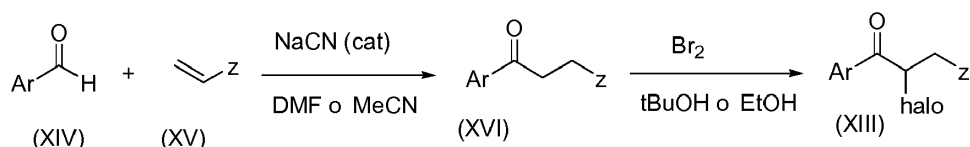
Aquellos compuestos de fórmula (I-g) en la que z representa ciano-alquilo C₁₋₄ también puede convertirse en:

- aquellos compuestos de fórmula (I-g) en la que z representa aminocarbonil-alquilo C₁₋₄ mediante reacción en una mezcla de H₂SO₄/H₂O.
 - aquellos compuestos de fórmula (I-g) en la que z representa carboxil-alquilo C₁₋₄ mediante reacción con un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico concentrado, en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo agua, opcionalmente en presencia de un co-disolvente miscible en agua tal como, por ejemplo 1,4-dioxano, THF o similares.
- 20

25 En presencia de un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo LiBH₄ o LiAlH₄, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano o dietil éter, aquellos compuestos de fórmula (I-g) en la que z representa alquil C₁₋₆-O-C(=O)-alquilo C₁₋₄ pueden convertirse en aquellos compuestos de fórmula (I-g) en la que z representa HO-alquilo C₂₋₅. La función éster también puede convertirse en o bien el ácido carboxílico libre mediante hidrólisis del éster, es decir, a una temperatura elevada (40-100 °C) bajo tanto condiciones de reacción acuosas ácidas como de saponificación, o bien en una amida bajo condiciones conocidas en la técnica, es decir, a temperatura ambiente o ligeramente por encima (30-60 °C) usando un agente de acoplamiento tal como, por ejemplo, hexafluorofosfato de O-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio; *N,N'*-carbonildiimidazol; dicitclohexilcarbodiimida; POCl₃; TiCl₄; cloruro-fluoruro de sulfurilo o isocianato de clorosulfonilo, en un disolvente tal como diclorometano, DMF o similares.

30

Dichas cetonas alternativas son el resultado de una reacción de acilación nucleófila de dobles enlaces activados, seguido de una reacción de halogenación posterior.

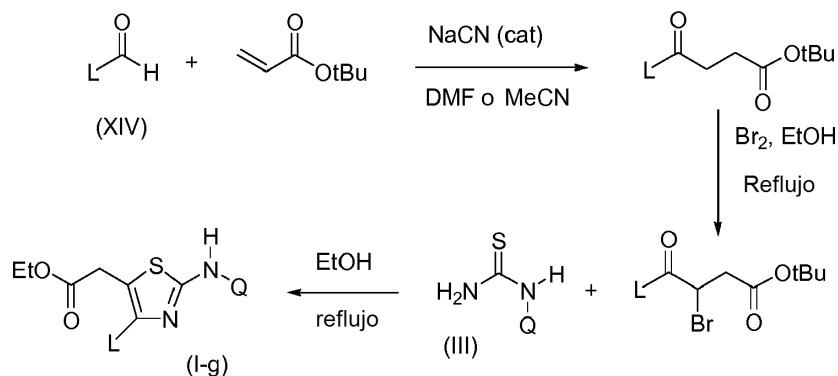


35 La reacción de acilación nucleófila del compuesto α,β -insaturado (XV), también conocida como la reacción de Stetter, se hace bajo condiciones conocidas en la técnica, que comprenden el uso de un reactivo de inversión de la polaridad tal como un ión cianuro o un carbeno de heterazolio, para cambiar la afinidad por la carga de carbonilo normal (Stetter H. y Kuhlmann H. En Organic Reactions; Paquette L.A., Ed.; Wiley: New York, 1991; Vol 40, p. 407-496).

40 La posterior reacción de halogenación se hace usando condiciones estándar que incluyen en presencia de un agente de halogenación tal como Br₂, SO₂Cl₂ u otro reactivo de halogenación tal como *N*-clorosuccinimida (NCS).

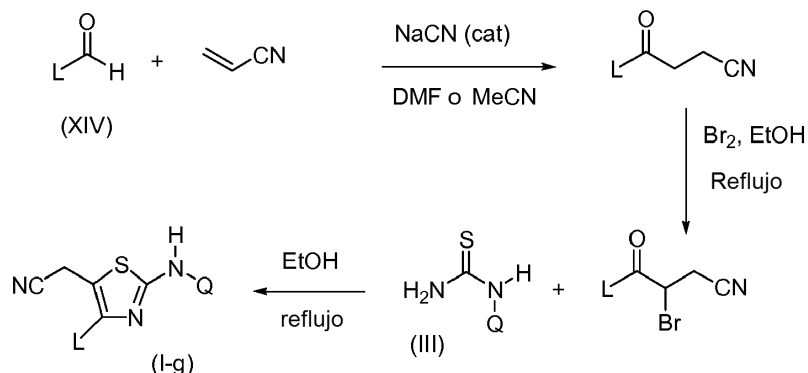
Como se proporciona en más detalle en los ejemplos en lo sucesivo, este enfoque de síntesis alternativo ha sido útil para:

- 5 - introducir directamente un éster o amida unido mediante un conector de alquilo en C5 de los aminotiazoles de la presente invención. Alternativamente, esto puede lograrse usando un ceto-éster de la fórmula general (XXIII) a continuación.



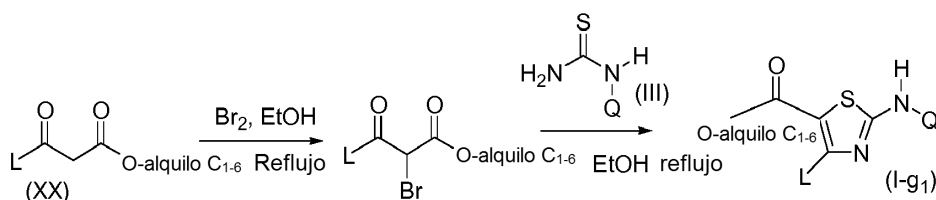
Como ya se explicó resumidamente anteriormente en este documento, el éster puede convertirse en o bien el ácido carboxílico libre o bien en una amida bajo condiciones conocidas en la técnica.

- 10 - Introducir directamente un nitrilo mediante un conector de alquilo en C5 de los aminotiazoles de la presente invención.



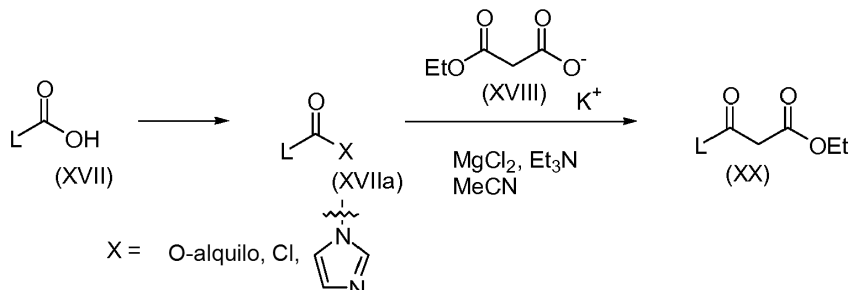
Como ya se explicó resumidamente anteriormente en este documento, este nitrilo puede convertirse en otros grupos funcionales, que incluyen ácidos carboxílicos libres, aminas y amidas siguiendo procedimientos conocidos en la técnica.

- 15 Para una introducción directa de un éster o amida en C5 de los aminotiazoles de la presente invención, tendría que partirse de un β-ceto éster de la fórmula general (XX). La posterior reacción de halogenación, y la formación de tiazol, se hace usando los procedimientos generales descritos anteriormente en este documento.

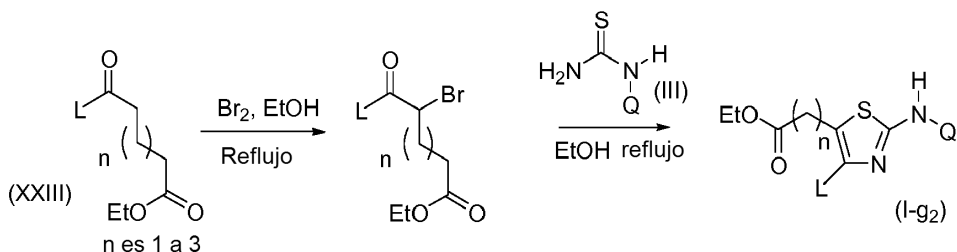


- 20 La preparación del beta-ceto éster de fórmula XX implica un proceso de 2 etapas. La función de ácido carboxílico en XVII se convierte primero en un grupo saliente adecuado. Cuando dicho grupo saliente es alcoxi, dicha transformación puede lograrse tratando XVII con un ácido prótico, tal como HCl, en un disolvente alcohólico, tal como etanol y similares, a un intervalo de temperatura de 0 °C - 80 °C, normalmente a temperatura ambiente. Cuando dicho grupo saliente es cloro, dicha transformación puede lograrse tratando XVII con cloruro de tionilo como disolvente o cloruro de oxalilo en cloruro de metileno como disolvente o similares. Una cantidad catalítica de dimetilformamida acelera dicha transformación significativamente. Un intervalo de temperatura típico para efectuar dicha transformación es entre 0 °C - 50 °C. Cuando dicho grupo saliente es imidazol, dicha transformación puede
- 25

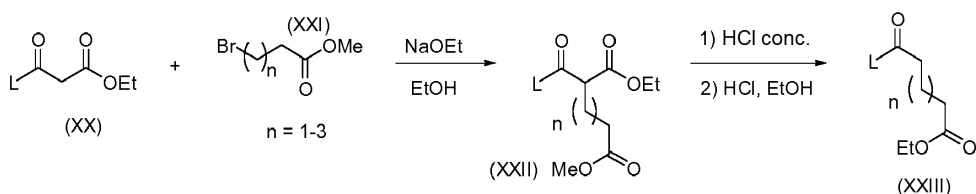
5 lograrse tratando XVII con carbonildiimidazol en un disolvente aprótico polar como acetonitrilo o similares. Dicha transformación puede efectuarse a un intervalo de temperatura de 0 °C - 80 °C, normalmente a temperatura ambiente. En una segunda etapa el derivado de ácido carboxílico XVIIa se trata con un derivado de ácido malónico, tal como XVIII, en un disolvente aprótico polar, tal como acetonitrilo o similares. Dicha transformación puede efectuarse a un intervalo de temperatura de 0 °C - 80 °C, normalmente a temperatura ambiente.



10 Alternativamente a lo anterior, un éster o amida unido a alquilo puede introducirse en C5 de los aminotiazoles de la presente invención cuando se parte de un ceto éster de la fórmula general (XXIII). La posterior reacción de halogenación, y la formación de tiazol, se hace usando los procedimientos generales descritos anteriormente en este documento.



15 Puede prepararse un ceto éster de la fórmula general XXIII en 3 etapas a partir de un beta-ceto éster de la fórmula general XX. La primera etapa implica tratar el ceto éster con un derivado de éster halocarboxílico XXI en un disolvente alcohólico tal como etanol y similares, en presencia de la base de alcoholato correspondiente, tal como NaOEt cuando el disolvente es etanol. Dicha transformación puede llevarse a cabo a un intervalo de temperatura de 20 °C - 100 °C, normalmente a 80 °C. En la segunda etapa de este proceso, el di-éster XXII se trata con ácido fuerte, tal como ácido clorhídrico concentrado a temperatura elevada, normalmente a temperatura de reflujo, produciendo hidrólisis de dicho diéster y descarboxilación *in situ*. El ácido monocarboxílico intermedio puede opcionalmente convertirse en el derivado de éster carboxílico correspondiente de la fórmula general XXIII mediante un proceso análogo como se describe anteriormente en este documento. Debe reconocerse por algún experto en la técnica que también pueden prepararse otros derivados de ácido carboxílico, tales como amidas, en un modo análogo como se describe anteriormente en este documento.



25 Más ejemplos específicos para la síntesis de compuestos de fórmula (I) se proporcionan en los ejemplos en lo sucesivo.

Donde sea necesario o se desee, puede realizarse una cualquiera o más de las siguientes etapas adicionales en cualquier orden:

- 30
- (i) eliminar cualquier grupo protector restante;
 - (ii) convertir un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo en otro compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo;
 - (iii) convertir un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo en un *N*-óxido, un sal, una amina cuaternaria o un solvato de un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo;

(iv) convertir un *N*-óxido, una sal, una amina cuaternaria o un solvato de un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo en un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo;

5 (v) convertir un *N*-óxido, una sal, una amina cuaternaria o un solvato de un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo en otro *N*-óxido, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, una amina cuaternaria o un solvato de un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo;

(vi) donde el compuesto de fórmula (I) se obtiene como una mezcla de enantiómeros (R) y (S) resolviendo la mezcla para obtener el enantiómero deseado.

10 Los compuestos de fórmula (I), *N*-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias y formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos pueden convertirse en compuestos adicionales según la invención usando procedimientos conocidos en la técnica.

Se apreciará por aquellos expertos en la técnica que en los procesos descritos anteriormente los grupos funcionales de compuestos intermedios pueden necesitar ser bloqueados por grupos protectores.

15 Grupos funcionales, que son deseables proteger, incluyen hidroxilo, amino y ácido carboxílico. Grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen grupos sililililo (por ejemplo, *tert*-butildimetilsililo, *tert*-butildifenilsililo o trimetilsililo), bencilo y tetrahidropirano. Grupos protectores adecuados para amino incluyen *tert*-butiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo. Grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen ésteres alquílicos C₍₁₋₆₎ o bencílicos.

20 Los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en las formas de *N*-óxido correspondientes siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de *N*-óxido. Dicha reacción de *N*-oxidación puede llevarse a cabo generalmente haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, por ejemplo peróxido de sodio, peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiacidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencenocarboperoxoico sustituido con halógeno, por ejemplo ácido 3-clorobencenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, por ejemplo, hidroperóxido de *tert*-butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ejemplo etanol y similares, hidrocarburos, por ejemplo tolueno, cetonas, por ejemplo 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano, y mezclas de tales disolventes.

30 Los compuestos de fórmula (I) en la que L está sustituido con amino pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en la que L está sustituido con alquil C₁₋₆-formilamino mediante reacción con un cloruro de alquil C₁₋₆-carbonilo en un disolvente adecuado, tal como por ejemplo piridina.

Los compuestos de fórmula (I) en la que Q está sustituido con ciano pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en la que Q está sustituido con carboxilo mediante reacción con un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico concentrado, en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo agua.

35 Los compuestos de fórmula (I) en la que L está sustituido con alquil C₁₋₆-C(=O)-NH- pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en la que L está sustituido con amino mediante reacción con un ácido adecuado, tal como por ejemplo ácido bromhídrico y similares, en presencia de un disolvente adecuado, tal como agua.

Los compuestos de fórmula (I) en la que Z es ciano pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en la que Z es aminocarbonilo mediante reacción en una mezcla de H₂SO₄/H₂O.

40 Los compuestos de fórmula (I) en la que Z es ciano también pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en la que Z es -CH₂-NH₂ mediante reacción con un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo H₂, en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo níquel Raney, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, o un alcohol, por ejemplo CH₃OH, preferencialmente en presencia de NH₃

45 Los compuestos de fórmula (I) en la que Z es alquiloxi C₁₋₆-carbonilo pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en la que Z es -CH₂-OH en presencia de un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo LiBH₄ o hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL), y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmula (I) en la que Z es alquil C₁₋₆-carbonilo pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en la que Z es alquil C₁₋₅-CHOH- en presencia de un agente reductor adecuado, tal como por ejemplo NaBH₄ o hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL), y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano o dietil éter.

50 Los compuestos de fórmula (I) en la que Z es alquilo C₁₋₆ sustituido con amino pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en la que Z es alquilo C₁₋₆ sustituido con amino que está sustituido con piperidinilo o piperidinilo sustituido con alquilo C₁₋₄ mediante reacción con piperidina o piperidina sustituida con alquilo C₁₋₄ en presencia de H₂, un catalizador adecuado, tal como por ejemplo paladio sobre carbón vegetal, un veneno de catalizador

adecuado, tal como por ejemplo una disolución de tiofeno, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol y similares.

Los compuestos de fórmula (I) en la que Z es alquilo C₁₋₆ sustituido con amino también pueden convertirse en un compuesto de fórmula (I) en la que Z es alquilo C₁₋₆ sustituido con dimetilamino mediante reacción con paraformaldehído en presencia de H₂, un catalizador adecuado, tal como por ejemplo paladio sobre carbón vegetal, un veneno de catalizador adecuado, tal como por ejemplo una disolución de tiofeno, y un disolvente adecuado, tal como por ejemplo un alcohol, por ejemplo metanol y similares.

Se encontró que los compuestos de la presente invención eran moduladores positivos del receptor nicotínico $\alpha 7$. El receptor nicotínico $\alpha 7$ (nAChR $\alpha 7$) pertenece a la superfamilia de canales de iones dependientes de ligando ionotrópicos de bucle en cys que incluyen las familias de receptores de 5-HT₃, GABA_A y glicina. Se activa por acetilcolina y su producto de descomposición colina y una característica importante del nAChR $\alpha 7$ es su rápida desensibilización en la presencia persistente de agonista. Es el segundo subtipo de receptor nicotínico más abundante en el cerebro y es un regulador importante de la liberación de muchos neurotransmisores. Tiene una distribución discreta en varias estructuras cerebrales con relevancia para procesos de atención y cognitivos, tales como el hipocampo y la corteza prefrontal, y participa en una variedad de trastornos psiquiátricos y neurológicos en seres humanos.

La evidencia genética de su asociación con esquizofrenia se observa en forma del fuerte enlace entre un marcador de esquizofrenia (déficit de modulación sensorial) y el locus $\alpha 7$ en 15q13-14 (Freedman et al. 1997. PNAS 94, 587-592) y polimorfismos en la región promotora central del gen $\alpha 7$ (Leonard et al. 2002).

La evidencia patológica señala a una pérdida de inmunoreactividad de $\alpha 7$ y unión a α -Btx en el hipocampo, corteza frontal y cíngula de cerebros esquizofrénicos (Freedman et al. 1995; Guan et al. 1999; Marutle et al. 2001), en enfermedad de Parkinson y de Alzheimer (Banerjee et al. 2000; Burghaus et al. 2000) y núcleo paraventricular y núcleo reuniens en autismo (Ray et al. 2005).

La evidencia farmacológica, tal como los marcados hábitos de fumar de los esquizofrénicos en comparación con normales, ha sido interpretada como un intento por los pacientes a auto-medicarse para compensar un déficit en la transmisión nicotérgica $\alpha 7$ (Dalack et al. 1998). La normalización transitoria de defectos en la modulación sensorial (PPI) en tanto modelos animales como el hombre tras la administración de nicotina (Adler et al. 1982; Bickford y Wear, 1995) y la restauración temporal de la modulación sensorial normal en esquizofrénicos cuando la actividad colinérgica del prosencéfalo es baja (por ejemplo, sueño de etapa 2) (Griffith et al. 1998) han sido ambos interpretados como el resultado de la activación transitoria del receptor nicotínico $\alpha 7$, seguido de desensibilización.

Así, hay un buen motivo para suponer que la activación de nAChR $\alpha 7$ tendrá efectos terapéuticamente beneficiosos para varios trastornos del SNC (psiquiátricos y neurológicos).

Como ya se mencionó, nAChR $\alpha 7$ se desensibiliza rápidamente en la presencia persistente del transmisor natural acetilcolina, además de ligandos exógenos tales como nicotina. En el estado desensibilizado, el receptor sigue unido al ligando, pero funcionalmente inactivo. Esto no es tanto problema para los transmisores naturales tales como la acetilcolina y la colina, ya que éstos son sustratos para los muy poderosos mecanismos de descomposición (acetilcolinesterasa) y eliminación (transportador de colina). Es probable que estos mecanismos de descomposición/eliminación de transmisor mantengan el equilibrio entre nAChR $\alpha 7$ activables y desensibilizados en un intervalo fisiológicamente útil (Dani et al. 2000). Sin embargo, los agonistas sintéticos, que no son sustratos para los mecanismos de descomposición y eliminación naturales, son percibidos por tener una posible responsabilidad tanto para la sobre-estimulación como también para empujar el equilibrio de la población de nAChR $\alpha 7$ hacia un estado persistentemente desensibilizado, que no es deseable en trastornos en los que deficiencias en la expresión de nAChR $\alpha 7$ o función desempeñan una función. Los agonistas por su naturaleza deben dirigir el sitio de unión de ACh que está altamente conservado a través de los diferentes subtipos de receptor nicotínico que conduce al potencial de reacciones adversas por activación no específica de otros subtipos de receptores nicotínicos. Por tanto, para evitar estas posibles responsabilidades, una estrategia terapéutica alternativa al agonismo de $\alpha 7$ es potenciar la sensibilidad del receptor a los agonistas naturales con un modulador alostérico positivo (PAM). Un PAM se define como un agente que se une a un sitio distinto del sitio de unión del agonista, y por tanto no se espera que tenga propiedades agonistas o de desensibilización, pero potencia la sensibilidad del nAChR $\alpha 7$ al transmisor natural. El valor de esta estrategia es que para una cantidad dada de transmisor la magnitud de respuesta de nAChR $\alpha 7$ aumenta en presencia de PAM con respecto al nivel de transmisión posible en su ausencia. Así, para los trastornos en los que hay un déficit en la proteína nAChR $\alpha 7$, el aumento inducido por PAM en la transmisión nicotérgica de $\alpha 7$ puede ser beneficioso. Como un PAM se basa en la presencia del transmisor natural, el potencial de sobre-estimulación está limitado por los mecanismos de descomposición/eliminación para el transmisor natural.

En el presente documento se describen métodos de tratamiento que incluyen administrar o bien un modulador positivo como la única sustancia activa, modulando así la actividad de agonistas endógenos de receptores nicotínicos tales como acetilcolina o colina, o bien administrar un modulador positivo junto con un agonista de receptor nicotínico. En una forma particular, el método de tratamiento descrito en el presente documento comprende tratamiento con un modulador positivo del receptor nicotínico $\alpha 7$ como se describe en el presente documento y un

agonista o agonista parcial de receptor nicotínico $\alpha 7$. Ejemplos de compuestos adecuados con actividad agonista de receptor nicotínico $\alpha 7$ incluyen

ácido 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxílico, éster 4-bromofenílico, monoclóridato (también conocido como SSR180711A);

5 (-)-espiro[1-azabicyclo[2.2.2]octano-3,5'-oxazolidin]-2'-ona;

diclorhidrato de 3-[(2,4-dimetoxi)benciliden]-anabaseína (también conocido como GTS-21);

[clorhidrato de *N*-[(3*R*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-4-clorobenzamida] también conocido como PNU-282987)

Los moduladores de nAChR positivos de la presente invención son útiles para el tratamiento o la profilaxis de trastornos psicóticos, trastornos de alteración intelectual, o enfermedades o afecciones en las que es beneficiosa la modulación de la actividad del receptor nicotínico $\alpha 7$. Un aspecto particular descrito en el presente documento es un método de tratamiento para déficit de aprendizaje, déficit cognitivo, déficit de atención o pérdida de memoria, se espera que la modulación de la actividad del receptor nicotínico $\alpha 7$ sea beneficiosa en varias enfermedades que incluyen enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, ansiedad, esquizofrenia, manía, depresión maníaca, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, traumatismo cerebral u otros trastornos neurológicos, degenerativos o psiquiátricos en los que hay pérdida de función colinérgica, que incluye pérdida de sinapsis colinérgicas, que incluyen síndrome del cambio rápido de zona horaria, adicción a la nicotina, dolor.

En vista de las propiedades farmacológicas anteriormente descritas, los compuestos de la invención o cualquier subgrupo de los mismos, sus sales de adición farmacéuticamente aceptables, pueden usarse como una medicina. En particular, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de trastornos psicóticos, trastornos de alteración intelectual, o enfermedades o afecciones en las que la modulación del receptor nicotínico $\alpha 7$ es beneficiosa.

También se describe en el presente documento un método de tratamiento de animales de sangre caliente, que incluye seres humanos, que padecen o un método de prevención de animales de sangre caliente, que incluyen seres humanos, que padecen enfermedades en las que la modulación del receptor nicotínico $\alpha 7$ es beneficiosa, tales como esquizofrenia, manía y depresión maníaca, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, déficit de aprendizaje, déficit cognitivo, déficit de atención, pérdida de memoria, demencia con cuerpos de Lewy, deterioro cognitivo leve, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, traumatismo cerebral, síndrome del cambio rápido de zona horaria, adicción a la nicotina y dolor. Más especialmente, los compuestos descritos en el presente documento son adecuados para su uso como una medicina en el tratamiento o la prevención de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una afección médica general, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno psicótico que no se especifica de otro modo; psicosis asociada a demencia; trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno depresivo que no se especifica de otro modo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno bipolar que no se especifica de otro modo, trastorno del estado de ánimo debido a una afección médica general, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno del estado de ánimo que no se especifica de otro modo; trastornos de ansiedad; retraso mental; trastornos generalizados del desarrollo; trastornos de déficit de atención, trastornos disruptivos del comportamiento; trastornos de tics; dependencia de sustancias; abuso de sustancias; abstinencia de sustancias. Incluso más en particular para el tratamiento de enfermedades en las que es beneficiosa la modulación del receptor nicotínico $\alpha 7$, que incluyen deterioro cognitivo leve y síndromes relacionados, demencia vascular, demencia post-encefálica, deterioro cognitivo leve, déficit de atención e hiperactividad, ansiedad, esquizofrenia, manía, depresión maníaca, síndrome del cambio rápido de zona horaria, trastorno bipolar del estado de ánimo y trastorno esquizoafectivo. En un caso particular para el tratamiento de enfermedades en las que la modulación del receptor nicotínico $\alpha 7$ es beneficiosa, que incluyen deterioro cognitivo leve y síndromes relacionados, demencia vascular, demencia post-encefálica, déficit de atención e hiperactividad, ansiedad, esquizofrenia, manía, depresión maníaca, síndrome del cambio rápido de zona horaria, trastorno bipolar del estado de ánimo y trastorno esquizoafectivo.

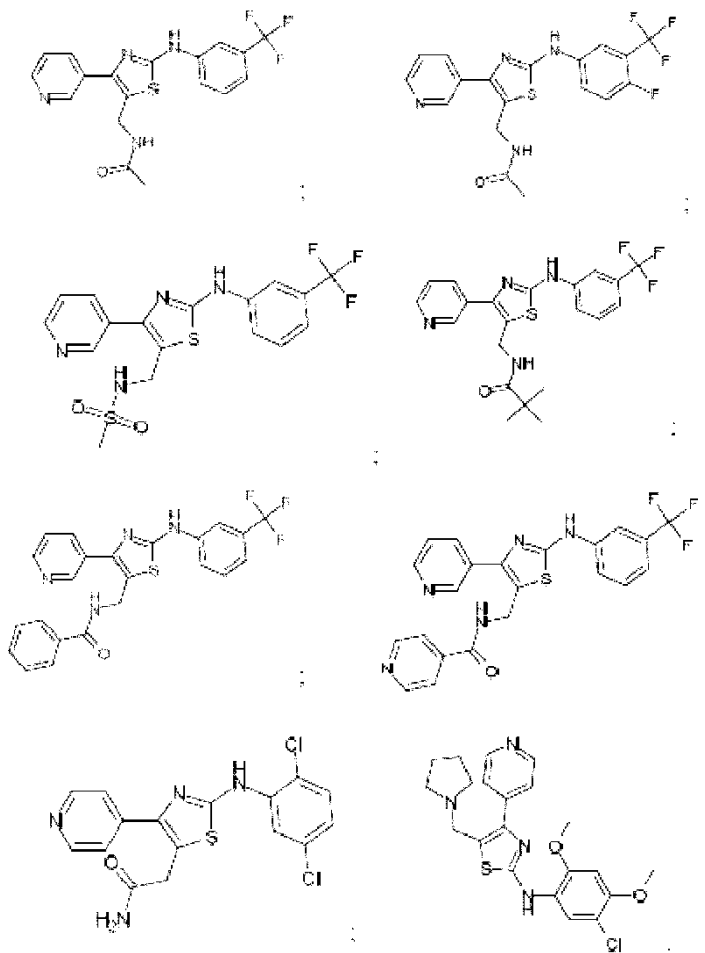
Dichos métodos comprenden la administración, es decir, la administración sistémica o tópica, preferentemente la administración por vía oral, de una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o una sal de adición farmacéuticamente aceptables del mismo, a animales de sangre caliente, que incluyen seres humanos.

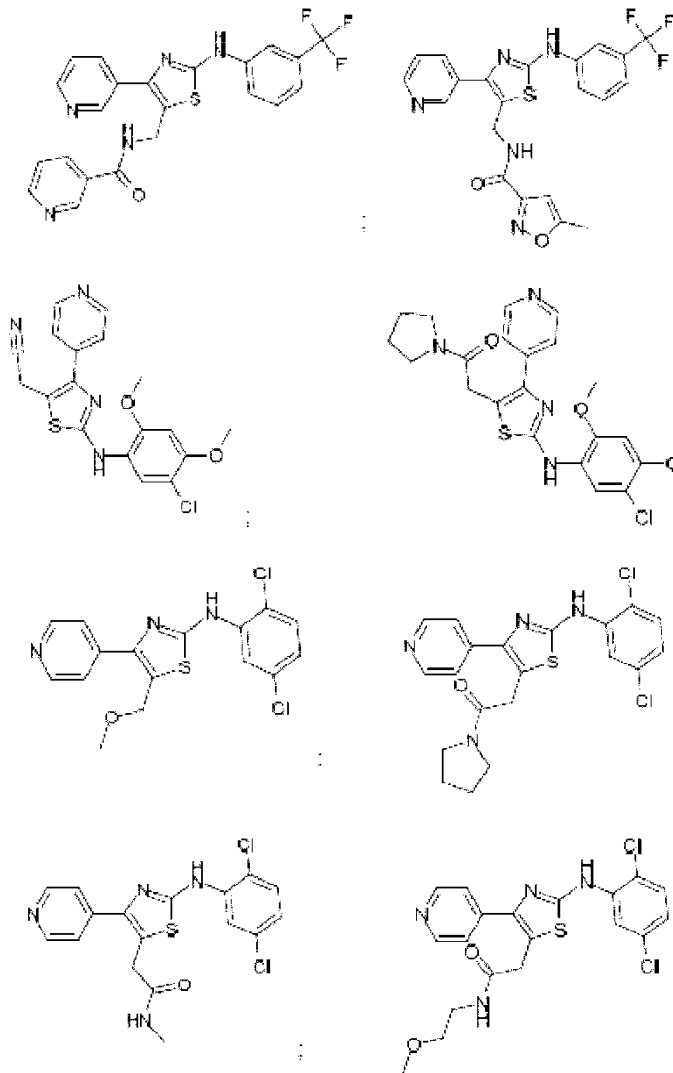
Un experto en la técnica reconocerá que una cantidad terapéuticamente eficaz de los PAM de la presente invención es la cantidad suficiente para modular la actividad del receptor nicotínico $\alpha 7$ y que esta cantidad varía, entre otras cosas, dependiendo del tipo de enfermedad, la concentración del compuesto en la formulación terapéutica y la afección del paciente. Generalmente, una cantidad de PAM que va a administrarse como un agente terapéutico para tratar enfermedades en las que es beneficiosa la modulación del receptor nicotínico $\alpha 7$, tales como esquizofrenia, manía y depresión maníaca, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, déficit de aprendizaje, déficit cognitivo, déficit de atención, pérdida de memoria, demencia con cuerpos de Lewy, deterioro cognitivo leve, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, traumatismo

cerebral, síndrome del cambio rápido de zona horaria, adicción a la nicotina y dolor, será determinada caso por caso por un médico adjunto.

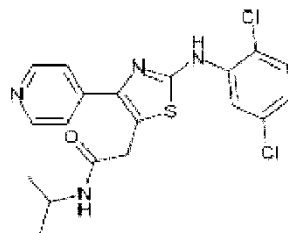
5 Generalmente, una dosis adecuada es una que produce una concentración de PAM en el sitio de tratamiento en el intervalo de 0,5 nM a 200 μ M, y más normalmente 5 nM a 20 μ M. Para obtener estas concentraciones de tratamiento, un paciente en necesidad de tratamiento probablemente se administrará con entre 0,01 mg/kg y 250 mg/kg de peso corporal, en particular de 0,1 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto, también denominada aquí el principio activo, que se requiere para lograr un efecto terapéutico variará, por supuesto, de caso a caso con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y la afección del receptor, y el trastorno o enfermedad particular que está tratándose. Un método de tratamiento también puede incluir administrar el principio activo en una pauta de entre una y cuatro ingestas por día. En estos métodos de tratamiento, los compuestos se formulan preferentemente antes del ingreso. Como se describe en el presente documento más adelante, se preparan formulaciones farmacéuticas adecuadas mediante procedimientos conocidos usando componentes muy conocidos y fácilmente disponibles.

15 La presente invención también proporciona composiciones para prevenir o tratar enfermedades en las que es beneficiosa la modulación del receptor nicotínico $\alpha 7$, tal como esquizofrenia, manía y depresión maníaca, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, déficit de aprendizaje, déficit cognitivo, déficit de atención, pérdida de memoria, demencia con cuerpos de Lewy, deterioro cognitivo leve, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, traumatismo cerebral, síndrome del cambio rápido de zona horaria, adicción a la nicotina y dolor. Comprendiendo dichas composiciones una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en





5 y



y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

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

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden prepararse por cualquier método muy conocido en la técnica de la farmacia, por ejemplo, usando métodos tales como aquellos descritos en Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18ª ed., Mack Publishing Company, 1990, véase especialmente Parte 8: Preparaciones farmacéuticas y su fabricación). Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto particular, en forma de base o forma de sal de adición, como principio activo se combina en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de

preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas están deseablemente en forma de dosificación unitaria adecuada, preferentemente, para administración sistémica tal como administración oral, percutánea o parenteral; o administración tópica tal como mediante inhalación, un spray nasal, colirios o mediante una crema, gel, champú o similares. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y disoluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad en la administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo normalmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros componentes, por ejemplo, para ayudar en la solubilidad. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el vehículo comprende solución salina, disolución de glucosa, o una mezcla de solución salina y disolución de glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectable adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no producen ningún efecto perjudicial significativo sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversas formas, por ejemplo, como un parche transdérmico, como una aplicación transcutánea o como una pomada.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas anteriormente mencionadas en forma unitaria de dosificación para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. Forma unitaria de dosificación, como se usa en la memoria descriptiva en el presente documento, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas unitarias de dosificación son comprimidos (que incluyen comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, envases de polvo, obleas, disoluciones o suspensiones inyectables, cucharillas de café, cucharadas y similares, y múltiples segregados de los mismos.

Los presentes compuestos pueden usarse para administración sistémica tal como administración oral, percutánea o parenteral; o administración tópica tal como mediante inhalación, un spray nasal, colirios, o mediante una crema, gel, champú o similares. Los compuestos se administran preferentemente por vía oral. La dosificación exacta y frecuencia de administración dependen del compuesto particular usado, la afección particular que está tratándose, la gravedad de la afección que está tratándose, la edad, peso, sexo, grado del trastorno y estado físico general del paciente particular, además de otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como es muy conocido para aquellos expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede ser reducida o aumentada dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que receta.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con uno o varios de otros fármacos en el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para los que los compuestos de la presente invención o los otros fármacos pueden tener utilidad, donde la combinación de los fármacos juntos es más seguro o más eficaz que cualquier fármaco solo. Tal(es) otro(s) fármaco(s) puede(n) administrarse, por una vía y en una cantidad comúnmente usada para ellos, contemporáneamente o secuencialmente con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa contemporáneamente con uno o varios de otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria que contiene tales otros fármacos y el compuesto de la presente invención. Sin embargo, la terapia de combinación también puede incluir terapias en las que el compuesto de la presente invención y uno o varios de otros fármacos se administran en diferentes programas que se solapan. También se contempla que cuando se usa en combinación con uno o varios de otros principios activos, los compuestos de la presente invención y los otros principios activos puedan usarse en dosis más baja que cuando cada uno se usa individualmente. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen uno o varios de otros principios activos, además de un compuesto de la presente invención. Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto de la presente invención no solo con otro compuesto activo, sino también con dos o varios de otros compuestos activos. Asimismo, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con otros fármacos que se usan en la prevención, tratamiento, control, mejora o reducción del riesgo de las enfermedades o afecciones para las que son útiles los compuestos de la presente invención. Tales otros fármacos pueden administrarse, por una vía y en una cantidad comúnmente usada para ellos, contemporáneamente o secuencialmente con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa contemporáneamente con uno o varios de otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica que contiene tales otros fármacos, además del compuesto de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que también contienen uno o varios de otros principios activos, además de un compuesto de la presente invención.

La relación de peso del compuesto de la presente invención con respecto al segundo principio activo puede variarse y dependerá de la dosis eficaz de cada componente. Generalmente, se usará una dosis eficaz de cada uno. Así, por

ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combine con otro agente, la relación de peso del compuesto de la presente invención con respecto al otro agente generalmente oscilará de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, preferentemente aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros principios activos generalmente también estarán dentro del intervalo anteriormente mencionado, pero en cada caso, debe usarse una dosis eficaz de cada principio activo.

En tales combinaciones, el compuesto de la presente invención y otros agentes activos pueden administrarse por separado o conjuntamente. Además, la administración de un elemento puede ser antes, simultánea a, o posterior a la administración de otro(s) agente(s).

Por consiguiente, los compuestos objeto pueden usarse solos o en combinación con otros agentes que se sabe que son beneficiosos en las indicaciones objeto u otros fármacos que afectan los receptores o enzimas que o bien aumentan la eficacia, seguridad, conveniencia, o bien reducen los efectos secundarios no deseados o la toxicidad de los compuestos de la presente invención. El compuesto objeto y el otro agente pueden ser co-administrados, bien en terapia concomitante o bien en una combinación fija.

También se describen los compuestos descritos en el presente documento usados en combinación con otros agonistas de receptores nicotínicos $\alpha 7$ convencionales, tales como por ejemplo ácido 1,4-diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxílico, éster 4-bromofenilico, monohidrato (también conocido como SSR180711A); (-)-espiro[1-azabicyclo[2.2.2]octano-3,5'-oxazolidin]-2'-ona; diclorhidrato de 3-[(2,4-dimetoxi)bencilideno]-anabaseína (también conocido como GTS-21); o clorhidrato de [N-[(3R)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-4-clorobenzamida] también conocido como PNU-282987). Así, también se describe en el presente documento la combinación de un compuesto descrito en el presente documento y un agonista de receptor nicotínico $\alpha 7$. Dicha combinación puede usarse como una medicina. También se describe en el presente documento un producto que contiene (a) un compuesto descrito en el presente documento, y (b) un agonista de receptor nicotínico $\alpha 7$, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de enfermedades en las que la modulación del receptor nicotínico $\alpha 7$ es beneficiosa, en particular para el tratamiento de una variedad de trastornos que implican función colinérgica reducida tal como déficit de aprendizaje, déficit cognitivo, déficit de atención o pérdida de memoria. Los diferentes fármacos pueden combinarse en una única preparación junto con vehículos farmacéuticamente aceptables.

En el presente documento también se describen los compuestos descritos en el presente documento usados en combinación con sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, agentes ansiolíticos, ciclopirononas, imidazopiridinas, pirazolopirimidinas, tranquilizantes menores, agonistas y antagonistas de melatonina, agentes melatonérgicos, benzodiazepinas, barbitúricos, antagonistas de 5HT-2, y similares, tales como: adinazolam, alobarbital, alonimid, alprazolam, amisulprida, amitriptilina, amobarbital, amoxapina, aripiprazol, bentazepam, benzocetamina, brotizolam, bupropión, buspirona, butabarbital, butalbital, capurida, carbocloral, betaína de cloral, hidrato de cloral, clomipramina, clonazepam, cloperidona, clorazepato, clordiazepóxido, cloretato, clorpromazina, clozapina, ciprazepam, desipramina, dexclamol, diazepam, dicloralfenazona, divalproex, difenhidramina, doxepina, estazolam, etclorvinol, etomidato, fenobam, flunitrazepam, flupentixol, flufenazina, flurazepam, fluvoxamina, fluoxetina, fosazepam, glutetimida, halazepam, haloperidol, hidroxizina, imipramina, litio, lorazepam, lormetazepam, maprotilina, meclocualona, melatonina, mefobarbital, meprobamato, metacualona, midafur, midazolam, nefazodona, nisobamato, nitrazepam, nortriptilina, olanzapina, oxazepam, paraldehído, paroxetina, pentobarbital, perlapina, perfenazina, fenelzina, fenobarbital, prazepam, prometazina, propofol, protriptilina, quazepam, quetiapina, reclazepam, risperidona, roletamida, secobarbital, sertralina, suproclona, temazepam, tiordazina, tiotixeno, trazoloto, tranilcipromaína, trazodona, triazolam, trepipam, tricetamida, triclofos, trifluoperazina, trimetozina, trimipramina, uldazepam, venlafaxina, zaleplon, ziprasidona, zolazepam, Zolpidem, y sales de los mismos, y combinaciones de los mismos, y similares, o el compuesto objeto puede administrarse conjuntamente con el uso de métodos físicos tales como con terapia de luz o estimulación eléctrica.

En el presente documento también se describen los compuestos descritos en el presente documento usados en combinación con agente antidepresivo o ansiolítico, que incluyen inhibidores de la recaptación de norepinefrina (que incluyen tricíclicos de amina terciaria y tricíclicos de amina secundaria), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores de monoamina oxidasa (MAOI), inhibidores reversibles de monoamina oxidasa (RIMA), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI), antagonistas del factor liberador de corticotropina (CRF), antagonistas de [alfa]-adrenorreceptores, antagonistas del receptor de neurocinina-1, antidepresivos atípicos, benzodiazepinas, agonistas o antagonistas de 5-HT_{1A}, especialmente agonistas parciales de 5-HT_{1A}, y antagonistas del factor liberador de corticotropina (CRF). Agentes específicos incluyen: amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina y trimipramina; amoxapina, desipramina, maprotilina, nortriptilina y protriptilina; fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina; isocarboxazida, fenelzina, tranilcipromina y selegilina; moclobemida; venlafaxina; duloxetina; aprepitant; bupropión, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina; alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam y prazepam; busirona, flesinoxan, gepirona e ipsapirona, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Referencias

Adler et al. 1982. Biol Psych 44, 98-106

- Banerjee et al. 2000, Neurobiol of Disease, 10, 666-672
- Bickford and Wear, 1995. Brain Res 705, 235-240
- Burghaus et al. 2000, Mol Brain Res, 76, 385-388
- Dalack et al. 1998. Am J Psych 11, 1490-1501
- 5 Dani et al. 2002, Eur. J Pharmacology, 393 31-38
- Freedman et al. 1995, Biol Psychiatry, 38, 22-33
- Freedman et al. 1997, PNAS, 94, 587-592
- Hamill et al. 1981, Pflugers Archs 391, 85-100
- Guan et al. 1999, Neuroreport, 10, 1779-1782
- 10 Griffith et al. 1998. Biol Psych 44, 98-106
- Leonard et al. 2002, Arch Gen Psychiatry, 59, 1085-1095
- Marutle et al. 2001, J Chemical Neuroanatomy, 22, 115-126
- Ray et al. 2005, Neurobiol of Disease, 19, 366-377
- Ridley et al. 2001, Br J Pharmacol, 133, 1286-1295
- 15 Virginio et al. 2002, Eur J Pharmacol 445, 153-161

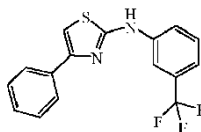
Parte experimental

- En lo sucesivo, el término 'PF' representa punto de fusión, el término 'q.p.' representa químicamente puro, el término 'p.a.' representa por análisis, 'c.s.' significa cantidad suficiente, 'THF' significa tetrahidrofurano, 'CH₂Cl₂' significa diclorometano, 'MgSO₄' significa sulfato de magnesio, 'Et₃N' significa trietilamina, 'EtOAc' significa acetato de etilo, 'DMF' significa *N,N*-dimetilformamida, 'DIPE' significa diisopropil éter, 'CH₃CN' significa acetonitrilo, 'DMSO' significa sulfóxido de dimetilo, 'LiBH₄' significa tetrahidroborato de litio, 'DPPA' significa éster difenílico del ácido fosforazídico, 'EtOH' significa etanol, 'NaHCO₃' significa sal de monosodio de ácido carbónico, 'Na₂SO₄' significa sal de disodio de ácido sulfúrico, 'NaCl' significa cloruro sódico, 'HOAc' significa ácido acético, 'Et₂O' significa dietil éter, 'K₂CO₃' significa carbonato de potasio, 'HBTU' significa (1-)-3-óxido de hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metil]-1H-benzotriazolio, 'NaCN' significa cianuro de sodio, 'HCl' significa ácido clorhídrico. 'MeOH' significa metanol.
- 20
- 25

A. Preparación de los productos intermedios

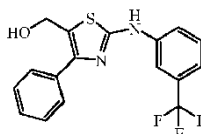
Ejemplo A1

a) Preparación del producto intermedio 1



- 30 Se agitó una mezcla de 2-bromo-1-feniletanona (0,0402 moles) y [3-(trifluorometil)fenil]-tiourea (0,0402 moles) en EtOH (c.s.) 4 horas a 70 °C. El disolvente se evaporó. El residuo se trituró bajo EtOH, se separó por filtración, se trató con hidróxido de amonio diluido, luego se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. La fase orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó, dando 6,75 g (52 %) del producto intermedio 1.

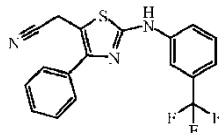
b) Preparación del producto intermedio 2



- 35 Se hizo reaccionar una mezcla del producto intermedio 1 (0,0062 moles), una disolución acuosa al 40 % de formaldehído (20 ml) y Et₃N (5 ml) en THF (20 ml) durante 30 minutos a 140 °C en un horno microondas, entonces se enfrió. Se añadió amoniaco diluido y se extrajo con EtOAc (2 x) y se secó. El residuo se trituró en una pequeña

cantidad de CH_2Cl_2 , se separó por filtración y se secó, dando 1,36 g del producto intermedio 2 (material analíticamente puro).

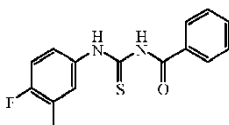
c) Preparación del producto intermedio 3



- 5 Se agitó el producto intermedio 2 (0,00143 moles) en una disolución al 30 % de HBr/HOAc (20 ml) durante 25 minutos. Se añadió tolueno (\pm 100 ml) a la mezcla de reacción y el disolvente se evaporó. Se añadió tolueno (100 ml) y se separó azeotrópicamente en el evaporador rotatorio. Se añadió una disolución de NaCN (0,00285 moles) en DMF (15 ml; previamente agitada durante 10 minutos) al residuo y se aclaró con DMF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de una disolución acuosa saturada de Na_2CO_3 (\pm 75 ml). Esta mezcla se extrajo con Et_2O /DIPE, luego DIPE. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (MgSO_4), se filtraron y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre un cartucho Biotage 25 (eluyente: 20 %, 30 % de EtOAc/hexano). Se recogieron las fracciones de producto puro y se evaporó el disolvente. El residuo (aceite ámbar) cristalizó dejándolo estar. El sólido se agitó en ciclohexano, se separó por filtración y se secó, dando 0,128 g del producto intermedio 3 (PF: 121-122 °C).

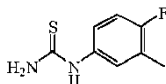
Ejemplo A2

a) Preparación del producto intermedio 4



- 20 Se añadió gota a gota una disolución de isotiocianato de benzoilo (0,068 moles) en THF (50 ml) a una disolución de 4-fluoro-3-metilbencenammina (0,068 moles) en THF (150 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en DIPE, se separó por filtración, se lavó y se secó (vacío) dando el producto intermedio 4.

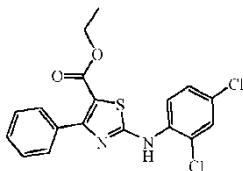
b) Preparación del producto intermedio 5



- 25 Se agitó una mezcla del producto intermedio 4 (0,055 moles) y una disolución 1 M de NaOH (0,06 moles) en EtOH (500 ml) y se sometió a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en H_2O , se separó por filtración, se lavó y se secó (vacío), dando 9,8 g (97 %) del producto intermedio 5.

Ejemplo A3

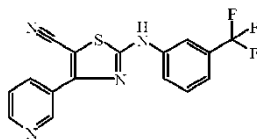
30 a) Preparación del producto intermedio 6



- 35 Se añadió tribromuro de *N,N,N*-trimetilbencenamminio (0,01 moles) a una disolución de éster etílico del ácido β -oxobencenopropanoico (0,01 moles) en THF (50 ml), entonces la mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo obtenido se disolvió en EtOH (50 ml) y se añadió (2,4-diclorofenil)-tiourea (0,01 moles). La mezcla de reacción se calentó y entonces se agitó y se sometió a reflujo durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: CH_2Cl_2). Se recogieron las fracciones de producto más puras y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en DIPE, entonces el precipitado resultante se separó por filtración y se secó, dando 0,050 g (1 %) del producto intermedio 6 (PF: 150 °C).

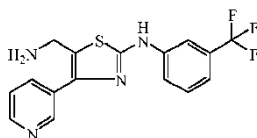
Ejemplo A4

a) Preparación del producto intermedio 7



5 Se agitó una mezcla de α -bromo- β -oxo-3-piridinapropanonitrilo (0,0045 moles) y [3-(trifluorometil)fenil]-tiourea (0,0045 moles) en EtOH (40 ml) y se sometió a reflujo durante 4 horas; entonces se agitó durante la noche. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en 2-propanona. El disolvente se evaporó. El residuo se recogió en CH_2Cl_2 y se alcalinizó con una disolución concentrada de hidróxido de amonio. La fase orgánica separada se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. Esta fracción (0,8 g) se disolvió en 2-propanol y se acidificó con HCl/2-propanol. El precipitado se separó por filtración y se secó. Esta fracción (0,2 g, 11 %) se cristalizó en 2-propanol/EtOH. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando 0,15 g del producto intermedio 7 como una sal de clorhidrato (.HCl).

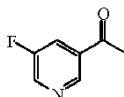
b) Preparación del producto intermedio 8



15 Se hidrogenó una mezcla del producto intermedio 7 (0,0137 moles), NH_3/MeOH (7 N) (100 ml) y THF (p.a.) (50 ml) a 14 °C con níquel Raney (1 g) como catalizador. Después de la captación de H_2 (2 equiv.), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se agitó en CH_3CN (25 ml), se separó por filtración, se lavó con CH_3CN y con DIPE, luego se secó a 50 °C (vac.), dando 1,86 g (38,7 %) del producto intermedio 8.

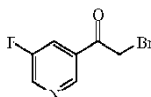
Ejemplo A5

a) Preparación del producto intermedio 9



20 Se añadieron Et_3N (0,22 moles) y malonato de dimetilo (14 g) a una suspensión de cloruro de magnesio (0,06 moles) en tolueno (90 ml) (exotérmico). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Entonces, se añadió una disolución de cloruro de 5-fluoro-3-piridincarbonilo (0,09 moles) en una pequeña cantidad de tolueno en el plazo de 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución se acidificó con HCl 1N y esta mezcla se extrajo con DIPE. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se recogió en DMSO/ H_2O 200/10 y esta mezcla se agitó a 160 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se agitó durante la noche a temperatura ambiente, entonces se diluyó con agua. Esta mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica separada se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se recogió en DIPE y entonces se acidificó con HBr/HOAc. Se añadió una pequeña cantidad de 2-propanona. El disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en CH_3CN . Se formó un sólido, entonces se separó por filtración (descomposición directa en aceite), y el filtrado se evaporó, dando el producto intermedio 9 como una sal de bromhidrato (.HBr).

b) Preparación del producto intermedio 10

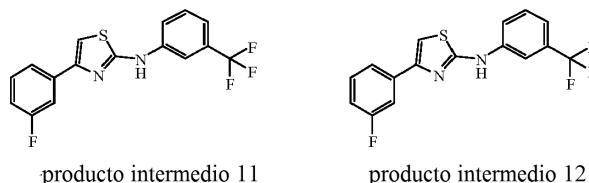


35 Se disolvió el producto intermedio 9 (0,016 moles) en una disolución al 48 % de HBr (40 ml), dando la disolución (I). Se disolvió bromo (0,016 moles) en una pequeña cantidad de una disolución al 48 % de HBr, dando la disolución (II). La disolución (II) se añadió gota a gota a la disolución (I) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 70 °C, entonces se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó, dando el producto intermedio 10 como una sal de bromhidrato (.HBr).

40

Ejemplo A6

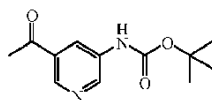
a) Preparación de los productos intermedios 11 y 12



- 5 Se agitó una mezcla de 2-bromo-1-(3-fluorofenil)etanona (0,004 moles) y [3-(trifluorometil)fenil]-tiourea (0,004 moles) en EtOH (40 ml) y se sometió a reflujo durante 16 horas. El disolvente se evaporó y la mezcla se disolvió en CH₂Cl₂ y una disolución acuosa de Na₂CO₃. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas separadas combinadas se secaron (MgSO₄) y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna en un sistema Biotage (eluyente: CH₂Cl₂/hexano 30/70). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó. El producto intermedio 11 obtenido se disolvió en CH₃CN y se añadió una mezcla de 2-propanol/HCl hasta pH 1. Esta mezcla se agitó durante 20 minutos y entonces se filtró, se lavó con DIPE y se secó (60 °C, 72 horas, vacío), dando 0,57 g (38 %; polvo blanco) del producto intermedio 12 como una sal de clorhidrato (.HCl).
- 10

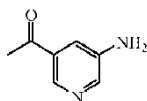
Ejemplo A7

a) Preparación del producto intermedio 13



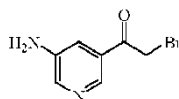
- 15 Se agitó una mezcla de ácido 5-acetil-3-piridincarboxílico (0,02 moles) en 2-butil-2-propanol (100 ml) y se calentó a 60 °C. Se añadió gota a gota Et₃N (0,06 moles) y la mezcla de reacción se calentó adicionalmente hasta 90 °C. Entonces se añadió lentamente gota a gota DPPA (0,02 moles) a 90 °C. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió entonces y el disolvente se evaporó. El residuo se recogió en H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice en un filtro de vidrio (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH 98/2). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, dando 1,8 g del producto intermedio 13.
- 20

b) Preparación del producto intermedio 14



- 25 A una mezcla del producto intermedio 13 (0,006 moles) en EtOH (40 ml), se añadió gota a gota una disolución al 36 % de HCl (q.p.) (1,6 ml). La mezcla de reacción se agitó y se sometió a reflujo durante 4 horas y entonces se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con H₂O y se alcalinizó con Na₂CO₃. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y la fase orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se recogió en 2-propanona/HBr y HOAc. El sólido formado se separó por filtración, se lavó y se secó (vacío), dando 0,35 g del producto intermedio 14.

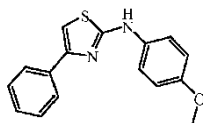
c) Preparación del producto intermedio 15



- 35 Se agitó una mezcla del producto intermedio 14 (0,0016 moles) en una disolución al 48 % de HBr (20 ml) y se calentó a 60 °C. Entonces se añadió gota a gota una disolución de bromo (0,0016 moles) en un poco de una disolución al 48 % de HBr. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó, dando el producto intermedio 15 como una sal de bromhidrato sal (.2HBr).

Ejemplo A8

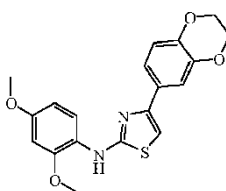
a) Preparación del producto intermedio 16



- 5 Se agitó una mezcla de (4-metoxifenil)-tiourea (0,0615 moles) y 2-bromo-1-feniletanona (0,0615 moles) en EtOH (615 ml) y se sometió a reflujo durante una hora. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó, dando 15,3 g (68 %) del producto intermedio 16 como una sal de bromhidrato (.HBr).

Ejemplo A9

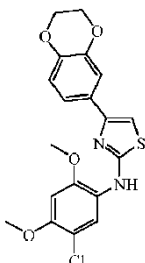
a) Preparación del producto intermedio 17



- 10 Se disolvieron 2-bromo-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-etanona (0,0169 moles) y (2,4-dimetoxifenil)-tiourea (0,0169 moles) en EtOH (80 ml). La disolución de reacción resultante se agitó y se sometió a reflujo durante 4 horas, entonces se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con EtOH (40 ml) y con EtOAc (80 ml), entonces se agitó en una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml) durante 30 minutos. La mezcla se filtró. El residuo del filtro se lavó con agua (100 ml), con EtOAc (40 ml), luego se secó, dando 3,25 g (51 %) del producto intermedio 17.
- 15

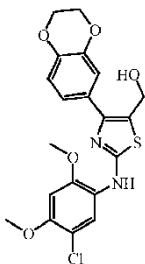
Ejemplo A10

a) Preparación del producto intermedio 18



- 20 Se disolvieron 2-bromo-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-etanona (0,0337 moles) y (5-cloro-2,4-dimetoxifenil)-tiourea (0,0337 moles) en EtOH (160 ml). La disolución de reacción resultante se agitó y se sometió a reflujo durante 4 horas, entonces se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con EtOH (100 ml) y con EtOAc (200 ml), entonces se agitó en una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (200 ml) durante 30 minutos. La mezcla se filtró. El residuo del filtro se lavó con agua (200 ml), con EtOAc (100 ml), luego se secó, dando 13,0 g (96 %) del producto intermedio 18.

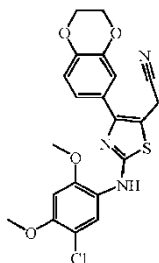
- 25 b) Preparación del producto intermedio 19



Se transfirieron el producto intermedio 18 (0,00124 moles), Et₃N (1,2 ml), formaldehído (6 ml, 40 %) y THF (6 ml) a un tubo de microondas. La mezcla de reacción se calentó durante 3 minutos a 120 °C en un horno microondas. La reacción se inactivó añadiendo amoníaco acuoso. Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La

fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, dando 4 g (75 %) del producto intermedio 19.

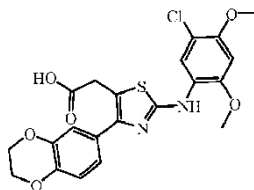
c) Preparación del producto intermedio 20



5 Se co-evaporó el producto intermedio 19 (0,001 moles) con THF seco (10 ml) a vacío. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 seco (10 ml). La mezcla se enfrió en un baño de nieve carbónica/2-propanona. Se añadió trimetilsilanocarbonitrilo (0,012 moles). Se añadió gota a gota $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (0,0032 moles) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos en el baño de nieve carbónica/2-propanona, entonces se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante otras 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (20 ml). Se añadió CH_2Cl_2 (30 ml) y se agitó. La fase orgánica se separó, se lavó con una disolución saturada acuosa de NaCl (20 ml), se secó (Na_2SO_4 anh.), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: sistema de dilución de CH_2Cl_2). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, dando 0,09 g (20 %) del producto intermedio 20.

15 Ejemplo A11

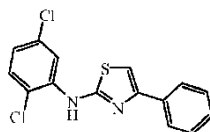
a) Preparación del producto intermedio 21



20 Se disolvió el producto intermedio 20 (0,0014 moles) en una mezcla de HOAc (30 ml), H_2O (15 ml) y HCl concentrado (15 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó y se sometió a reflujo durante 1 hora. El disolvente se evaporó a vacío, dando el producto intermedio 21 (se usó en la siguiente etapa de reacción, sin más purificación).

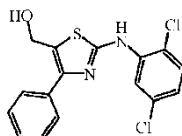
Ejemplo A12

a) Preparación del producto intermedio 22



25 Se agitó una mezcla de (2,5-diclorofenil)-tiourea y 2-bromo-1-feniletanona (0,023 moles) en EtOH y se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, entonces el precipitado se separó por filtración y se secó, dando 6,43 g (87 %, PF: 221,4 °C a 225,3 °C) del producto intermedio 22 como una sal de bromhidrato (.HBr).

b) Preparación del producto intermedio 23

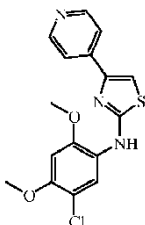


30 Se calentó una mezcla del producto intermedio 22 (0,0156 moles) en una disolución acuosa al 40 % de formaldehído (20 ml), Et_3N (5 ml) y THF (20 ml) en un microondas a 100 °C y se agitó durante 1 hora. Entonces, el disolvente se evaporó. El residuo se recogió con H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica separada se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice por filtro de vidrio (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99/1, 98/2, 96/4 y 94/6). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se recogió en

EtOH. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando 1,79 g (33 %; PF: de 172,8 °C a 175,0 °C) del producto intermedio 23.

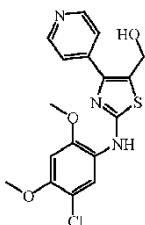
Ejemplo A13

a) Preparación del producto intermedio 24



5 Se agitó una mezcla de 2-bromo-1-(4-piridinil)-etanon, bromhidrato (0,02 moles) y (5-cloro-2,4-dimetoxifenil)-tiourea (0,02 moles) en EtOH (200 ml) y se sometió a reflujo durante 4 horas, entonces se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con EtOH y se secó, dando 6,0 g (60 %) del producto intermedio 24 como una sal de bromhidrato (.HBr).

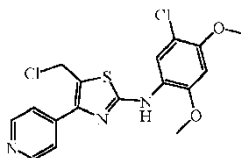
10 b) Preparación del producto intermedio 25



15 Se introdujo una mezcla del producto intermedio 24 (0,00098 moles), Et₃N (1,2 ml), formaldehído (6 ml) y THF (6 ml) en un tubo de microondas de 40 ml. La mezcla de reacción se calentó durante 30 minutos a 130 °C en un horno microondas. Las mezclas de reacción se combinaron, entonces se extinguieron añadiendo amoníaco acuoso (20 ml), luego se agitaron. Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH 30/1). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, dando 2,45 g (65 %) del producto intermedio 25.

Ejemplo A14

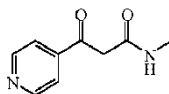
20 a) Preparación del producto intermedio 26



Se suspendió el producto intermedio 25 (0,00053 moles) en HCl 4 N/dioxano (20 ml). La suspensión se agitó durante la noche. El disolvente se evaporó a vacío, dando el producto intermedio 26.

Ejemplo A15

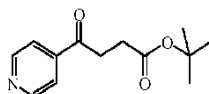
25 a) Preparación del producto intermedio 27



30 Se agitó una mezcla de ácido β-oxo-4-piridinpropanoico, éster etílico (0,006 moles) y metanamina (c.s.) y se sometió a reflujo (100 °C) durante 30 minutos en un horno microondas. Esta mezcla se enfrió, luego se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío, dando (bruto, se usó en la siguiente etapa de reacción, sin más purificación) el producto intermedio 27.

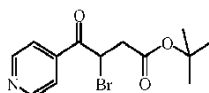
Ejemplo A16

a) Preparación del producto intermedio 28



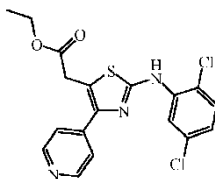
5 Se añadió gota a gota 4-piridincarboxaldehído (0,44 moles) en DMF (150 ml) en 5 minutos a una mezcla de NaCN (0,106 moles) en DMF (200 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. Entonces se añadió gota a gota ácido 2-propenoico del éster 1,1-dimetileílico (0,423 moles) en DMF (350 ml) en 10 minutos. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 horas. Entonces se añadió H₂O. La mezcla se extrajo con Et₂O. La fase orgánica separada se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica separada se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH 99/1, 98,5/1,5 y 98/2). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, dando 69 g (70 %) del producto intermedio 28.

b) Preparación del producto intermedio 29



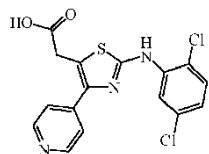
15 Se agitó una mezcla del producto intermedio 28(0,0213 moles) y bromo (4 eq) en EtOH (100 ml) durante 2 horas a temperatura ambiente y durante 5 horas a reflujo. El disolvente se evaporó, dando 5 g (75 %) del producto intermedio 29.

c) Preparación del producto intermedio 30



20 Se agitó a reflujo una mezcla del producto intermedio 29 (0,003 moles) y (2,5-diclorofenil)-tiourea (0,003 moles) en EtOH (100 ml) durante 2 horas. El precipitado (4,75 g) se separó por filtración y se secó. Se dejaron reposar las aguas de cristalización y produjeron nueva cristalización de producto. Este precipitado se separó por filtración y se secó, dando 2,22 g (80 %; PF: 156,8 °C - 163,5 °C) del producto intermedio 30.

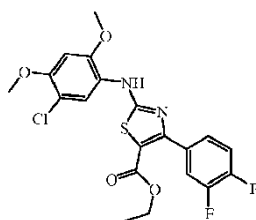
d) Preparación del producto intermedio 31



25 Se agitó una mezcla del producto intermedio 30 (0,0025 moles) en HCl/dioxano (25 ml) y H₂O (25 ml) durante la noche a 50 °C. El disolvente se evaporó. El residuo se secó, dando 1 g (100 %) del producto intermedio 31 como una sal de clorhidrato (.HCl).

Ejemplo A17

a) Preparación del producto intermedio 32

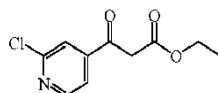


30 Se añadió cloruro de sulfurilo (0,0007 moles) a ácido 3,4-difluoro-β-oxo-bencenopropanoico, éster etílico (0,00066 moles) en CH₂Cl₂ (5 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a

vacío. Se añadió (5-cloro-2,4-dimetoxifenil)-tiourea (0,0006 moles) al residuo, seguido por la adición de EtOH (5 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó y se sometió a reflujo durante 2 horas, entonces se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con EtOH y se secó, dando 0,200 g del producto intermedio 32.

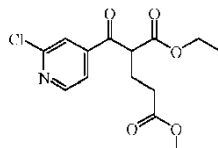
5 Ejemplo A18

a) Preparación del producto intermedio 33



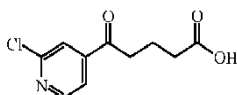
Se disolvió ácido 2-cloro-4-piridincarboxílico (0,0635 moles) en THF (25 ml) y CH₃CN (25 ml). Se añadió 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (0,0698 moles) a la disolución y se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente para producir la mezcla de reacción (A). Se añadieron cloruro de magnesio (0,095 moles) y Et₃N (0,1905 moles) a una disolución de ácido propanodioico del éster monoetílico, sal de potasio (0,0667 moles) en CH₃CN (50 ml) mientras que se enfriaba en hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Entonces, la mezcla de reacción (A) se añadió a la mezcla de reacción y se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua con hielo. Esta mezcla se acidificó con HCl (concentrado) a pH=5 a pH=6. Esta mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica separada se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, dando 10 g (69 %) del producto intermedio 33.

b) Preparación del producto intermedio 34



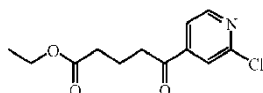
Se calentó una mezcla del producto intermedio 33 (0,04393 moles) y EtOH, sal de sodio (0,08786 moles) en EtOH (100 ml) durante 3 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió. Se añadió gota a gota éster metílico del ácido 3-bromopropanoico (0,04393 moles) a la mezcla de reacción y se agitó durante la noche a 50 °C. El residuo se purificó por cromatografía en columna. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, dando 9,6 g (72 %) del producto intermedio 34.

c) Preparación del producto intermedio 35



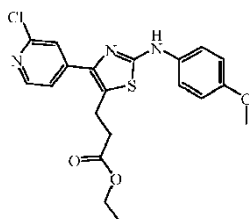
Se calentó a reflujo una mezcla del producto intermedio 34 (0,02913 moles) en HCl concentrado (50 ml) durante 3 horas. El disolvente se evaporó (vacío) y el residuo se secó, dando 5,5 g (71 %) del producto intermedio 35 como una sal de clorhidrato (.HCl).

d) Preparación del producto intermedio 36



Se agitó una mezcla del producto intermedio (0,02083 moles) en HCl/EtOH (100 ml) durante la noche. El disolvente se evaporó (vacuo), dando 6 g (98 %) del producto intermedio 36 como una sal de clorhidrato (.HCl).

e) Preparación del producto intermedio 37



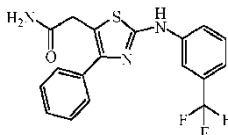
35

Se sometió a reflujo una mezcla del producto intermedio 36 (0,00018 moles) y *N,N,N*-tributil-1-butanaminio (tribromuro) (0,00078 moles) en THF (20 ml) durante 2 horas. El disolvente se evaporó. Se añadieron (4-metoxifenil)-tiourea (0,00117 moles) y EtOH (20 ml) al residuo y entonces se sometió a reflujo durante 2 horas. El disolvente se evaporó. El residuo se repartió entre disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y EtOAc. Se evaporó el disolvente de la fase orgánica separada. El residuo se purificó por CCT (eluyente: éter de petróleo/EtOAc 2:1), dando 0,080 g (24 %) del producto intermedio 37.

B. Preparación de los compuestos y compuestos de referencia

Ejemplo B1

Preparación del compuesto de referencia (ref.) 1

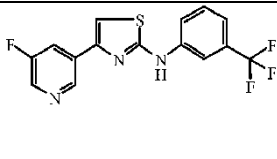
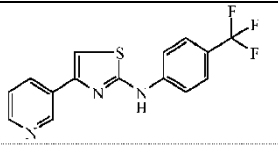
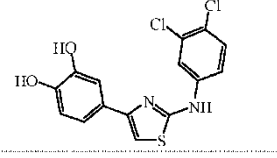
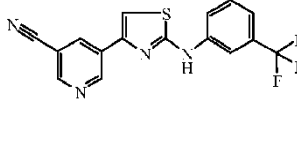
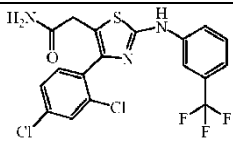
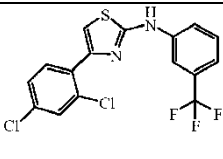
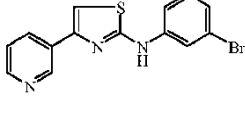
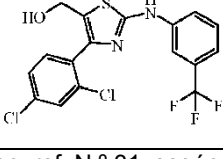
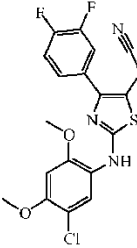
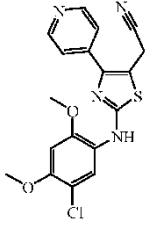
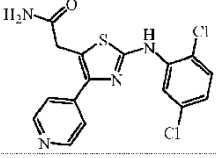
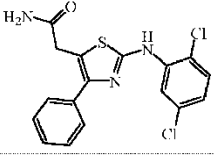


Se disolvió el producto intermedio 3 (0,00017 moles) en 2-propanona (2 ml). Se añadió H₂O (2 ml), seguido por la adición de urea-peróxido de hidrógeno (CAS N.º: [124-43-6]) (0,00068 moles), luego K₂CO₃ (0,00009 moles). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Entonces se añadió más K₂CO₃ (0,006 g) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con EtOAc. La fase orgánica se filtró a través de un cartucho Extrelut, luego se purificó en un cartucho Biotage 12 (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH 98/2). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo se cristalizó en CH₂Cl₂. El precipitado se separó por filtración y se secó. El filtrado de cristalización se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre un cartucho Biotage 12 (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH 98/2). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó. El residuo (0,035 g, 57 %, sólido blanquecino) se trituró bajo DIPE, se separó por filtración y se secó, dando 0,023 g del compuesto de referencia 1 (PF: 186-187 °C).

La Tabla F-1 enumera los compuestos que se prepararon según los Ejemplos A1a, A1b, A1c o B1 descritos anteriormente. Se usaron las siguientes abreviaturas en la tabla: '.HBr' representa la sal de bromhidrato, '.HCl' representa la sal de clorhidrato, 'PF' representa punto de fusión.

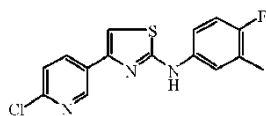
Tabla F-1

.HBr; Comp. ref. N.º 11; según A1a; PF: 194 °C	.HCl; Comp. ref. N.º 21; según A1a
Comp. ref. N.º 13; según A1a	.HBr; Comp. ref. N.º 22; según A1a
.HBr; Comp. ref. N.º 14; según A1a	Comp. ref. N.º 23; según A1c; PF: 167-168 °C
Comp. ref. N.º 15; según A1a	.2HBr; Comp. ref. N.º 24; según A1a

	
.2HBr; Comp. ref. N.º 16; según A1a	.HBr; Comp. ref. N.º 25; según A1a
	
.HCl; Comp. ref. N.º 17; según A1a	Comp. ref. N.º 26; según A1a
	
Comp. ref. N.º 18; según B1; PF: 209-211 °C	Comp. ref. N.º 28 según A1a
	
.HBr; Comp. ref. N.º 19; según A1a	Comp. ref. N.º 31; según A1b
	
.HBr; Comp. ref. N.º 112; según A1c	Comp. N.º 114; según A1c
	
Comp. N.º 113; según B1	Comp. ref. N.º 115; según B1; PF: 189,5-192,7 °C

Ejemplo B2

Preparación del compuesto de referencia 2



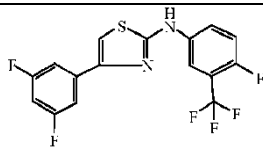
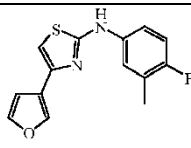
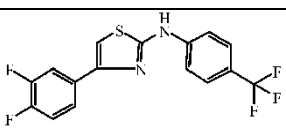
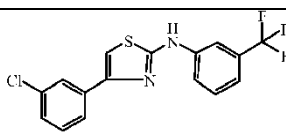
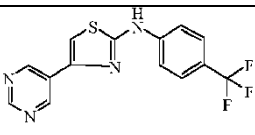
- 5 Se agitó 1-(6-cloro-3-piridinil)etanona (0,005 moles) en THF (p.a.) (100 ml) a temperatura ambiente. Se añadió tribromuro de *N,N,N*-trimetilbencenaminio (0,005 moles) en porciones durante 1 hora. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y se lavó con THF (p.a.) (50 ml). Se añadió el producto intermedio 5 (0,005 moles) en porciones al filtrado. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a

5 temperatura ambiente. El disolvente se evaporó. El residuo se agitó en 2-propanona (p.a.). El precipitado se separó por filtración y se secó. El residuo (0,96 g) se recogió en H₂O, se alcalinizó y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica separada se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/(MeOH/NH₃) 98/2), luego se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/(MeOH/NH₃) 99/1) y finalmente se recrystalizó en CH₃CN, dando 0,35 g (22 %) del compuesto de referencia 2 (PF: 175 °C).

La Tabla F-2 enumera los compuestos que se prepararon según el Ejemplo B2 descrito anteriormente. Se usaron las siguientes abreviaturas en la tabla: '.HCl' representa sal de clorhidrato, '.HBr' representa sal de bromhidrato, 'PF' representa punto de fusión.

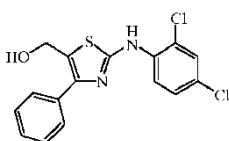
10

Tabla F-2

	
.HCl; Comp. ref. N.º 29; PF: 154 °C	.HCl; Comp. ref. N.º 30; PF: 162 °C
	
.HBr; Comp. ref. N.º 20	.HBr; Comp. ref. N.º 12
	
.HBr; Comp. ref. N.º 27; PF: >260 °C	

Ejemplo B3

Preparación del compuesto de referencia 3

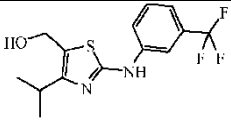
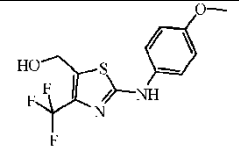


15 Se añadió LiBH₄, 2 M en THF (5 equiv, 0,00331 moles) al producto intermedio 6 (0,000661 moles) en THF seco (15 ml), se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 6 días a 60 °C. La reacción se inactivó con NaOH 1 N y la mezcla se agitó durante 2 días. Esta mezcla se extrajo con EtOAc (2 x). La fase orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre un cartucho Biotage 25M (eluyente: EtOAc/hexano 3/7). Se recogieron las fracciones de producto y el disolvente se evaporó, dando 0,059 g (25 %) del compuesto de referencia 3.

20

La Tabla F-3 enumera los compuestos que se prepararon según el Ejemplo B3 descrito anteriormente.

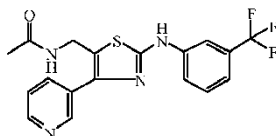
Tabla F-3

	
Comp. ref. N.º 116;	Comp. ref. N.º 118;

	
Comp. ref. N.º 117;	Comp. ref. N.º 119;

Ejemplo B4

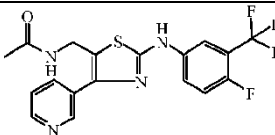
Preparación del compuesto 4



- 5 Se agitó una mezcla del producto intermedio 8 (0,000856 moles), Et₃N (0,0011 moles) y THF (p.a., se secó sobre tamices moleculares) (7,5 ml) en un baño de hielo bajo N₂ y se añadió gota a gota una disolución de cloruro de acetilo (0,0011 moles) en THF (p.a., se secó sobre tamices moleculares) (2,5 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo durante 1,5 hora, se vertió en agua (30 ml) y entonces se agitó durante 15 minutos. Los sólidos formados se separaron por filtración, se lavaron con agua y con DIPE. Estos sólidos se
- 10 recristalizaron en CH₃CN, se lavaron con CH₃CN y con DIPE, luego se secaron a 50 °C (vacío), dando 0,136 g (40,5 %) del compuesto 4.

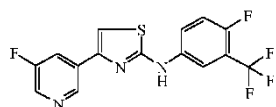
La Tabla *F-4* enumera el compuesto que se preparó según el Ejemplo B4 descrito anteriormente.

Tabla F-4


Comp. N.º 32

15 Ejemplo B5

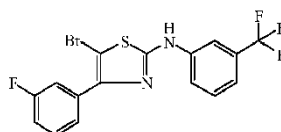
Preparación del compuesto de referencia 5



- 20 Se agitó una mezcla del producto intermedio 10 (0,005 moles) y [4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-tiourea (0,005 moles) en EtOH (50 ml) y se sometió a reflujo durante 3 horas, entonces se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en 2-propanona. El precipitado se separó por filtración, se lavó y se secó a vacío, dando 0,8 g del compuesto de referencia 5.

Ejemplo B6

Preparación del compuesto de referencia 6

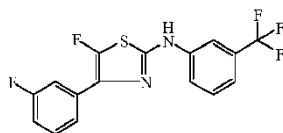


- 25 Se agitó una mezcla del producto intermedio 11 (0,005 moles) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) a 0 °C y se añadió 1-bromo-2,5-pirrolidindiona (0,005 moles). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó. El residuo se agitó en una disolución de Na₂CO₃ y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂).

Se recogieron las fracciones de producto y el disolvente se evaporó. El residuo (base libre) se convirtió entonces en la sal de ácido clorhídrico (1:1), el precipitado resultante se separó por filtración y se secó, dando 0,7 g del compuesto de referencia 6 como una sal de clorhidrato (.HCl).

Ejemplo B7

5 Preparación del compuesto de referencia 7



10 Se agitó una mezcla del producto intermedio 11 (0,01 moles) y 2,6-dimetilpiridina (0,01 moles) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml) a 0 °C y se añadió Selectfluor® (0,02 moles) en porciones en 1 hora. La mezcla de reacción se agitó durante la noche y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en H₂O y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Se recogieron las fracciones de producto y el disolvente se evaporó. El residuo se convirtió en la sal de ácido clorhídrico (1:1) con HCl/2-propanol. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó, dando 1,2 g del compuesto de referencia 7 como una sal de clorhidrato (.HCl).

La Tabla F-5 enumera el compuesto que se preparó según el Ejemplo B7 descrito anteriormente.

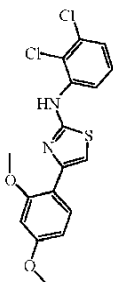
15

Tabla F-5

Comp. ref. N.º 120;

Ejemplo B8

Preparación del compuesto de referencia 8

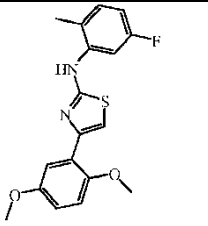
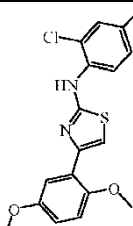
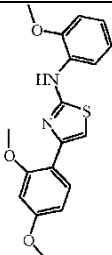
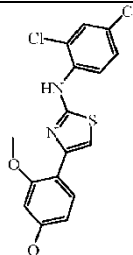
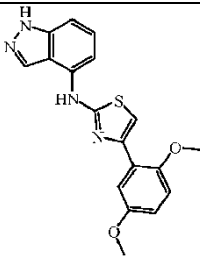
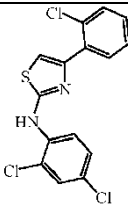
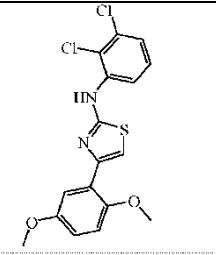
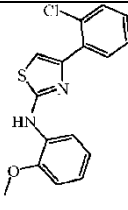
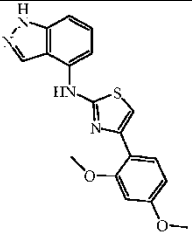
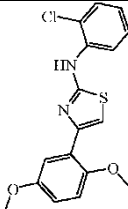


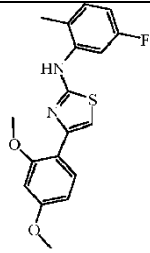
20 Se dispuso una mezcla de (2,3-diclorofenil)-tiourea (0,000067 moles) y 2-bromo-1-(2,4-dimetoxifenil)etanona (0,000080 moles) en DMF (6 ml) en un agitador durante la noche a 70 °C. Los reactivos sin reaccionar fueron eliminados con resina TRIS (0,084 g, 0,00027 moles) y resina de bicarbonato (0,073 g, 0,00027 moles) durante el fin de semana. Las resinas se eliminaron por filtración y los filtrados se concentraron a vacío. Se purificaron compuestos impuros (pureza por EM/CL < 90 %) por cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa

25 usando un tampón bicarbonato de amonio. Se recogieron las fracciones de producto y el disolvente orgánico se evaporó. Se extrajo el concentrado acuos. El extracto se secó, se filtró y el disolvente se evaporó, dando 0,012 g (47,0 %) del compuesto de referencia 8.

La Tabla F-6 enumera los compuestos que se prepararon según el Ejemplo B8 descrito anteriormente.

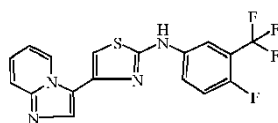
Tabla F-6

	
<p>Comp. ref. N.º 33</p>	<p>Comp. ref. N.º 39</p>
	
<p>Comp. ref. N.º 34</p>	<p>Comp. ref. N.º 40</p>
	
<p>Comp. ref. N.º 35</p>	<p>Comp. ref. N.º 41</p>
	
<p>Comp. ref. N.º 36</p>	<p>Comp. ref. N.º 42</p>
	
<p>Comp. ref. N.º 37</p>	<p>Comp. ref. N.º 43</p>

	
Comp. ref. N.º 38	

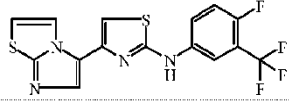
Ejemplo B9

Preparación del compuesto de referencia 9



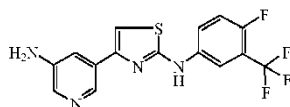
- 5 Se agitó una mezcla de monohidrócloruro de 2-cloro-1-imidazo[1,2-a]piridin-3-il-etanona (0,017 moles) y [4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-tiourea (0,017 moles) en EtOH (150 ml) y se sometió a reflujo durante 6 horas; entonces se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración. El residuo se recogió en EtOH. Esta mezcla se agitó durante la noche. El precipitado se separó por filtración, se lavó y se secó (vacío), dando el compuesto de referencia 9 como una sal de clorhidrato (.HCl; PF: 248 °C).
- 10 La Tabla F-7 enumera los compuestos que se prepararon según el Ejemplo B9 descrito anteriormente. Se usaron las siguientes abreviaturas en la tabla: '.HCl' representa sal de clorhidrato.

Tabla F-7


.HCl; Comp. ref. N.º 44

Ejemplo B10

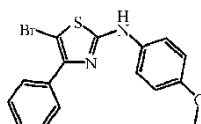
- 15 Preparación del compuesto de referencia 10



- Se agitó una mezcla del producto intermedio 15 (0,003 moles) y [4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-tiourea (0,003 moles) en EtOH (30 ml) y se sometió a reflujo durante 3 horas, entonces se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó. El residuo se recogió en agua/EtOH, luego se alcalinizó con Na₂CO₃, y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica separada se secó (MgSO₄), se filtró, y el disolvente se evaporó, dando 1 0,8 g de residuo. Parte (0,2 g) de este residuo se suspendió en DIPE, se separó por filtración, se lavó y se secó a vacío, dando 0,2 g del compuesto de referencia 10.
- 20

Ejemplo B11

Preparación del compuesto de referencia 93

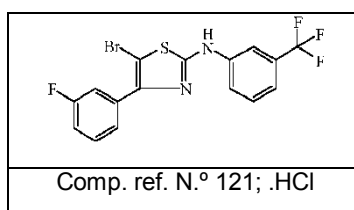


25

Se agitó una mezcla del producto intermedio 16 (0,0083 moles) y 1-bromo-2,5-pirrolidindiona (0,0083 moles) en DMF (30 ml) durante una hora a temperatura ambiente. Se añadió hielo. El sobrenadante se separó por decantación. El residuo sólido se agitó en EtOH, se separó por filtración y se secó, dando 1,61 g (54 %) del compuesto de referencia 93.

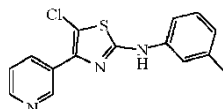
- 5 La Tabla *F-8* enumera los compuestos que se prepararon según el Ejemplo B11 descrito anteriormente. Se usó la siguiente abreviatura en la tabla: '.HCl' representa sal de clorhidrato.

Tabla F-8



Ejemplo B12

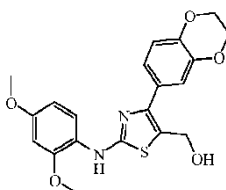
- 10 Preparación del compuesto de referencia 94



- 15 Se disolvió *N*-(3-metilfenil)-4-(3-piridinil)-2-tiazolamina (0,00232 moles) en DMF (p.a.) (12 ml) y la mezcla se enfrió con baño de hielo. Después de 30 minutos, se añadió 1-cloro-2,5-pirrolidindiona (0,00233 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche y entonces se concentró. El residuo se trituro bajo NaOH (1M; 10 ml) y se agitó vigorosamente durante 3 horas y se filtró. El precipitado se cristalizó en EtOH y entonces se purificó por cromatografía en columna sobre Hyperprep C18 HS BDS (eluyente: (0,5 % de NH₄Ac en H₂O/CH₃CN 90/10)/MeOH/CH₃CN 75/25/0; 0/50/50; 0/0/100). Se recogieron las fracciones de producto y el disolvente se evaporó. El residuo se agitó en DIPE. El precipitado se separó por filtración y se secó, dando 0,042 g del compuesto de referencia 94.

- 20 Ejemplo B13

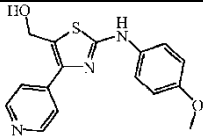
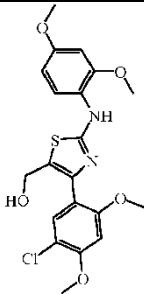
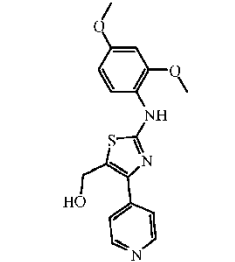
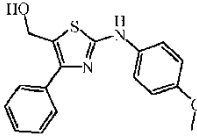
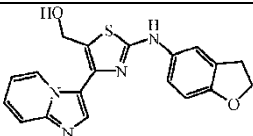
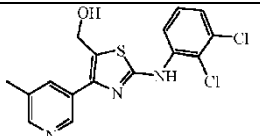
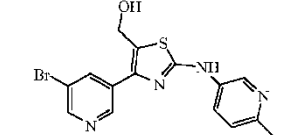
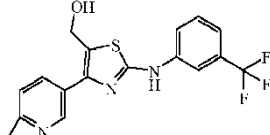
Preparación del compuesto de referencia 95



- 25 Se agitó una mezcla del producto intermedio 17 (0,000676 moles) en una disolución al 40 % de formaldehído (3 ml), THF (3 ml) y Et₃N (1 ml) durante 6 minutos a 100 °C en un horno microondas. La reacción se inactivó añadiendo amoníaco acuoso (20 ml), entonces se agitó durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. Se recogieron las fracciones de producto y el disolvente se evaporó, dando el compuesto de referencia 95.

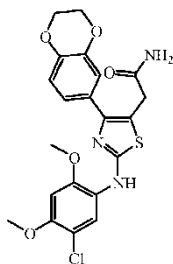
- 30 La Tabla *F-9* enumera los compuestos que se prepararon según el Ejemplo B13 descrito anteriormente. Se usó la siguiente abreviatura en la tabla: 'PF' representa punto de fusión.

Tabla F-9

	
Comp. ref. N.º 122; PF: 126,2-126,8 °C	Comp. ref. N.º 126;
	
Comp. ref. N.º 123;	Comp. ref. N.º 127;
	
Comp. ref. N.º 124;	Comp. ref. N.º 128;
	
Comp. ref. N.º 125;	Comp. ref. N.º 129;

Ejemplo B14

Preparación del compuesto de referencia 96

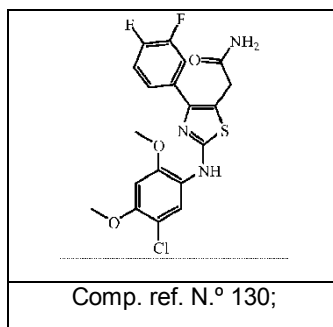


5

Se añadió peróxido de hidrógeno (2 ml) a una mezcla del producto intermedio 20 (0,000341 moles) y NaOH (0,0025 moles) en DMSO (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y el residuo del filtro se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución. Se recogieron las fracciones de producto y el disolvente se evaporó, dando 0,100 g del compuesto de referencia 96.

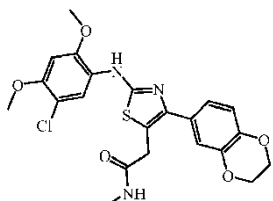
10 La Tabla F-10 enumera el compuesto que se preparó según el Ejemplo B14 descrito anteriormente.

Tabla F-10



Ejemplo B15

Preparación del compuesto de referencia 97



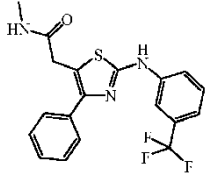
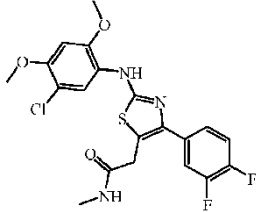
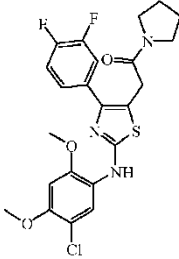
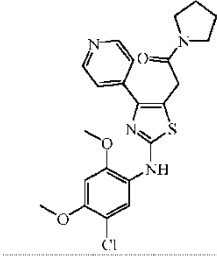
5

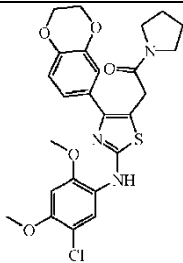
10

Se agitó una mezcla del producto intermedio 21 (0,000433 moles), clorhidrato de metanamina, (0,0024 moles), *N*-(etilcarbonimidóil)-*N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina, monoclóhidrato (0,000645 moles), 1-hidroxil-1H-benzotriazol (0,000433 moles) y K_2CO_3 (0,0020 moles) en CH_3CN (10 ml) y se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración y el disolvente del filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa. Se recogieron las fracciones de producto y el disolvente se evaporó, dando compuesto de referencia 97.

La Tabla F-11 enumera los compuestos que se prepararon según el Ejemplo B15 descrito anteriormente. Se usó la siguiente abreviatura en la tabla: 'PF' representa punto de fusión.

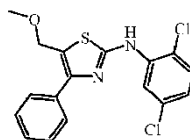
Tabla F-11

	
Comp. ref. N.º 131;	Comp. ref. N.º 134;
	
Comp. ref. N.º 132;	Comp. N.º 135;

	
Comp. ref. N.º 133;	

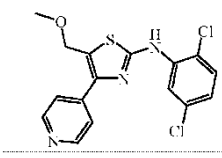
Ejemplo B16

Preparación del compuesto de referencia 98



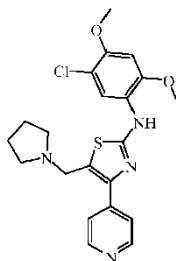
- 5 Se hidrogenó una mezcla del producto intermedio 23 (0,00057 moles), paraformaldehído (200 mg) y Pt/C 5 % (10 mg) en disolución de tiofeno (0,1 ml) y MeOH (50 ml) a 50 °C. Entonces el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución (elución en gradiente estándar con NH₄HCO₃). Se recogieron las fracciones de producto y el disolvente se evaporó. Entonces el residuo se secó, dando 0,034 g (16 %; PF: 105,1 °C a 105,5 °C) del compuesto de referencia 98.
- 10 La Tabla *F-12* enumera el compuesto que se preparó según el Ejemplo B16 descrito anteriormente. Se usó la siguiente abreviatura en la tabla: 'PF' representa punto de fusión.

Tabla *F-12*


Comp. N.º 136; PF: 205,3-205,8 °C

Ejemplo B17

- 15 Preparación del compuesto 99

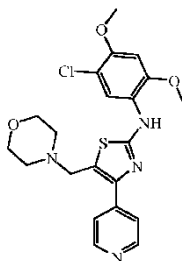


- 20 Se suspendió el producto intermedio 25 (0,00053 moles) en HI 4 N / dioxano (20 ml). La suspensión se agitó durante la noche. El disolvente se evaporó a vacío. Se añadió pirrolidina (0,048 moles). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. Se añadió una disolución acuosa al 5 % de NaOH (10 ml). Esta mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (10 ml) y con salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄, anhidro), se filtró y el residuo del filtro se lavó con CH₂Cl₂ (5 ml). El disolvente del filtrado se evaporó a vacío. El residuo se

purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución. Se recogieron las fracciones de producto y el disolvente se evaporó, dando 0,100 g (43,9 %) del compuesto 99.

Ejemplo B18

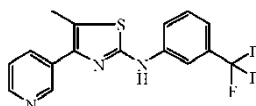
Preparación del compuesto de referencia 100



5 Se añadió morfolina (0,023 moles) al producto intermedio 25. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. Se añadió una disolución acuosa al 5 % de NaOH (10 ml). Esta mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (10 ml) y con salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄, anhidro), se filtró y el residuo del filtro se lavó con CH₂Cl₂ (5 ml). El disolvente del filtrado se evaporó a vacío. El residuo se purificó por
10 cromatografía de líquidos de alta resolución. Se recogieron las fracciones de producto y el disolvente se evaporó, dando 0,060 g (26,8 %) del compuesto de referencia 100.

Ejemplo B19

Preparación del compuesto de referencia 101



15 Se agitó una mezcla de 2-bromo-1-(3-piridinil)-1-propanona, bromhidrato (0,003 moles) y [3-(trifluorometil)fenil]-tiourea (0,003 moles) en EtOH (150 ml) y se sometió a reflujo durante la noche. El disolvente se evaporó. El residuo se agitó en 2-propanona y una pequeña cantidad de EtOH. El precipitado se separó por filtración y se secó a vacío a 50 °C, dando 0,952 g del compuesto de referencia 101 como una sal de bromhidrato (.2HBr).

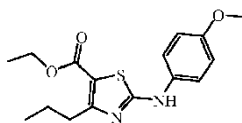
La Tabla F-13 enumera los compuestos que se prepararon según el Ejemplo B19 descrito anteriormente.

20 Tabla F-13

Comp. ref. N.º 137;	Comp. ref. N.º 140;
Comp. ref. N.º 138;	Comp. ref. N.º 141
Comp. ref. N.º 139;	Comp. ref. N.º 142

Ejemplo B20

Preparación del compuesto de referencia 102

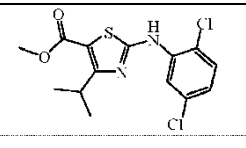
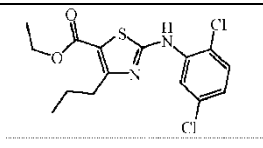


- 5 Se añadió gota a gota cloruro de sulfurilo (0,0055 moles) a una disolución de ácido 3-oxo-hexanoico, éster etílico (0,0055 moles) en CH_2Cl_2 (c.s.). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó. Se añadió una disolución de (4-metoxifenil)-tiourea (0,0055 moles) en EtOH (100 ml) al residuo. La mezcla de reacción resultante se agitó y se sometió a reflujo durante 4 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . Esta mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica separada se purificó por
- 10 cromatografía en columna sobre gel de sílice. Se recogieron las fracciones de producto y el disolvente se evaporó, dando compuesto de referencia 102.

La Tabla F-14 enumera los compuestos que se prepararon según el Ejemplo B20 descrito anteriormente.

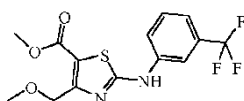
Tabla F-14

Comp. ref. N.º 143	Comp. ref. N.º 150
Comp. ref. N.º 144	Comp. ref. N.º 151
Comp. ref. N.º 145	Comp. ref. N.º 152
Comp. ref. N.º 146	Comp. ref. N.º 153
Comp. ref. N.º 147	Comp. ref. N.º 154
Comp. ref. N.º 148	Comp. ref. N.º 155

Comp. ref. N.º 148	Comp. ref. N.º 155
	
Comp. ref. N.º 149	Comp. ref. N.º 156

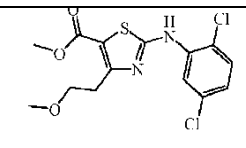
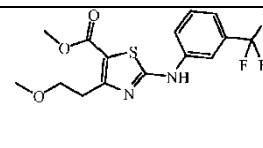
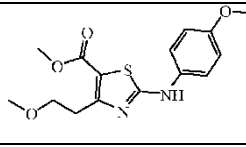
Ejemplo B21

Preparación del compuesto de referencia 103



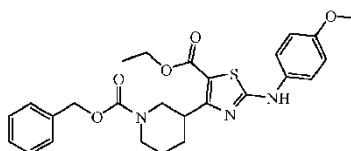
- 5 Se agitó una mezcla de ácido 2-cloro-4-metoxi-3-oxo-butanoico, éster metílico (0,0069 moles) y [3-(trifluorometil)fenil]-tiourea (0,0069 moles) en EtOH (20 ml) y se sometió a reflujo durante 4 horas. El disolvente se evaporó. El residuo se agitó en una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, luego se extrajo con EtOAc. La fase orgánica separada se purificó por cromatografía en columna. Se recogieron las fracciones de producto y el disolvente se evaporó, dando el compuesto de referencia 103.
- 10 La Tabla *F-15* enumera los compuestos que se prepararon según el Ejemplo B21 descrito anteriormente.

Tabla F-15

	
Comp. ref. N.º 157	Comp. ref. N.º 159
	
Comp. ref. N.º 158	

Ejemplo B22

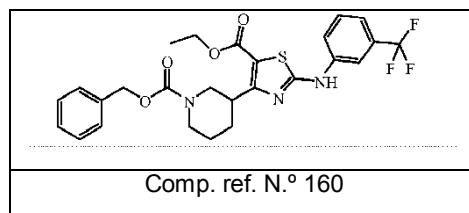
Preparación del compuesto de referencia 104



- 15 Se disolvieron ácido β-oxo-1-[(fenilmetoxi)carbonil]-3-piperidinpropanoico, éster etílico (0,0033 moles) y cloruro de sulfurilo (0,0036 moles) en CH₂Cl₂ (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. El disolvente se evaporó a vacío. Se disolvieron este residuo y (4-metoxifenil)-tiourea (0,0030 moles) en EtOH (10 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó y se sometió a reflujo durante 4 horas, entonces se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el residuo del filtro se lavó con EtOH (10 ml), entonces se agitó en una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, entonces se separó por filtración y se secó a vacío, dando 0,8 g (54 %) del compuesto de referencia 104.
- 20

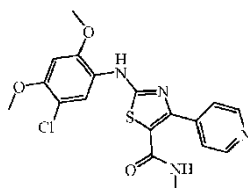
La Tabla *F-16* enumera los compuestos que se prepararon según el Ejemplo B22 descrito anteriormente.

Tabla F-16



Ejemplo B23

Preparación del compuesto de referencia 105



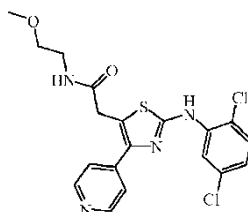
5

10

Se añadió cloruro de sulfurilo (0,0017 moles) a una mezcla del producto intermedio 27 (0,00168 moles) en CH_2Cl_2 (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. El disolvente se evaporó. Se añadió (5-cloro-2,4-dimetoxifenil)-tiourea (0,0015 moles) al residuo, seguido de la adición de EtOH (10 ml). La mezcla de reacción se agitó y se sometió a reflujo durante 4 horas. Se añadió NaHCO_3 (0,3 g) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El precipitado resultante se separó por filtración y el disolvente del filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa. Se recogieron las fracciones de producto y el disolvente se evaporó, dando compuesto de referencia 105.

Ejemplo B24

Preparación del compuesto 106



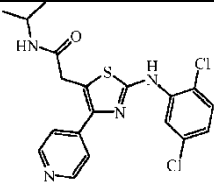
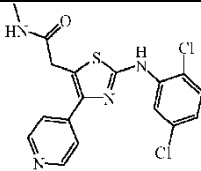
15

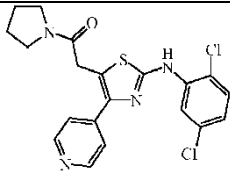
20

Se agitó una mezcla del producto intermedio 31 (0,00026 moles) y HBTU (0,00039 moles) en DMF (5 ml) durante 1 hora. Se añadió 2-metoxietanamina (0,00078 moles) a la mezcla de reacción y entonces se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución (elución en gradiente estándar con tampón NH_4HCO_3). Se recogieron las fracciones de producto y el disolvente se evaporó. El residuo se secó, dando 0,045 g (40 %; PF: 218,0 °C a 224,2 °C) del compuesto 106.

La Tabla F-17 enumera los compuestos que se prepararon según el Ejemplo B24 descrito anteriormente. Se usó la siguiente abreviatura en la tabla: 'PF' representa punto de fusión.

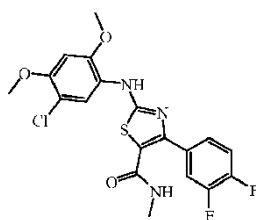
Tabla F-17

	
Comp. N.º 161; PF: 256,1-263,7 °C	Comp. N.º 163; PF: 237,2-244,0 °C

	
Comp. N.º 162; PF: 146,7-156,9 °C	

Ejemplo B25

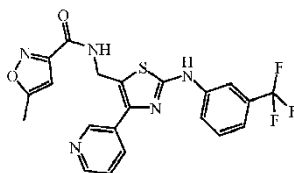
Preparación del compuesto de referencia 107



- 5 Reacción en horno microondas. Se calentó una mezcla del producto intermedio 32 (0,00066 moles) en $\text{CH}_3\text{NH}_2/\text{H}_2\text{O}$ (20 ml) durante una hora a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Esta mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica separada se secó (Na_2SO_4), se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución. Se recogieron las fracciones de producto y el disolvente se evaporó, dando el compuesto de referencia 107.

10 Ejemplo B26

Preparación del compuesto 108

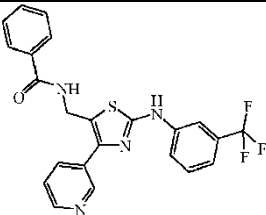
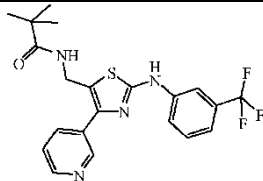


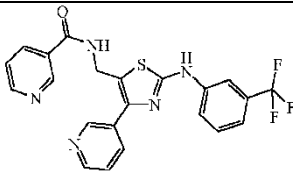
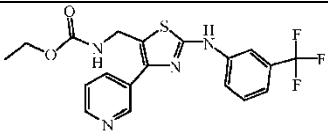
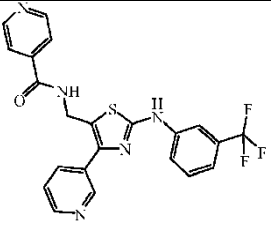
- 15 Se agitó una mezcla del producto intermedio 8 (0,000285 moles) y cloruro de 5-metil-3-isoxazolcarbonilo (0,000285 moles) en Et_3N (0,00057 moles) y CH_2Cl_2 (5 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces se añadió una disolución acuosa de Na_2CO_3 (1 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se filtró a través de un filtro Extrelut. Entonces, el disolvente del filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución (elución en gradiente estándar con NH_4HCO_3). Se recogieron las fracciones de producto y el disolvente se evaporó. El residuo se secó, dando 0,044 g (34 %; PF: 222,5 °C a 223,4 °C) del compuesto 108.

La Tabla **F-18** enumera los compuestos que se prepararon según el Ejemplo B26 descrito anteriormente.

20

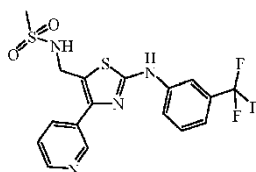
Tabla F-18

	
Comp. N.º 164	Comp. N.º 167

	
Comp. N.º 165	Comp. ref. N.º 168
	
Comp. N.º 166	

Ejemplo B27

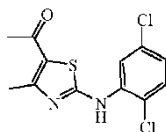
Preparación del compuesto 109



- 5 Se agitó una mezcla del producto intermedio 8 (0,000285 moles), cloruro de metanosulfonilo (0,000285 moles) y Et₃N (0,00057 moles) en CH₂Cl₂ (50 ml) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se lavó con una disolución acuosa de Na₂CO₃. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa (elución en gradiente estándar con tampón NH₄HCO₃). Se recogieron las fracciones de producto y el disolvente se evaporó,
- 10 dando 0,013 g (11 %) del compuesto 109.

Ejemplo B28

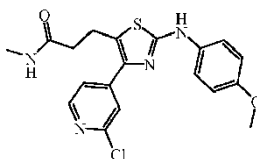
Preparación del compuesto de referencia 110



- 15 Se trataron 3-cloro-2,4-pentanodiona (0,0238 moles) y (2,5-diclorofenil)-tiourea (0,0238 moles) con piridina (2,1 ml). Se añadió MeOH (38 ml) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo. Se añadió MeOH adicional (30 ml) y después de 3 horas la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El producto se separó por filtración y se lavó 3 veces con Et₂O, luego se secó en la estufa de vacío, dando 9,6 g del compuesto de referencia 110.

Ejemplo B29

Preparación del compuesto de referencia 111



- 20 Se calentó una mezcla del producto intermedio 37 (0,00019 moles) en metanamina (10 ml; disolución de alcohol al 27-32 % de CH₃NH₂) durante la noche a 85 °C en un tubo cerrado. El disolvente se evaporó. El residuo se purificó

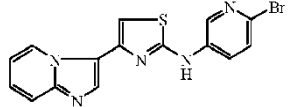
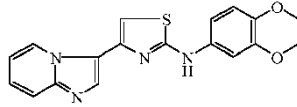
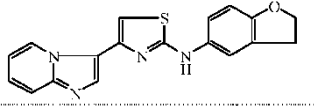
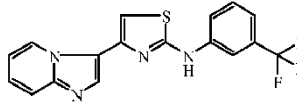
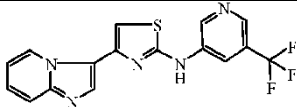
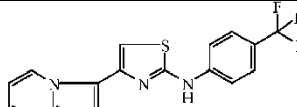
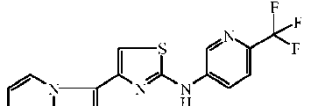
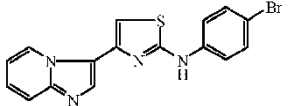
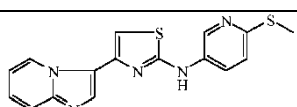
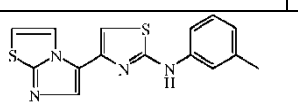
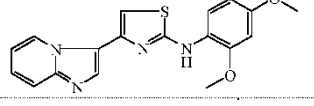
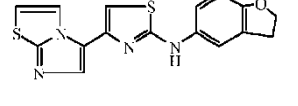
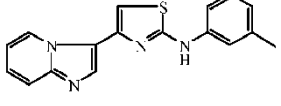
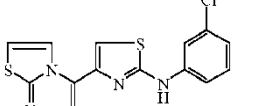
por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa. Se recogieron las fracciones deseadas y el disolvente se evaporó, dando 0,022 g (28,7 %) del compuesto de referencia 111.

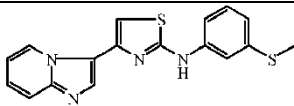
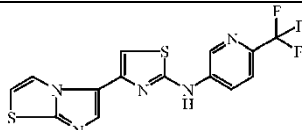
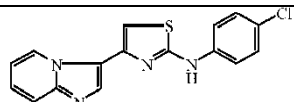
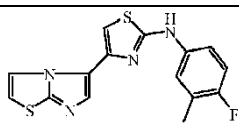
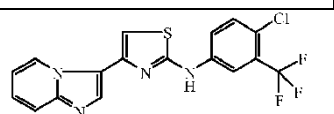
La Tabla *F-1a* enumera los compuestos que se prepararon como se describe en la publicación de patente N.º WO 01/64674, según el Ejemplo B1 a) en dicha publicación de patente N.º, la Tabla No. es recuperable en dicha publicación de patente.

5

Se usaron las siguientes abreviaturas en la tabla: '.HBr' representa la sal de ácido de bromhidrato, '.HCl' representa la sal de ácido de clorhidrato, '.C₂H₆O' representa etanolato, 'PF' representa punto de fusión.

Tabla F-1a

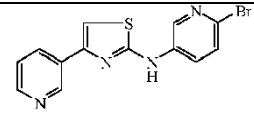
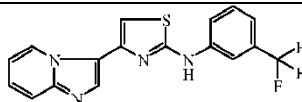
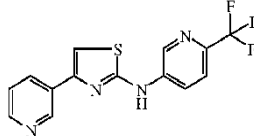
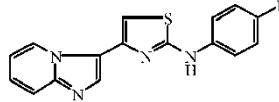
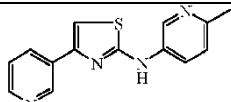
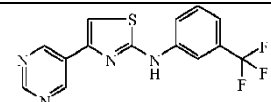
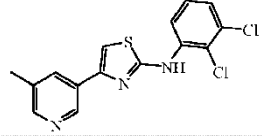
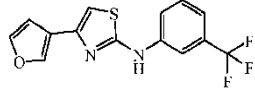
			
.HCl; Comp. ref. N.º 45	Tabla N.º 10	.HCl; Comp. ref. N.º 55	Tabla N.º 2
			
.HCl; Comp. ref. N.º 46; PF: 271,0-274,1 °C	Tabla N.º 10	.HCl; Comp. ref. N.º 56	Tabla N.º 2
			
.HCl; Comp. ref. N.º 47; PF: >260 °C	Tabla N.º 10	.HCl; Comp. ref. N.º 57	Tabla N.º 2
			
.HCl; Comp. ref. N.º 48; PF: >260 °C	Tabla N.º 10	.HCl .C ₂ H ₆ O; Comp. ref. N.º 58	Tabla N.º 2
			
.HCl; Comp. ref. N.º 49; PF: 238 °C	Tabla N.º 10	.HCl; Comp. ref. N.º 59; PF: 170-172 °C	Tabla N.º 9
			
.HCl; Comp. ref. N.º 50; PF: 158 °C	Tabla N.º 2	.HCl; Comp. ref. N.º 60	Tabla N.º 9
			
.HCl; Comp. ref. N.º 51; PF: 218-220 °C	Tabla N.º 2	.HCl; Comp. ref. N.º 61	Tabla N.º 9

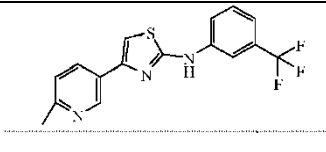
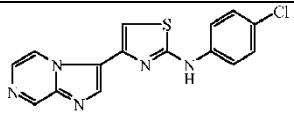
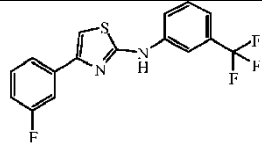
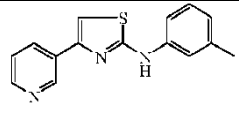
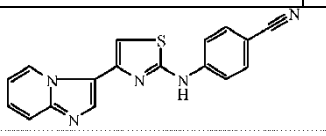
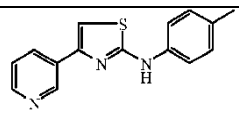
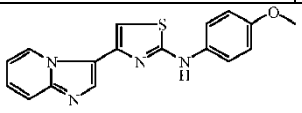
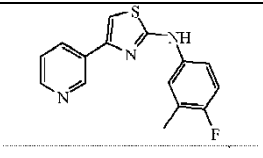
			
.HCl; Comp. ref. N.º 52; PF: 220 °C	Tabla N.º 2	.HCl; Comp. ref. N.º 62	Tabla N.º 9
			
.HCl .C ₂ H ₆ O; Comp. ref. N.º 53	Tabla N.º 2	.HCl; Comp. ref. N.º 63; PF: 242 °C	Tabla N.º 9
			
.HCl; Comp. ref. N.º 54	Tabla No,2		

La Tabla **F-Ib** enumera los compuestos que se prepararon como se describe en la publicación de patente WO 01/64674, según el Ejemplo B1 b) en dicha publicación de patente N.º, la Tabla No. es recuperable en dicha publicación de patente.

- 5 Se usaron las siguientes abreviaturas en la tabla: '.HBr' representa la sal de ácido de bromhidrato, '.HCl' representa la sal de ácido de clorhidrato, 'PF' representa punto de fusión.

Tabla F-Ib

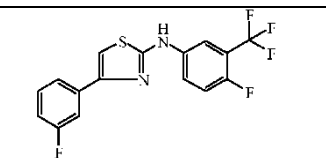
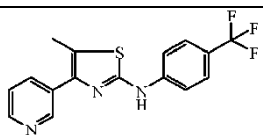
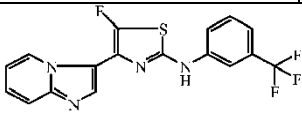
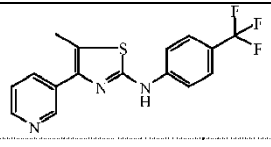
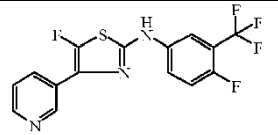
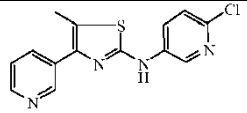
			
.HBr. H ₂ O; Comp. ref. N.º 64	Tabla N.º 11	.HBr; Comp. ref. N.º 71; PF:260-262 °C	Tabla N.º 2
			
.2HBr; Comp. ref. N.º 65; PF: >250 °C	Tabla N.º 11	.HCl; Comp. ref. N.º 72	Tabla N.º 2
			
.2HBr; Comp. ref. N.º 66	Tabla N.º 11	Comp. ref. N.º 73; PF: 214 °C	Tabla N.º 3
			
.HBr; Comp. ref. N.º 67	Tabla N.º 11	.HCl; Comp. ref. N.º 74; PF: 146-148 °C	Tabla N.º 3

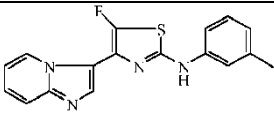
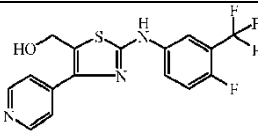
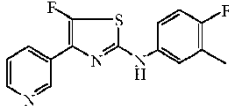
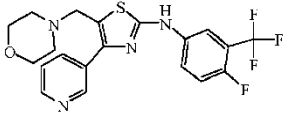
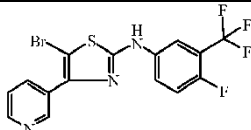
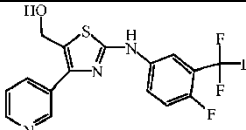
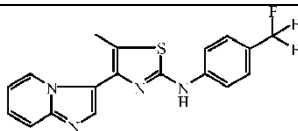
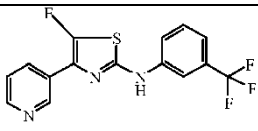
			
.HBr; Comp. ref. N.º 68	Tabla N.º 11	.HBr; Comp. ref. N.º 75	Tabla N.º 5
			
.HCl; Prod. interm. 12	Tabla N.º 12	.HBr; Comp. ref. N.º 76	Tabla N.º 7
			
.HBr; Comp. ref. N.º 69	Tabla N.º 2	.2HBr; Comp. ref. N.º 77	Tabla N.º 7
			
.HBr; Comp. ref. N.º 70; PF: 254 °C	Tabla N.º 2	.HBr; Comp. ref. N.º 78; PF: 242-244 °C	Tabla N.º 7

La Tabla F-II enumera los compuestos que se prepararon como se describen en la publicación de patente WO 03/015773, según el Ejemplo N.º mencionado como se describe en dicha publicación de patente N.º y recuperable en la Tabla N.º 1.

5 Se usaron las siguientes abreviaturas en la tabla: 'PF' representa punto de fusión.

Tabla F-II

			
Comp. ref. N.º 79	Ej. N.º B1a	Comp. ref. N.º 86	Ej. N.º B2b
			
Comp. ref. N.º 80	Ej. N.º B1a	Comp. ref. N.º 87	Ej. N.º B2b
			
Comp. ref. N.º 81; PF: 226 °C	Ej. N.º B1a	Comp. ref. N.º 88	Ej. N.º B2b

			
Comp. ref. N.º 82	Ej. N.º B1a	Comp. ref. N.º 89; PF: 240-247 °C	Ej. N.º B6
			
Comp. ref. N.º 83; PF: 176-178 °C	Ej. N.º B1b	Comp. ref. N.º 90	Ej. N.º B9
			
Comp. ref. N.º 84	Ej. N.º B2b	Comp. ref. N.º 91	Ej. N.º B9
			
Comp. ref. N.º 85	Ej. N.º B2b	Comp. ref. N.º 92	Ej. N.º B1a

La Tabla *F-III* enumera los compuestos conocidos que se encontró que eran moduladores positivos del receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 7$, y, por consiguiente, útiles en el tratamiento o la profilaxis de trastornos psicóticos, trastornos de alteración intelectual, o enfermedades o afecciones en las que la modulación del receptor nicotínico $\alpha 7$ es beneficiosa, en particular en el tratamiento de déficits cognitivos observados en enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer y esquizofrenia, más en particular en el tratamiento de TDAH, ansiedad, esquizofrenia, manía, depresión maníaca u otros trastornos neurológicos o psiquiátricos en los que hay pérdida de función colinérgica, que incluye pérdida de sinapsis colinérgicas, que incluyen síndrome del cambio rápido de zona horaria, adicción a la nicotina y dolor.

Tabla F-III

Número de registro	Comp. ref. N.º	Nombre de CA Index
315679-10-8	169	5-Tiazolcarboxamida, 2-[(4-fluorofenil)amino]-4-fenil-N-3-piridinil-
356569-19-2	170	5-Tiazolcarboxamida, 2-[(2,4-dimetilfenil)amino]-4-fenil-N-3-piridinil-
307513-68-4	171	5-Tiazolcarboxamida, 4-fenil-2-(fenilamino)-N-3-piridinil-
356569-17-0	172	5-Tiazolcarboxamida, 2-[(2-metilfenil)amino]-4-fenil-N-3-piridinil-
406469-54-3	173	Ácido 5-tiazolpropanoico, 4-(4-metoxifenil)-2-[(4-metoxifenil)amino]-, éster metílico
311791-26-1	174	Ácido 5-tiazolpropanoico, 2-[(2,5-diclorofenil)amino]-4-fenil-, éster etílico

En el presente documento también se describe el uso de los compuestos enumerados en una cualquiera de las Tablas F-Ia, F-Ib, F-II o F-III en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de trastornos psicóticos, trastornos de alteración intelectual, o enfermedades o afecciones en las que la modulación del receptor nicotínico $\alpha 7$ es beneficiosa, en particular en el tratamiento de déficits cognitivos observados en enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer y esquizofrenia, más en particular en el tratamiento de TDAH, ansiedad, esquizofrenia, manía, depresión maníaca u otros trastornos neurológicos o psiquiátricos en los que hay pérdida de función colinérgica, que incluye pérdida de sinapsis colinérgicas, que incluyen síndrome del cambio rápido de zona horaria, adicción a la nicotina y dolor.

Identificación de compuestos

Métodos de CL-EM:

Procedimiento general A

5 El gradiente de HPLC se suministró por un sistema Alliance HT 2790 de Waters con un calentador de columna establecido a 40 °C. El flujo de la columna se dividió a un detector de matriz de fotodiodos (PDA) 996 de Waters y al espectrómetro de masas Waters-Micromass ZQ con una fuente de ionización por electropulverización operada en modo de ionización positiva y negativa. Los espectros de masas se adquirieron barriendo de 100 a 1000 en 1 segundo usando un tiempo de muestreo de 0,1 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 140 °C. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Procedimiento general B

15 El gradiente de HPLC se suministró por un módulo Agilent 1100 que consiste en una bomba y detector DAD (longitud de onda usada 220 nm) y calentador de columna. El flujo de la columna se dividió a Agilent MSD Series G1946C y G1956A. El detector de EM se configuró con API-ES. Los espectros de masas se adquirieron barriendo de 100 a 1000. El voltaje de la aguja capilar fue 2500 V para modo de ionización positiva y 3000 V para modo de ionización negativa. El voltaje de fragmentación fue 50 V. La temperatura del gas de secado se mantuvo a 350 °C a un flujo de 10 l/min.

Procedimiento general C

20 El gradiente de HPLC se suministró por un sistema Alliance HT 2795 (Waters) que consiste en una bomba cuaternaria con desgasificador, un inyector automático, un horno de columna (establecido a 40 °C) y detector DAD. El flujo de la columna se dividió al detector de EM. Los detectores de EM se configuraron con una fuente de ionización por electropulverización. Los espectros de masas se adquirieron barriendo de 100 a 1500 en 1 segundo usando un tiempo de muestreo de 0,1 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 3,5 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 100 °C. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Método 1

30 Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Xterra MS C18 (3,5 mm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 95 % de acetato de amonio 25 mM + 5 % de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición en gradiente de 100 % de A a 50 % de B y 50 % de C en 6,5 minutos, a 100 % de B en 1 minuto, 100 % de B durante 1 minuto y reequilibrar con 100 % de A durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje del cono fue 10 V para el modo de ionización positiva y 20 V para el modo de ionización negativa.

Método 2

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

Método 3

45 Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Xterra MS C18 (3,5 mm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 70 % de metanol + 30 % de H₂O; fase móvil B: 0,1 % de ácido fórmico en H₂O/metanol 95/5) para ejecutar una condición en gradiente de 100 % de B a 5 % de B + 95 % de A en 12 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl.

El voltaje del cono fue 10 V para el modo de ionización positiva y 20 V para el modo de ionización negativa.

Método 4

50 Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una Chromolith (4,6 x 25 mm) con un caudal de 3 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 95 % de acetato de amonio 25 mM + 5 % de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición en gradiente de 96 % de A, 2 % de B y 2 % de C, a 49 % de B y 49 % de C en 0,9 minutos, a 100 % de B en 0,3 minutos y mantener durante 0,2 minutos. Se usó un volumen de inyección de 2 µl. El voltaje del cono fue 10 V para el modo de ionización positiva y 20 V para el modo de ionización negativa.

Método 5

Además del procedimiento general A: El calentador de columna se estableció a 60 °C. Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Xterra MS C18 (3,5 mm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 95 % de acetato de amonio 25 mM + 5 % de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición en gradiente de 100 % de A a 50 % de B y 50 % de C en 6,5 minutos, a 100 % de B en 0,5 minutos y mantener estas condiciones durante 1 minuto y reequilibrar con 100 % de A durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje del cono fue 10 V para el modo de ionización positiva y 20 V para el modo de ionización negativa.

Método 6

Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Xterra MS C18 (3,5 mm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,2 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 95 % de acetato de amonio 25 mM + 5 % de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición en gradiente de 100 % de A a 2 % de A, 49 % de B y 49 % de C en 10 minutos, a 1 % de A y 99 % de B en 1 minuto y mantener estas condiciones durante 3 minutos y reequilibrar con 100 % de A durante 2,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje del cono fue 10 V para el modo de ionización positiva y 20 V para el modo de ionización negativa. La temperatura de la columna fue 45 °C.

Método 7

Además del procedimiento general B: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna YMC ODS-AQ S-5 µm, 12 nm (2,0 x 50 mm) con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: agua con 0,1 % de TFA; fase móvil B: acetonitrilo con 0,05 % de TFA) para ejecutar una condición en gradiente de 95 % de A y 5 % de B a 100 % de B en 3,5 minutos. Se usaron volúmenes de inyección típicos de 2 µl. La temperatura de la columna fue 50 °C.

Método 8

Además del procedimiento general B: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna YMC ODS-AQ S-5 µm, 12 nm (2,0 x 50 mm) con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: agua con 0,1 % de TFA; fase móvil B: acetonitrilo con 0,05 % de TFA) para ejecutar una condición en gradiente de 90 % de A y 10 % de B a 100 % de B en 3,4 minutos y mantener durante 0,1 minutos. Se usaron volúmenes de inyección típicos de 2 µl. La temperatura de la columna fue 50 °C.

Método 9

Además del procedimiento general B: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna YMC ODS-AQ S-5 µm, 12 nm (2,0 x 50 mm) con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: agua con 0,1 % de TFA; fase móvil B: acetonitrilo con 0,05 % de TFA) para ejecutar una condición en gradiente de 80 % de A y 20 % de B a 100 % de B en 3,3 minutos y mantener durante 0,2 minutos. Se usaron volúmenes de inyección típicos de 2 µl. La temperatura de la columna fue 50 °C.

Método 10

Además del procedimiento general B: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna YMC ODS-AQ S-5 µm, 12 nm (2,0 x 50 mm) con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: agua con 0,1 % de TFA; fase móvil B: acetonitrilo con 0,05 % de TFA) para ejecutar una condición en gradiente de 70 % de A y 30 % de B a 100 % de B en 3,2 minutos y mantener durante 0,3 minutos. Se usaron volúmenes de inyección típicos de 2 µl. La temperatura de la columna fue 50 °C.

Método 11

Además del procedimiento general B: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna YMC ODS-AQ S-5 µm, 12 nm (2,0 x 50 mm) con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: agua con 0,1 % de TFA; fase móvil B: acetonitrilo con 0,05 % de TFA) para ejecutar una condición en gradiente de 60 % de A y 40 % de B a 100 % de B en 3 minutos y mantener durante 0,5 minutos. Se usaron volúmenes de inyección típicos de 2 µl. La temperatura de la columna fue 50 °C.

Método 12

Además del procedimiento general B: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna YMC ODS-AQ S-5 µm, 12 nm (2,0 x 50 mm) con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil C: 10 mmol/l de NH₄HCO₃; fase móvil D: acetonitrilo) para ejecutar una condición en gradiente de 90 % de C y 10 % de D a 100 % de D en 3,4 minutos y mantener durante 0,1 minutos. Se usaron volúmenes de inyección típicos de 2 µl. La temperatura de la columna fue 50 °C.

Método 13

Además del procedimiento general B: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna YMC ODS-AQ S-5 μm , 12 nm (2,0 x 50 mm) con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: agua con 0,1 % de TFA; fase móvil B: acetonitrilo con 0,05 % de TFA) para ejecutar una condición en gradiente de 90 % de A y 10 % de B a 100 % de B en 3,4 minutos y mantener durante 0,1 minutos. Se usaron volúmenes de inyección típicos de 2 μl . La temperatura de la columna fue 50 °C.

Método 14

Además del procedimiento general B: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna YMC ODS-AQ S-5 μm , 12 nm (2,0 x 50 mm) con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: agua con 0,1 % de TFA; fase móvil B: acetonitrilo con 0,05 % de TFA) para ejecutar una condición en gradiente de 70 % de A y 30 % de B a 100 % de B en 3,2 minutos y mantener durante 0,3 minutos. Se usaron volúmenes de inyección típicos de 2 μl . La temperatura de la columna fue 50 °C.

Método 15

Además del procedimiento general A: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Xterra MS C18 (3,5 mm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 95 % de acetato de amonio 25 mM + 5 % de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición en gradiente de 100 % de A a 30 % de A, 35 % de B; 35 % de C en 3 minutos a 50 % de B y 50 % de C en 3,5 minutos, a 100 % de B en 0,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 μl . El voltaje del cono fue 10 V para el modo de ionización positiva.

Método 16

Además del procedimiento general C: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Xterra MS C18 (3,5 mm, 4,6 x 100 mm) con un caudal de 1,6 ml/min. Se emplearon tres fases móviles (fase móvil A: 95 % de acetato de amonio 25 mM + 5 % de acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) para ejecutar una condición en gradiente de 100 % de A a 50 % de B y 50 % de C en 7,5 minutos, a 100 % de B en 1 minuto, 100 % de B durante 2 minutos y reequilibrar con 100 % de A durante 2 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 μl . El voltaje del cono fue 30 V para el modo de ionización positiva y 30 V para el modo de ionización negativa.

Método 17

Además del procedimiento general B: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna YMC ODS-AQ S-5 μm , 12 nm (2,0 x 50 mm) con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (fase móvil A: agua con 0,1 % de TFA; fase móvil B: acetonitrilo con 0,05 % de TFA). Primero, se mantuvo 100 % de A durante 1 minuto. Luego se aplicó un gradiente al 40 % de A y 60 % de B en 4 minutos y mantenimiento durante 2,5 minutos. Se usaron volúmenes de inyección típicos de 2 μl . La temperatura del horno fue 50 °C.

Tabla: Datos analíticos

Comp. N.º / Comp. ref. N.º	R _t	(MH) ⁺	Procedimiento	Datos fisicoquímicos
1	6,07	378	1	186-187 °C
18	6,46	446	1	209-211 °C
64	5,37	333	1	Sal de HBr
60	6,03	313	1	HCl-sal
80	4,36	379	1	
88	5,45	303	1	
91	5,76	370	1	
17	6,04	353	1	Sal de HCl
61	5,51	341	1	Sal de HCl
62	6,31	367	1	Sal de HCl
29	7,12	375	1	154 °C Sal de HCl

ES 2 632 940 T3

Comp. N.º / Comp. ref. N.º	R _t	(MH) ⁺	Procedimiento	Datos fisicoquímicos
26	6,34	347	1	
47	5,87	362	1	> 260 °C Sal de HCl
prod. interm. 12	6,94	339	1	Sal de HCl
55	5,32	353	1	Sal de HCl
44	6,38	385	1	Sal de HCl
10	5,67	355	1	
5	6,59	358	1	
52	6,21	339	1	220 °C Sal de HCl
58	6,46	371	1	Sal de HCl
51	6,16	307	1	218-220 °C Sal de HCl
71	6,47	361	1	260-262 °C Sal de HBr
56	6,46	361	1	Sal de HCl
74	6,54	311	1	146-148 °C Sal de HCl
11	7,08	375	1	194 °C Sal de HBr
20	7,02	357	1	Sal de HBr
12	7,18	355	1	Sal de HBr
25	6,22	322	1	Sal de HBr
16	6,53	340	1	Sal de HBr
63	5,71	368	1	242 °C Sal de HCl
93	6,87	361	2	114,1-115,0 °C
115	1,07	378	4	189,5-192,7 °C
162	1	433	4	146,7-156,9 °C
106	0,92	437	4	218,0-224,2 °C
161	6,13	421	2	256,1-263,7 °C
85	6,59	375	1	
27	5,94	323	1	> 260 °C
				Sal de HBr

ES 2 632 940 T3

Comp. N.º / Comp. ref. N.º	R _t	(MH) ⁺	Procedimiento	Datos fisicoquímicos
53	6,34	327	1	Sal de HCl
2	6,54	320	1	175 °C
15	5,83	347	1	
30	6,3	275	1	162 °C Sal de HCl
19	6,18	332	1	Sal de HBr
40	7,21	381	1	
42	6,84	317	1	
14	6,3	340	1	Sal de HBr
66	4,74	269	1	Sal de HBr
90	6,31	439	1	
13	6,96	339	1	
76	5,86	268	1	Sal de HBr
87	6,36	336	1	
86	6,37	336	1	Sal de HBr
24	6,32	303	1	Sal de HBr
prod. interm. 1	6,89	321	1	
70	5,68	323	1	254 °C Sal de HBr
79	7	356	1	Sal de HBr
101	6,33	336	2	Sal de HBr
6	7,32	417	1	Sal de HCl
prod. interm. 5	3,7	185	1	
prod. interm. 6	7,18	393	1	150 °C
72	5,89	311	1	Sal de HCl
prod. interm. 7	6,31	347	1	Sal de HCl
prod. interm. 2	6,36	351	1	
3	6,62	351	1	
23	6,26	428	1	167-168 °C
150	3,33	331	9	
prod. interm. 25	2,27	378	7	206,8-208,7 °C
112	3,41	422	8	204,1-205,5 °C
132	2,48	494,1	10	170,2-177,0 °C
123	2,08	344,1	7	104,5-106,6 °C

ES 2 632 940 T3

Comp. N.º / Comp. ref. N.º	R _t	(MH) ⁺	Procedimiento	Datos fisicoquímicos
134	2,91	454	8	177,9-181,6 °C
126	2,35	437	8	160,1-169,5 °C
99	1,92	431,1	8	199,3-201,7 °C
100	2,13	447,1	13	183,4-187,2 °C
114	2,36	387	7	se descompuso a 181,2 °C
130	2,89	440	8	
116	3,37	317,1	12	
143	3,19	331,1	9	
155	3,49	359,1	9	
96	2,68	462	13	
119	3,53	343	12	
160	3,21	534,2	11	
145	3,26	357,1	10	
103	2,84	347	9	
97	2,9	476,1	13	
140	3,08	347	8	
135	2,28	459,1	8	
95	3,06	401,1	12	
105	2,22	405,1	7	
117	3,31	317,1	12	
prod. interm. 19	3,22	435,1	12	
144	2,9	293,1	8	
104	3,15	496,2	10	
148	3,4	345,1	9	
151	3,09	307,1	8	
159	3,17	361,1	8	
prod. interm. 20	3,05	444,1	8	
118	2,68	305,1	12	
154	3,13	347,1	8	
147	3,34	385	14	
107	3,14	440	8	
152	3,47	357	10	
149	3,6	345	9	
156	3,52	359	10	

ES 2 632 940 T3

Comp. N.º / Comp. ref. N.º	R _t	(MH) ⁺	Procedimiento	Datos fisicoquímicos
153	3,23	367	9	
158	2,78	323,1	8	
146	3,3	319,1	8	
102	2,88	321,1	9	
157	3,33	361	8	
133	2,5	516	9	
174	10,69	393	6	
129	1,04	366	4	
128	1,07	366	4	
125	0,92	377	4	196,2-198,9 °C
65	5,62	323	1	>250 °C Sal de HBr
73	5,93	323	1	214 °C
59	6,34	367	1	170-172 °C Sal de HCl
49	5,61	340	1	238 °C Sal de HCl
45	5,65	372	1	Sal de HCl
54	6,8	395	1	Sal de HCl
69	5,54	318	1	Sal de HBr
78	5,97	286	1	242-244 °C Sal de HBr
48	5,82	362	1	>260 °C Sal de HCl
68	6,45	336	1	Sal de HBr
50	5,85	353	1	158 °C Sal de HCl
34	6,65	343	1	
75	5,84	328	1	Sal de HBr
77	5,87	268	1	Sal de HBr
22	5,89	355	1	Sal de HBr
67	6,67	336	1	Sal de HBr
83	6,4	304	1	176-178 °C
9	6,5	379	1	248 °C

ES 2 632 940 T3

Comp. N.º / Comp. ref. N.º	R _t	(MH) ⁺	Procedimiento	Datos fisicoquímicos
				Sal de HCl
84	6,74	418	1	
7	7,26	357	1	Sal de HCl
127	4,72	313	5	179,9-182,4 °C
89	5,75	370	1	240-247 °C
46				271,0-274,1 °C Sal de HCl
81				226 °C
prod. interm. 3				121-122 °C
28	7,45	389	2	
8	8,11	381	15	
31	6,09	419	1	
35	6,72	353	15	
36	8,09	381	15	
37	6,69	353	15	
38	7,56	345	15	
39	8,24	381	15	
41	1,17	355	4	
57	6,45	361	2	
82				228,37 °C
43	7,61	347	15	
33	7,51	345	15	
32	0,87	411	4	
120	6,34	286	2	
94	6,73	302	16	
110	6,5	301	16	
168	6,15	423	16	
141				207,26 °C
138	6,2	282	16	
142	6,22	340	16	
139	5,63	298	16	
137	6,38	346	16	
169	6,02	391	16	

Comp. N.º / Comp. ref. N.º	R _t	(MH) ⁺	Procedimiento	Datos fisicoquímicos
170	6,2	401	16	
171	5,9	373	16	
172	5,88	387	16	
173	6,42	399	16	
111	5,14	403	17	168,8-171,0 °C

Comp. N.º / Comp. ref. N.º	R _t	(MH) ⁻	Procedimiento	Punto de fusión (°C)
4	0,96	391	4	
124	0,84	363	4	155,5-159,7 °C
109	0,9	427	4	213,6-219,8 °C
167	1,04	433	4	248,7-249,4 °C
164	1,03	453	4	215,5-218,9 °C
166	0,98	454	4	245,9-247,3 °C
prod. interm. 23	1,11	349	4	172,8-175,0 °C
131	0,99	390	4	
122	0,82	312	4	126,2-126,8 °C
113	0,89	377	4	249,6-257,1 °C
165	0,98	454	4	
108	1,02	458	4	222,5-223,4 °C
98	1,22	363	4	105,1-105,5 °C
136	1,22	364	4	205,3-205,8 °C
prod. interm. 30	1,03	406	4	156,8-163,5 °C
163	0,92	391	4	237,2-244,0 °C (visual de Buchi)

C. Ejemplo farmacológico

Ejemplo C.1 : Obtención de imágenes de flujo de Ca²⁺

- 5 Expresión estable en células de mamífero en general y células GH4C1 de rata en particular, de clones de ADNc que codifican la secuencia no mutante de $\alpha 7$ humano (nAChR $\alpha 7$ -wt) y en la que la región codificante se pone en la dirección 3' de un promotor produce la aparición de nAChR $\alpha 7$ funcional sobre la superficie de las células de mamífero. Esta técnica ha proporcionado un poderoso medio de evaluación de la función de la proteína natural $\alpha 7$. Dado el hecho que la permeabilidad catiónica del receptor nicotínico $\alpha 7$ favorece preferencialmente al calcio, se usó
- 10 obtención de imágenes fluorescente del flujo de Ca²⁺ a través de nAChR $\alpha 7$ -wt establemente expresado en la línea celular GH4C1 como un primer medio de ensayo de la actividad de modulador de los compuestos de la presente invención y compuestos de referencia descritos en el presente documento.

Materiales

- a) Tampón de ensayo
- 15 Solución salina tamponada con disolución de Hanks (HBSS, Invitrogen, Bélgica), complementada con HEPES 10 mM (Invitrogen, Belgium), CaCl₂ a una concentración final de 5 mM, 0,1 % de albúmina de suero bovino (Sigma-Aldrich NV, Bélgica), probenecid 2,5 mM (Sigma-Aldrich NV, Bélgica).

b) Colorante sensible a calcio - Fluo-4AM

Se disolvió Fluo-4AM (Molecular Probes, EE.UU.) en DMSO que contenía 10 % de ácido Pluronic (Molecular Probes, EE.UU.) dando una disolución madre que se tomó en alícuotas y pudo almacenarse a -20 °C hasta uso posterior. En el día del experimento se descongeló la reserva de Fluo-4AM y se diluyó en DMEM/F12 (Invitrogen, Bélgica) que contenía probenecid 2,5 mM y 0,1 % de BSA dando una concentración final de 2 µM.

c) Placas de 96 pocillos

Placas de fondo negro / claro de 96 pocillos con poli-D-lisina BD Biocoat (BD Biosciences, Bélgica)

d) Medición del flujo de calcio

Se usó un lector de placas de obtención de imágenes fluorimétricas (FLIPR, Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, EE.UU.) para medir las señales de flujo de calcio libre intracelulares.

Método

Se cultivaron monocapas de células que expresan nAChR $\alpha 7$ -wt en placas de multi-pocillo, en particular placas de 96 pocillos de fondo transparente de paredes negras recubiertas con poli-D-lisina durante 24 horas antes de la carga con un indicador de calcio fluorescente, en una realización particular carga con fluo-3 o fluo-4AM durante hasta 90 minutos, en una realización incluso más particular carga con fluo-4AM durante hasta 90 minutos, y en una realización preferida carga con fluo-4AM durante 60 minutos.

Se detectó la actividad de PAM en tiempo real aplicando los compuestos que iban a probarse a las celdas cargadas junto con un agonista de receptor nicotínico $\alpha 7$ durante la monitorización constante de la fluorescencia celular en un FLIPR. Se consideró que los compuestos que dan respuestas fluorescentes pico superiores a la respuesta debido al agonista solo eran PAM de nAChR $\alpha 7$. En una realización particular, el agonista de receptor nicotínico $\alpha 7$ era colina, una realización más particular aplicó colina a una concentración inferior a la máxima de 100 µM. En otra configuración de la presente invención, los compuestos que iban a probarse se aplicaron antes del agonista de receptor nicotínico $\alpha 7$, en una realización particular hasta 20 minutos antes del agonista, una realización más particular hasta 10 minutos antes del agonista, y una realización incluso más particular 10 minutos antes del agonista.

Se calculó una respuesta de control a colina en cada placa a partir de la diferencia en la fluorescencia pico en pocillos que recibieron o bien colina o bien tampón de ensayo solo. Los compuestos de la presente invención y los compuestos de referencia descritos en el presente documento se probaron a un intervalo de concentración de 0,1 µM a 30 µM. Se consideró que los compuestos tenían una actividad interesante cuando su eficacia era al menos 1,1 cuando se probaron a una concentración de 10 µM (la eficacia de colina 100 µM se definió como 1 en ausencia de un PAM). Análogamente, compuestos más preferidos tienen una eficacia de al menos 1,5 con respecto a colina, compuestos incluso más preferidos al menos 2,0, compuestos todavía más preferidos al menos 3,0 y los compuestos más preferidos al menos 4,5. En una realización muy preferida de la invención, los compuestos también tienen un efecto de potenciamiento sobre la respuesta a colina cuando se mide por una electrofisiología de pinzamiento zonal de membrana de celda completa en células GH4C1 que expresan establemente en exceso el receptor de $\alpha 7$ no mutante humano.

La Tabla 1 enumera los resultados para los compuestos de la presente invención y compuestos de referencia descritos en el presente documento en el ensayo de obtención de imágenes de flujo de Ca^{2+} . Los intervalos de actividad se definen como sigue; A indica un intervalo de actividad de 1,1 a 1,5, B indica un intervalo de actividad de 1,5 a 2,0, C indica un intervalo de actividad de 2,0 a 3,0, D indica un intervalo de actividad de 3,0 a 4,5 y E indica una eficacia de al menos 4,5.

Tabla 1

Compuesto / Compuesto de referencia N.º	Intervalo de actividad
1	C
2	D
3	D
4	D
5	D

Compuesto / Compuesto de referencia N.º	Intervalo de actividad
39	C
35	C
40	C
36	C
41	A

Compuesto / Compuesto de referencia N.º	Intervalo de actividad
6	C
7	C
8	C
9	C
10	A
11	D
20	C
12	C
21	D
13	C
22	B
comp. interm. 3	D
23	D
14	C
24	D
15	D
25	C
comp. interm. 1	C
26	C
19	C
16	C
27	C
17	A
28	A
18	B
comp. interm. 6	E
31	B
32	C
33	D
38	D
34	C
58	C
59	B

Compuesto / Compuesto de referencia N.º	Intervalo de actividad
37	C
42	B
43	B
44	C
29	A
30	C
79	B
80	C
81	C
82	B
83	C
84	C
85	C
86	D
87	C
88	C
89	E
90	C
91	C
45	D
46	C
47	C
49	E
50	D
51	C
52	C
53	D
54	A
55	B
56	C
57	C
158	E
153	E

Compuesto / Compuesto de referencia N.º	Intervalo de actividad
60	B
61	C
62	D
62	B
64	D
65	C
66	D
67	C
68	E
comp. interm. 12	C
69	D
70	D
71	B
72	C
73	C
74	B
75	C
76	C
77	C
78	B
174	E
173	D
150	E
172	E
171	E
170	E
169	D
133	E
140	E
161	E
106	E
97	E
103	E

Compuesto / Compuesto de referencia N.º	Intervalo de actividad
163	E
162	E
156	E
149	E
152	E
145	E
107	E
160	E
147	E
119	E
96	E
154	E
118	E
comp. interm. 20	E
159	E
151	E
110	E
155	E
148	E
104	E
143	E
144	E
comp. interm. 19	E
117	E
116	E
105	E
comp. interm. 30	E
136	E
95	E
135	E
129	E
128	E
125	E

Compuesto / Compuesto de referencia N.º	Intervalo de actividad
157	E
102	E
146	E
108	E
165	E
100	D
99	D
126	E
134	E
123	D
132	E
113	E
122	E
115	E
131	E
112	E
comp. interm. 23	D
comp. interm. 25	C
166	E

Compuesto / Compuesto de referencia N.º	Intervalo de actividad
98	E
130	E
114	E
164	E
167	D
109	E
124	E
127	E
93	E
101	D
139	D
142	E
138	E
141	C
137	D
94	D
111	E
120	C
168	E

Ejemplo C.2: Registro de corriente con pinzamiento zonal de membrana

El registro con pinzamiento zonal de membrana de células de mamífero ha proporcionado un poderoso medio de evaluación de la función de proteínas unidas a membrana que se cree que son subunidades de canales de iones dependientes de ligando. La activación de tales proteínas por ligandos endógenos o exógenos produce la apertura de un poro asociado al receptor a través del cual los iones fluyen bajo su gradiente electroquímico. En el caso de la línea celular recombinante GH4C1 que expresa nAChR $\alpha 7$ -wt, la permeabilidad preferencial al calcio de este receptor significa que el calcio fluye en la celda tras la activación por ACh, colina y otros ligandos nicotínicos que dan lugar a una corriente de calcio. Como este receptor se desensibiliza rápidamente en presencia de agonista es importante usar un sistema de aplicación que sea capaz de cambiar muy rápidamente de disoluciones (< 100 ms) para prevenir la desensibilización parcial o completa de respuestas de receptor coincidentes con el tiempo de aplicación del agonista. Por consiguiente, una segunda técnica conveniente para evaluar la potenciación de la eficacia nicotínica es el registro con pinzamiento zonal de membrana de células GH4C1 que expresan nAChR $\alpha 7$ -wt acoplado a un sistema de aplicación rápida.

15 **Materiales**

a) Tampones de ensayo

La disolución de registro externo consistió en NaCl 152 mM, KCl 5 mM, MgCl₂ 1 mM, calcio 1 mM, HEPES 10 mM; pH 7,3. La disolución de registro interno consistió en CsCl 140 mM, HEPES 10 mM, EGTA 10 mM, MgCl₂ 1 mM, pH 7,3.

20 b) Se llevó a cabo el registro con pinzamiento zonal de membrana usando un amplificador de pinzamiento zonal de membrana (Multiclamp 700A, Axon Instruments, CA, EE.UU.). Se sometieron a pinzamiento zonal de membrana células GH4C1 que expresaban nAChR $\alpha 7$ -wt en la configuración de celda completa (Hamill

et al, 1981) con un electrodo de vidrio de borosilicato de 1,5-3 M Ω de resistencia de la punta cuando se llena con la disolución de registro interno. Los registros se hicieron en celdas con resistencia de membrana >500 M Ω y más preferentemente 1 G Ω y resistencia en serie <15 M Ω con al menos 60 % de compensación de resistencia en serie. El potencial de membrana se pinzó a -70 mV.

5 c) Agonistas

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

d) Aplicación de compuesto

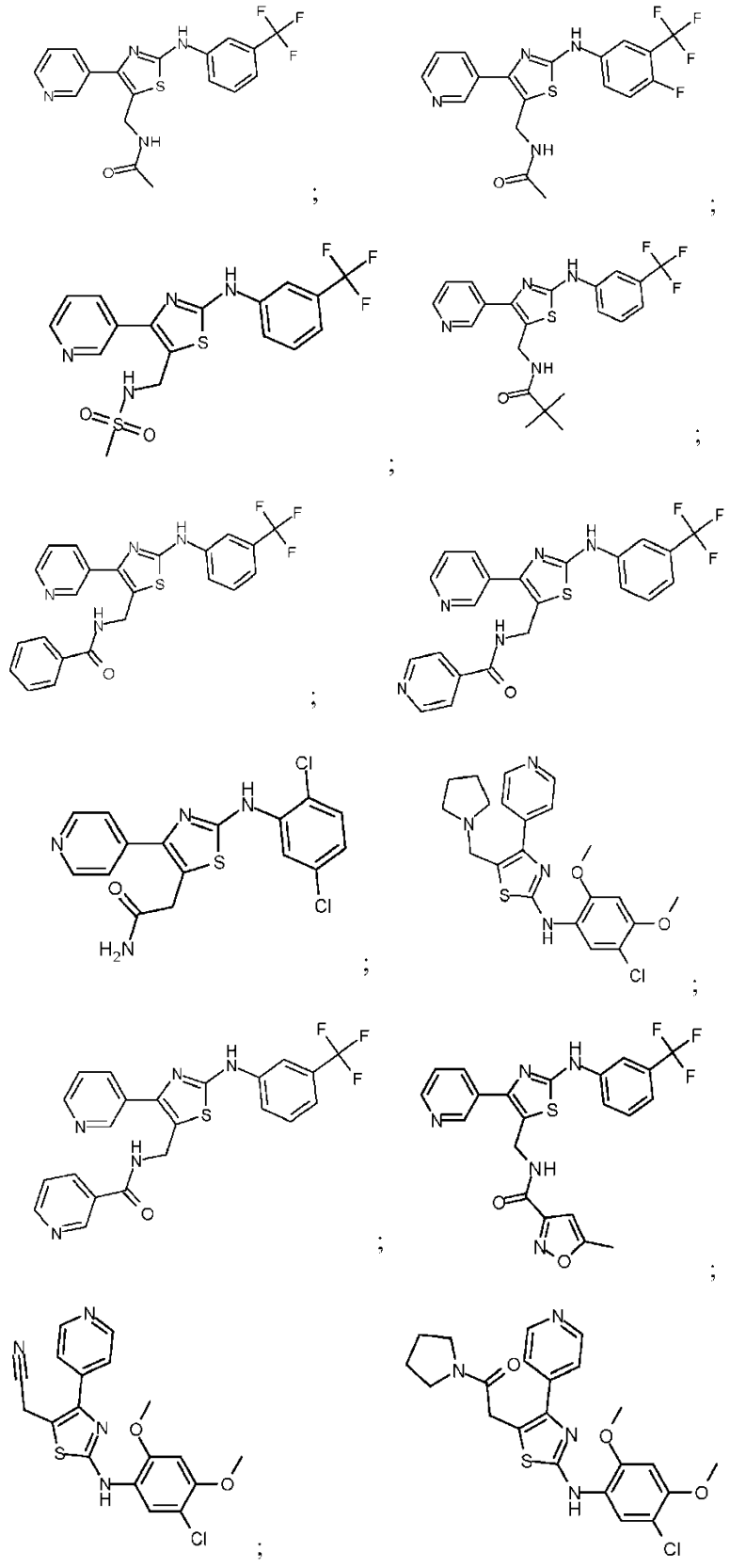
10 Se usó un sistema microfluídico de Dynflow DF-16 de 16 canales (Celletricon, Suecia) para el rápido cambio de disoluciones (tiempo de resolución de cambio <100 ms) para aplicar los compuestos de control, agonistas y de PAM a células GH4C1 que expresaban nAChR $\alpha 7$ -wt.

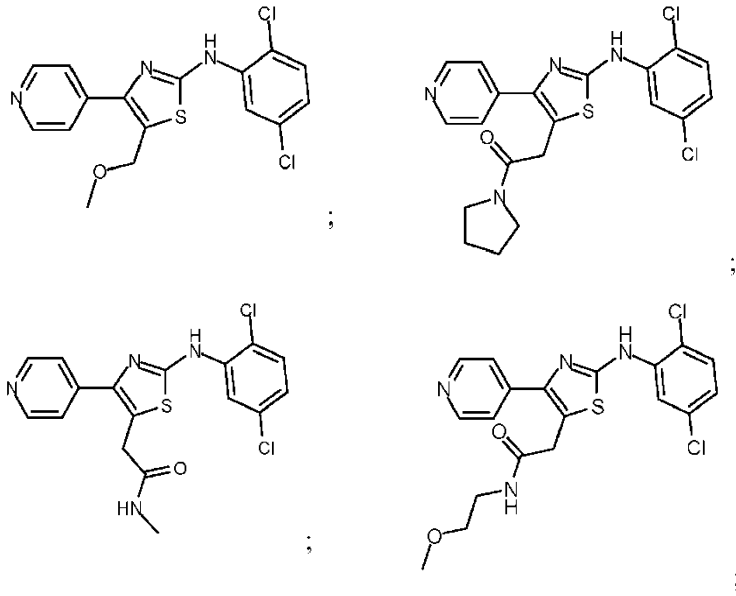
Método

15 Se sembraron células GH4C1 que expresaban nAChR $\alpha 7$ -wt en disolución de registro externo en la cámara de perfusión Dynaflo y se dejaron sedimentar durante hasta 20 minutos. Las células individuales se sometieron a pinzamiento zonal de membrana en celda completa y se despegaron suavemente del fondo de la cámara con la pipeta de pinzamiento zonal en una corriente de perfusión que circulaba continuamente (12 μ l/min) de disolución de registro externo. La actividad de PAM se detectó en tiempo real por pre-aplicación de los compuestos que iban a probarse a las celdas cargadas, seguido de un agonista de receptor nicotínico $\alpha 7$ durante la monitorización constante de la corriente de membrana celular. Se consideró que los compuestos que daban respuestas de corriente superiores a la respuesta debido al agonista solo eran PAM de nAChR $\alpha 7$. En una realización particular, el agonista de receptor nicotínico $\alpha 7$ se activó por un agonista nicotínico no selectivo, en una realización más particular el agonista era colina, y una realización incluso más particular aplicó colina a una concentración inferior a la máxima de 1 mM. En otra configuración de la presente invención, los compuestos que iban a probarse se aplicaron antes del agonista de receptor nicotínico $\alpha 7$, en una realización más particular hasta 30 segundos antes del agonista e incluso más particularmente 5 segundos antes del agonista. Se calculó una respuesta de control a partir del área bajo la curva de la corriente provocada en cada celda a una aplicación de colina inferior a la máxima durante 250 ms. El área bajo la curva es la integración de la corriente neta con el tiempo y es una representación común del flujo de iones total a través del canal. Los aumentos en la eficacia de agonista provocados por un modulador positivo se calcularon como la potenciación del porcentaje de "área bajo la curva" (ABC) de la respuesta del agonista. La potenciación superior al ABC de control producida por compuestos de la invención indica que se espera que tengan actividad terapéutica útil. Se estimaron los valores de CE50, efecto máximo y pendientes de Hill ajustando los datos a la ecuación logística usando GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA).

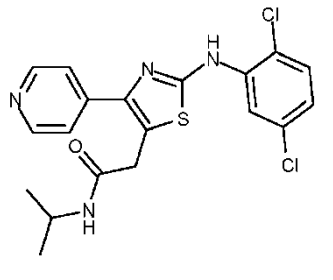
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en





y



- 5 o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1.
3. Un proceso de preparación de una composición según la reivindicación 2, caracterizado por que un vehículo farmacéuticamente aceptable se mezcla íntimamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto
- 10 según la reivindicación 1.