

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 633 538**

51 Int. Cl.:

A61K 31/454 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

C07D 491/048 (2006.01)

C07D 491/052 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.09.2010 PCT/JP2010/064988**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.03.2011 WO11027805**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.09.2010 E 10813753 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017 EP 2474543**

54 Título: **Agente terapéutico para trastornos del estado de ánimo**

30 Prioridad:

02.09.2009 JP 2009202893

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

21.09.2017

73 Titular/es:

**KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD. (100.0%)
1-6-1, Ohtemachi Chiyoda-ku
Tokyo 100-8185, JP**

72 Inventor/es:

**YAMADA, KOJI y
KANDA, TOMOYUKI**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques
o Bemerkungen) en el folleto original publicado
por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 633 538 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

Agente terapéutico para trastornos del estado de ánimo

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un agente para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno del estado de ánimo seleccionado entre un trastorno depresivo (depresión mayor, distimia, un síndrome relacionado con la depresión), un síntoma de depresión debido a un trastorno físico, y un síntoma de depresión inducido por fármacos.

Antecedentes

Trastornos depresivos

10 Los trastornos depresivos son una clase de trastornos psiquiátricos clasificados como trastornos del estado de ánimo, que representan una condición con alguna perturbación en la actividad vital debida a un estado depresivo persistente. En cuanto a la clasificación y diagnóstico de los trastornos del estado de ánimo, hay información disponible en el "Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales - IV: DSM-IV-TR" de la Asociación Americana de Psiquiatría y en la "Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud - 10: ICD-10, F30-F39" de la Organización Mundial de la Salud. De acuerdo con las

15 disposiciones del DSM-IV-TR, los trastornos del estado de ánimo se dividen a grandes rasgos en trastornos bipolares, que tienen tanto síntomas depresivos como de exaltación (síntomas maníacos), y trastornos depresivos, que incluyen síntomas depresivos solamente. Los trastornos bipolares se clasifican en trastornos bipolares I, que incluyen síntomas maníacos y síntomas depresivos; trastornos bipolares II, que incluyen síntomas depresivos y síntomas maníacos leves; trastornos ciclotímicos, que incluyen síntomas depresivos leves y síntomas maníacos

20 leves; y trastornos bipolares no especificados de otra manera. Los trastornos depresivos se clasifican en trastornos depresivos mayores, en los que se observa un único síntoma depresivo durante 6 meses o más; trastornos distímicos, en los que se observan síntomas depresivos leves durante 2 años o más; y síndromes relacionados con la depresión (trastornos depresivos menores, que son trastornos depresivos ligeramente sintomáticos, trastornos depresivos recurrentes a corto plazo, en los cuales se observan repetidamente síntomas depresivos a corto plazo,

25 trastornos del estado de ánimo disfóricos premenstruales, que son síntomas depresivos fisiológicos específicos de la mujer). En adición a las dos clases principales mencionadas anteriormente, los trastornos del estado de ánimo debidos a un trastorno físico, los trastornos del estado de ánimo debidos a los fármacos etc., los trastornos del estado de ánimo no especificados de otra forma y los similares, se clasifican en la categoría de trastornos del estado de ánimo como un todo.

30 Trastornos depresivos mayores (depresión mayor)

Los trastornos depresivos mayores son una enfermedad conocida comúnmente como depresión, que representa una clase de trastornos del estado de ánimo. La característica esencial de la misma es que la actividad social se ve perturbada por síntomas depresivos de larga duración. Los pacientes con trastornos depresivos mayores pueden

35 manifestar síntomas físicos comunes, tales como pesadez en las extremidades/espalda/cabeza, dolor de espalda, dolor de cabeza, dolor muscular, disminución de la fuerza física, lasitud, y pérdida de peso corporal. También se manifiestan síntomas circulatorios tales como taquicardia; síntomas digestivos tales como sequedad de boca, disgeusia, dispepsia, diarrea, dolor abdominal, y anorexia; síntomas respiratorios tales como el síndrome disneico y la hiperventilación; síntomas reproductivos tales como disminución de la libido e irregularidades menstruales; síntomas urogenitales, tales como polaquiuria y disuria; y similares; los síntomas físicos de los mismos abarcan una

40 amplia variedad.

Trastornos distímicos (distimia)

Los trastornos distímicos son una enfermedad que fue conocida en el pasado como hipomelancolía depresiva, que representa una clase de trastornos del estado de ánimo. La característica esencial de la misma es que la actividad

45 social se ve perturbada por síntomas depresivos de larga duración, pero no se cumplen los criterios de los trastornos depresivos mayores. Aunque los trastornos distímicos incluyen síntomas relativamente leves en comparación con los trastornos depresivos mayores, tal diferencia en los síntomas no se muestra en el grado de alteración de la vida social, y ambos se igualan en que los pacientes están en un estado depresivo patológico.

Síndrome relacionado con la depresión

Este es un síndrome propuesto como se define por el DSM-IV-TR para una clase que fue conocida en el pasado

50 como depresión leve. Se incluyen los trastornos depresivos menores, que son trastornos depresivos levemente sintomáticos; los trastornos depresivos recurrentes a corto plazo, en los que se observan repetidamente síntomas depresivos a corto plazo; los trastornos del estado de ánimo disfóricos premenstruales, que son síntomas depresivos fisiológicos específicos de la mujer; y similares.

Trastornos del estado de ánimo debidos a un trastorno físico (síntomas depresivos debidos a un trastorno físico)

Hay algunos casos en que los síntomas depresivos se manifiestan incluso cuando la enfermedad subyacente no es una enfermedad mental, sino una enfermedad de medicina interna, los cuales se denominan genéricamente trastornos del estado de ánimo debidos a un trastorno físico. Las enfermedades de medicina interna incluyen, por ejemplo, hipotiroidismo, hiperparatiroidismo, y el síndrome de Cushing, que son enfermedades endocrinas; eritematosos sistémico y artritis reumatoide, que son enfermedades del colágeno; infarto cerebral y la enfermedad de Parkinson como enfermedades cerebrales orgánicas; enfermedades infecciosas tales como las causadas por el virus de la gripe o el virus de la inmunodeficiencia humana; y similares.

Trastornos del estado de ánimo debidos a fármacos etc. (síntomas depresivos inducidos por fármacos)

Hay algunos casos en que los síntomas depresivos se manifiestan con otros tratamientos con fármacos, y éstos se describen como trastornos del estado de ánimo debidos a los fármacos etc. Los fármacos que se conoce que inducen síntomas depresivos incluyen, por ejemplo, la reserpina, que se utiliza como un fármaco hipotensor; la metildopa; la clonidina; el propranolol; hormonas tales como adrenocorticosteroides y la hormona mixta de progestina/estrógeno; fármacos antiparkinsonianos, tales como L-dopa, hidrocloreuro de amantadina, y bromocriptina; antagonistas del receptor H2 de histamina tales como cimetidina; interferones; cicloserina y similares.

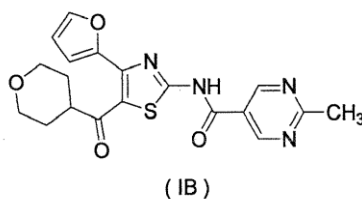
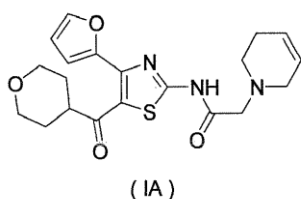
En cuanto a los trastornos depresivos, se sospechan una amplia variedad de causas; en particular, temperamentos genéticos, el crecimiento y el desarrollo en la lactancia y en la infancia, así como combinaciones de los mismos con las experiencias de la edad adulta. Los trastornos depresivos se tratan utilizando asesoramiento, psicoterapia, terapia farmacológica (farmacoterapia) y similares de manera individual o en combinación. Los fármacos que normalmente se usan para tratar a los pacientes con trastornos depresivos incluyen, por ejemplo, antidepresivos tricíclicos/tetracíclicos tales como hidrocloreuro de amitriptilina, hidrocloreuro de imipramina, hidrocloreuro de clomipramina, amoxapina, hidrocloreuro de mianserina, hidrocloreuro de maprotilina, y similares; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (los SSRI), tales como paroxetina, fluvoxamina, fluoxetina, y similares; inhibidores de la absorción de serotonina/noradrenalina (los SNRI), tales como milnacipran, duloxetina, venlafaxina, y similares; y otros. Otros fármacos utilizados incluyen, por ejemplo, sulpirida, hidrocloreuro de trazodona y similares.

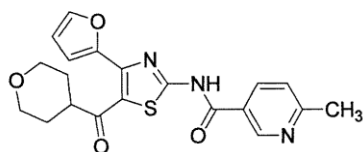
Por otro lado, es conocido que la adenosina está ampliamente distribuida por todo el cuerpo, y presenta una variedad de acciones fisiológicas sobre el sistema nervioso central, el músculo cardíaco, los riñones, el músculo liso, y similares a través de sus receptores (véase el documento de no patente 1).

Por ejemplo, es conocido que los antagonistas de la adenosina A₁ facilitan la defecación (Jpn. J. Pharmacol., Vol. 68, p.119 (1995)). Además, es conocido que los receptores de adenosina A_{2A} están particularmente implicados en el sistema nervioso central, y es conocido que los antagonistas de los receptores de la adenosina A_{2A} son útiles, por ejemplo, como fármacos para la enfermedad de Parkinson, etc. (véase el documento de no patente 2), fármacos para trastornos del sueño (véase Nature Neuroscience, p 858 (2005); documento de patente 3), fármacos para la depresión (véase el documento de no patente 3) y similares. Hay muchos informes que se refieren a la relación entre los receptores de adenosina y la enfermedad de Parkinson (Nature Reviews Drug Discovery, 5, p.845 (2006); Current Pharmaceutical Design, 14, p.1475 (2008)).

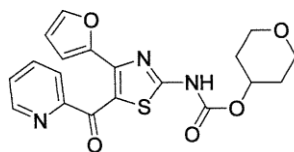
Con respecto a la asociación entre los receptores de la adenosina A_{2A} y los síntomas depresivos, una investigación que utilizó ratones deficientes en receptores de la adenosina A_{2A} llevó a informar que la actividad antagonista del receptor de adenosina A_{2A} induce cambios farmacológicos de comportamiento similares a los que aparecen con la administración de los antidepresivos (véase el documento de no patente 4). Es conocido que los compuestos de xantina que tienen actividad antagonista del receptor de adenosina A_{2A} tienen actividad antidepresiva (por ejemplo, documento WO94/01114), y es conocido que tienen además actividad antiparkinsoniana (por ejemplo, Ann. Neurol., 43, p. 507 (1998)), efectos terapéuticos sobre los trastornos de ansiedad (por ejemplo, documento W02004/108137), supresión de la actividad frente a la neurodegeneración (por ejemplo, documento WO99/12546) y similares. Se han descrito combinaciones de antagonistas del receptor de adenosina A_{2A} y antidepresivos o ansiolíticos (véase el documento de patente 1).

Por otra parte, por ejemplo, es conocido que los compuestos representados por las fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID) y similares tienen afinidad por los receptores de la adenosina A_{2A} y tienen un efecto terapéutico para la enfermedad de Parkinson (véase el documento de patente 2). Es conocido también que estos compuestos son útiles como un agente para el tratamiento y/o la profilaxis de los trastornos del sueño (véase el documento de patente 3).





(IC)



(ID)

Lista de documentos

Documentos de patentes

documento de patente 1: W02003/022283

5 documento de patente 2: W02005/063743

documento de patente 3: W02007/015528

Documentos de no patentes

documento de no patente 1: Nature Reviews Drug Discovery, 2006, vol. 5, p. 247

documento de no patente 2: Progress in Neurobiology, 2007, vol. 83, p. 332

10 documento de no patente 3: Neurology, 2003, vol. 61 (11 Suppl 6), S82-7

documento de no patente 4: Br. J. Pharmacol., 2001, vol. 134, p.68

Sumario de la invención

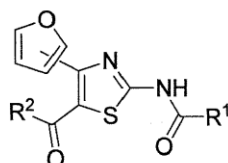
Problemas para resolver por la invención

15 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un agente para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno del estado de ánimo seleccionado entre un trastorno depresivo (depresión mayor, distimia, un síndrome relacionado con la depresión), un síntoma de depresión debido a trastorno físico, y un síntoma de depresión inducido por fármacos.

Medios para resolver los problemas

La presente solicitud describe los siguientes agentes (1) - (22).

20 (1) Un agente para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno del estado de ánimo, que comprende un derivado de tiazol representado por la fórmula (I)



(I)

25 en donde R¹ representa arilo, aralquilo, un grupo heterocíclico aromático, heterocicliil-alquilo aromático, heterocicliil-alquilo alifático o tetrahidropiraniloxi, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno; alquilo inferior opcionalmente sustituido con alcoxi inferior o morfolino; alcoxi inferior; alcanilo inferior; y vinilo, y R² representa piridilo o tetrahidropiranilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo.

30 (2) El agente para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno del estado de ánimo, que comprende el derivado de tiazol, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según (1), en donde R¹ es fenilo, piridilo, pirimidinilo, 5,6-dihidro-2H-piridilmetilo o tetrahidropiraniloxi, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, metilo, etilo, metoxi y etoxi, y R² es piridilo o tetrahidropiranilo.

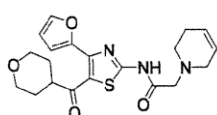
(3) El agente para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno del estado de ánimo, que comprende el derivado de tiazol, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según (1), en donde R¹ es piridilo o pirimidinilo, cada uno de

los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno; alquilo inferior opcionalmente sustituido con alcoxi inferior o morfolino; alcoxi inferior; alcanilo inferior; y vinilo.

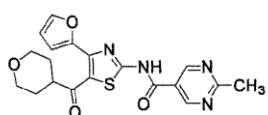
(4) El agente para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno del estado de ánimo, que comprende el derivado de tiazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según uno cualquiera de (1) - (3), en donde R² es piridilo.

5 (5) El agente para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno del estado de ánimo, que comprende el derivado de tiazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según uno cualquiera de (1) - (3), en donde R² es tetrahidropiraniilo.

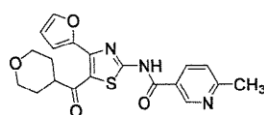
10 (6) El agente para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno del estado de ánimo, que comprende el derivado de tiazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según (1), en donde el derivado de tiazol representado por la fórmula (I) es un compuesto representado por una cualquiera de las siguientes fórmulas (IA) - (IAA).



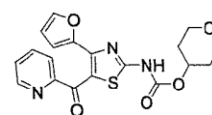
(IA)



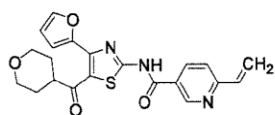
(IB)



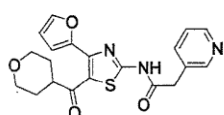
(IC)



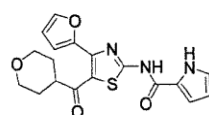
(ID)



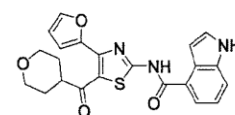
(IE)



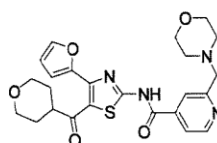
(IF)



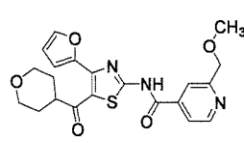
(IG)



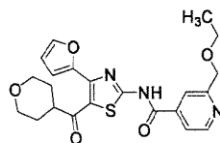
(IH)



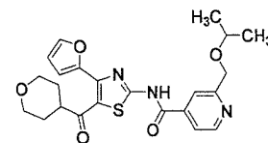
(II)



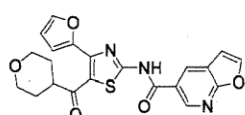
(IJ)



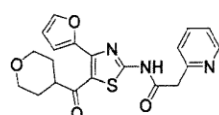
(IK)



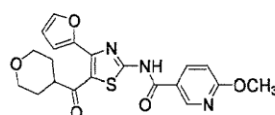
(IL)



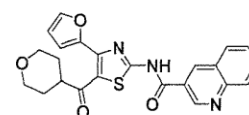
(IM)



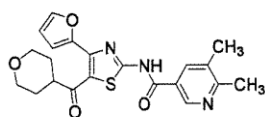
(IN)



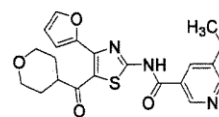
(IO)



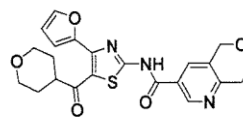
(IP)



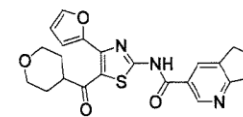
(IQ)



(IR)

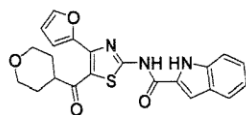


(IS)

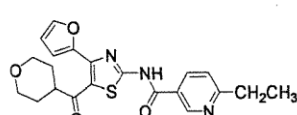


(IT)

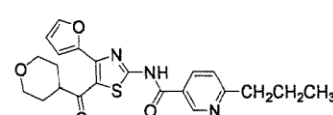
15



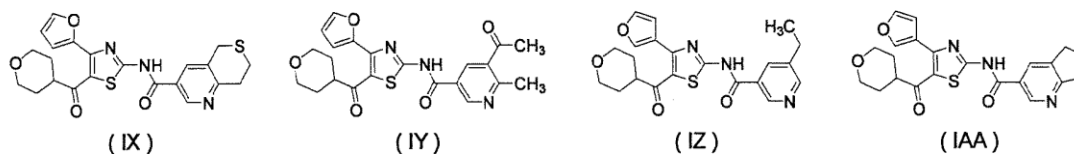
(IU)



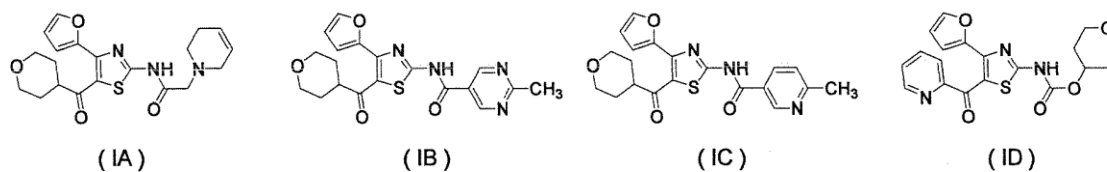
(IV)



(IW)



(7) El agente para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno del estado de ánimo, que comprende el derivado de tiazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según (1), en donde el derivado de tiazol representado por la fórmula (I) es un compuesto representado por una cualquiera de las siguientes fórmulas (IA) - (ID).



- 5
- (8) El agente según cualquiera de (1) - (7), en donde el trastorno del estado de ánimo es un trastorno depresivo.
- (9) El agente según cualquiera de (1) - (7), en donde el trastorno del estado de ánimo es depresión mayor, distimia, un síndrome relacionado con la depresión, un síntoma de depresión debido a un trastorno físico o un síntoma de depresión inducido por fármacos.
- 10 (10) El agente según cualquiera de (1) - (7), en donde el trastorno del estado de ánimo es depresión mayor.
- (11) Un método de tratamiento y/o prevención de un trastorno del estado de ánimo, que comprende administrar una cantidad eficaz del derivado de tiazol según cualquiera de (1) - (7) mencionados anteriormente o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- (12) El método según (11), en donde el trastorno del estado de ánimo es un trastorno depresivo.
- 15 (13) El método según (11), en donde el trastorno del estado de ánimo es depresión mayor, distimia, un síndrome relacionado con la depresión, un síntoma de depresión debido a un trastorno físico o un síntoma de depresión inducido por fármacos.
- (14) El método según (11), en donde el trastorno del estado de ánimo es depresión mayor.
- 20 (15) El derivado de tiazol según cualquiera de (1) - (7) mencionados anteriormente o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno del estado de ánimo.
- (16) El derivado de tiazol según (15) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el trastorno del estado de ánimo es un trastorno depresivo.
- 25 (17) El derivado de tiazol según (15) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el trastorno del estado de ánimo es depresión mayor, distimia, un síndrome relacionado con la depresión, un síntoma de depresión debido a un trastorno físico o un síntoma de depresión inducido por fármacos.
- (18) El derivado de tiazol según (15) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el trastorno del estado de ánimo es depresión mayor.
- 30 (19) Uso del derivado de tiazol según cualquiera de (1) - (7) mencionados anteriormente o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un agente para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno del estado de ánimo.
- (20) El uso según (19), en donde el trastorno del estado de ánimo es un trastorno depresivo.
- (21) El uso según (19), en donde el trastorno del estado de ánimo es depresión mayor, distimia, un síndrome relacionado con la depresión, un síntoma de depresión debido a un trastorno físico o un síntoma de depresión inducido por fármacos.
- 35 (22) El uso según (19), en donde el trastorno del estado de ánimo es depresión mayor.

Efecto de la invención

La presente invención proporciona un agente para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno del estado de ánimo

seleccionado entre un trastorno depresivo (depresión mayor, distimia, un síndrome relacionado con la depresión), un síntoma de depresión debido a un trastorno físico, y un síntoma de depresión inducido por fármacos, que comprende un derivado de tiazol representado por la fórmula (IC) como se cita en la reivindicación 1 adjunta a esta memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, y similares.

5 Modo para llevar a cabo la invención

En lo que sigue, el compuesto representado por la fórmula (I) se denomina a veces compuesto (I). Los compuestos que tienen otros números de fórmula se denominan también de la misma manera.

La definición de cada grupo en la fórmula (I) es como sigue.

10 Los ejemplos del resto alquilo inferior del alquilo inferior, el alcoxi inferior y el alcanóilo inferior incluyen alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 10 átomos de carbono, y los ejemplos más específicos del mismo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo y similares.

15 Los ejemplos del aralquilo incluyen aralquilo que tiene 7 a 16 átomos de carbono, y los ejemplos más específicos del mismo incluyen bencilo, fenetilo, fenilpropilo, fenilbutilo, fenilpentilo, fenilhexilo, fenilheptilo, feniloctilo, fenilnonilo, fenildecilo, naftilmetilo, naftiletilo, naftilpropilo, naftilbutilo, naftilpentilo, naftilhexilo, antrilmetilo, antriletilo y similares.

Los ejemplos del arilo incluyen arilo que tiene 6 a 14 átomos de carbono, y los ejemplos más específicos del mismo incluyen fenilo, naftilo, azulenilo, antrilo y similares.

20 Los ejemplos del grupo heterocíclico aromático incluyen un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 miembros o 6 miembros que contiene al menos un átomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, un grupo heterocíclico aromático bicíclico o tricíclico condensado en el que están condensados anillos de 3 a 8 miembros, que tienen al menos un átomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y similares. Los ejemplos más específicos del mismo incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, oxazolopirimidinilo, tiazolopirimidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, imidazopiridinilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, furo[2,3-b]piridilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridilo, 7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-b]piridilo, 7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-b]piridilo y similares.

30 Los ejemplos del heterociclil-alquilo aromático incluyen un grupo en el que un grupo heterocíclico aromático está unido a alquileo. El grupo heterocíclico aromático incluye los ejemplos incluidos en el grupo heterocíclico aromático mencionado anteriormente, y los ejemplos del alquileo incluyen alquileo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, y los ejemplos específicos del mismo incluyen metileno, etileno, trimetileno, propileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, octametileno, nonametileno, decametileno y similares. Los ejemplos específicos del heterociclil-alquilo aromático incluyen pirrolilmetilo, pirroliletilo, tiazolilmetilo, piridilmetilo, piridiletilo, pirimidinilmetilo, pirimidiniletilo, indolilmetilo, bencimidazolilmetilo y similares.

35 Los ejemplos del heterociclil-alquilo alifático incluyen un grupo en el que el grupo heterocíclico alifático está unido a alquileo. Los ejemplos del grupo heterocíclico alifático incluyen un grupo heterocíclico alifático monocíclico de 5 miembros o 6 miembros que contiene al menos un átomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, un grupo heterocíclico alifático bicíclico o tricíclico condensado en el que están condensados anillos de 3 a 8 miembros, que tienen al menos un átomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y similares. Los ejemplos más específicos del mismo incluyen aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidino, piperidinilo, azepanilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, pirazolinilo, oxiranilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydro-2H-piranilo, 5,6 dihidro-2H-piranilo, 5,6-dihidro-2H-piridilo, oxazolidinilo, morfolino, morfolinilo, tioxazolidinilo, tiomorfolinilo, 2H-oxazolilo, 2H-tioxazolilo, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, dihidrobenzofuranilo, bencimidazolidinilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrobenzotioxazolilo, benzodioxolinilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, dihidro-2H-cromanilo, dihidro-1H-cromanilo, dihidro-2H-tiocromanilo, dihidro-1H-tiocromanilo, tetrahydroquinoxalinilo, tetrahydroquinazolinilo, dihidrobenzodioxanilo y similares. Los ejemplos de alquileo incluyen alquileo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, y los ejemplos específicos del mismo incluyen metileno, etileno, trimetileno, propileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, octametileno, nonametileno, decametileno y similares. Los ejemplos específicos del heterociclil-alquilo alifático incluyen 5,6-dihidro-2H-piridilmetilo, 5,6-dihidro-2H-piridiletilo, tetrahydro-2H-piranilmetilo, 5,6-dihidro-2H-piranilmetilo, 5,6-dihidro-2H-piraniletilo, morfolinometilo, morfolinoetilo, piperazinilmetilo, oxazolidinilmetilo y similares.

El halógeno significa cada átomo de flúor, cloro, bromo y yodo.

55 El compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la presente memoria es preferiblemente un compuesto que tiene una potente actividad antagonista frente a los receptores de adenosina A_{2A} de entre diferentes subtipos de receptores de adenosina (por ejemplo, los receptores de adenosina A₁, A_{2A}, A_{2B} y A₃).

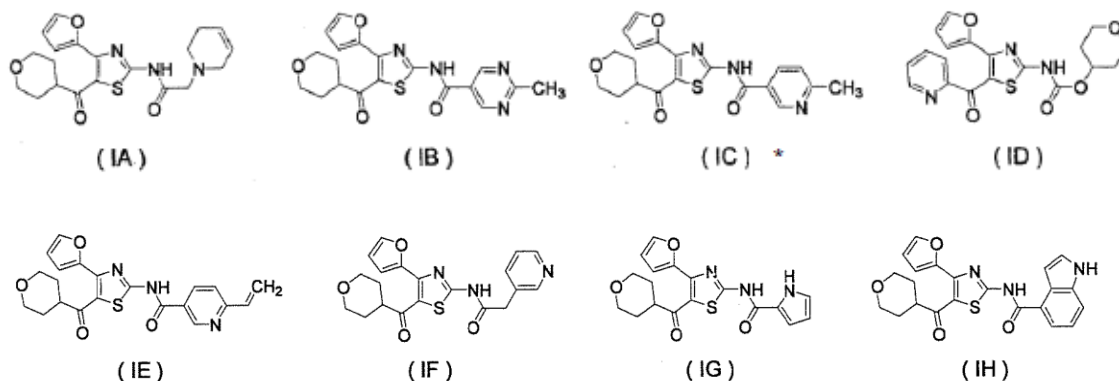
Por consiguiente, el compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto que tiene una fuerte afinidad por los receptores de adenosina A_{2A}. Por ejemplo, el compuesto es preferiblemente uno que tiene una actividad inhibitora de 50 % o más a una concentración de compuesto de ensayo de 3×10^{-8} mol/L, más preferiblemente uno que tiene una actividad inhibitora de 50 % o más a una concentración de compuesto de ensayo de 1×10^{-8} mol/L, aún más preferiblemente uno que tiene una actividad inhibitora de 50 % o más a una concentración de compuesto de ensayo de 3×10^{-9} mol/L, todavía más preferiblemente uno que tiene una actividad inhibitora de 50 % o más a una concentración de compuesto de ensayo de 1×10^{-9} mol/L, en el ensayo de unión del receptor de adenosina A_{2A} que se muestra en el Ejemplo de ensayo 1 que se menciona más adelante. Además, el compuesto es preferiblemente uno que tiene una actividad inhibitora de 30 nmol/L o menos en una constante de inhibición (valor K_i) obtenida por el ensayo, más preferiblemente uno que tiene una actividad inhibitora de 10 nmol/L o menos, aún más preferiblemente uno que tiene una actividad inhibitora de 3 nmol/L o menos, todavía más preferiblemente uno que tiene una actividad inhibitora de 1 nmol/L o menos.

Además, el compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto que tiene afinidad selectiva por los receptores de adenosina A_{2A} de entre varios subtipos de los receptores de adenosina. Por ejemplo, es preferible un compuesto que tiene una afinidad mayor por los receptores de adenosina A_{2A} que por los receptores de adenosina A₁. Específicamente, por ejemplo, el compuesto es preferiblemente un compuesto que tiene 5 veces o más afinidad, más preferiblemente 10 veces o más afinidad, aún más preferiblemente 50 veces o más afinidad, incluso más preferiblemente 100 veces o más afinidad, lo más preferiblemente 500 veces o más afinidad por los receptores de adenosina A_{2A} en comparación con la de los receptores de adenosina A₁ (por ejemplo, comparados en valor K_i).

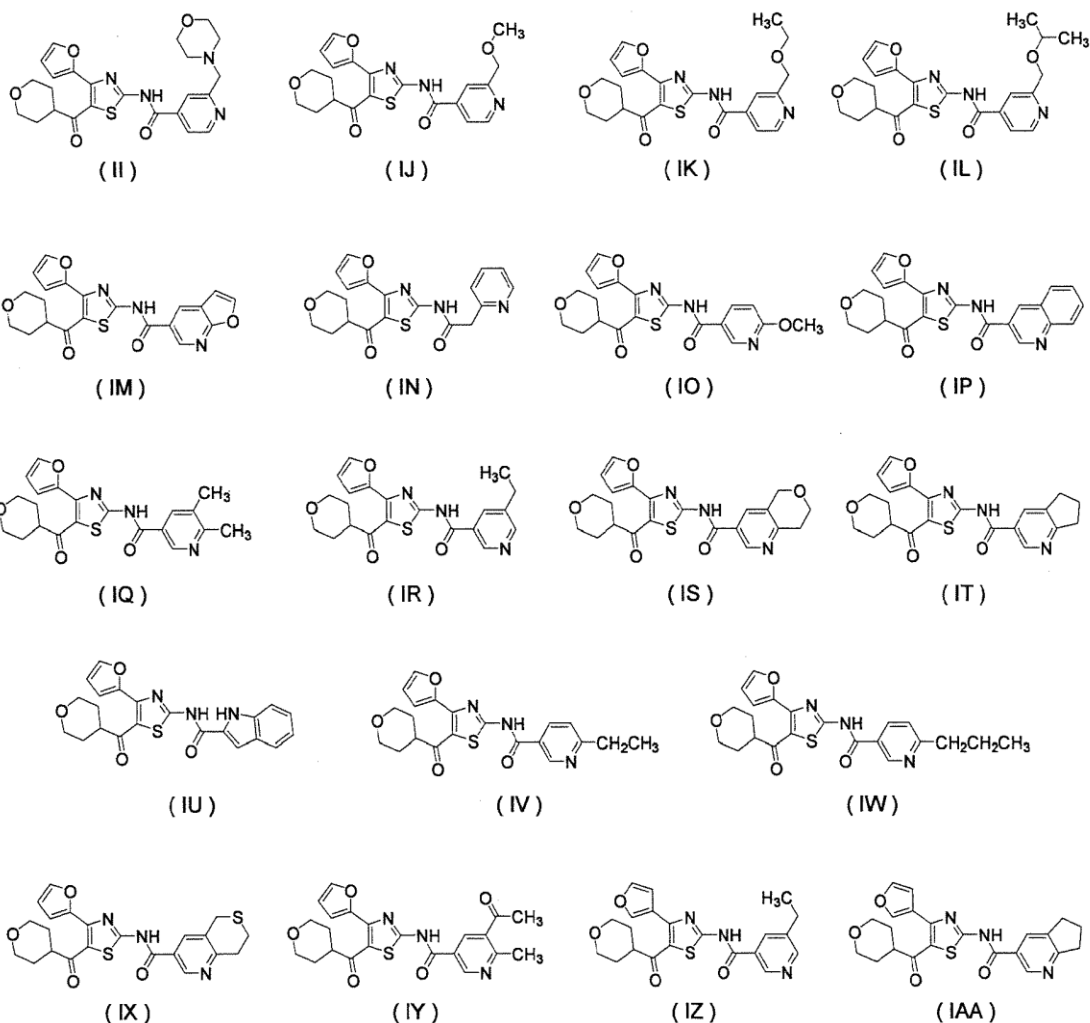
La afinidad se puede determinar según un método convencional, por ejemplo, según el método del Ejemplo de ensayo 1 que se mencionará más adelante, o los métodos descritos en un documento [por ejemplo, Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol., 355 (1), p. 59 (1987); Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 355 (2), p. 204 (1987); Br. J. Pharmacol. 117 (8), p. 1645 (1996) y similares].

Más específicamente, el compuesto (I) descrito en la presente memoria es preferiblemente un compuesto en el que R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆ o morfolino, alcanoilo C₁₋₆, vinilo y alcoxi C₁₋₆; piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆ o morfolino, alcanoilo C₁₋₆, vinilo y alcoxi C₁₋₆; pirimidinilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₆ o morfolino, alcanoilo C₁₋₆, vinilo y alcoxi C₁₋₆; 5,6-dihidro-2H-piridilmetilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆; 2,3,4,5-tetrahidropiraniloxi; pirrolilo; indolilo; oxazolopiridilo; quinolilo; 1H-3,4-dihidropiranopiridinilo; 1H-3,4-dihidrotiopiranopiridinilo; ciclopentapiridilo; o piridilmetilo,

más preferiblemente un compuesto en el que R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro, metilo y metoxi; piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro, metilo y metoxi; pirimidinilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro, metilo y metoxi; 5,6-dihidro-2H-piridilmetilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro, metilo y metoxi; o 2,3,4,5-tetrahidropiraniloxi, aún más preferiblemente un compuesto en el que R¹ es piridilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de cloro, metilo y metoxi; pirimidinilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de cloro, metilo y metoxi; 5,6-dihidro-2H-piridilmetilo; o 2,3,4,5-tetrahidropiraniloxi. Más específicamente, el compuesto (I) es preferiblemente, por ejemplo, los compuestos de las siguientes fórmulas (IA) - (IAA). El compuesto para uso según la presente invención es el compuesto representado por la fórmula (IC).



45



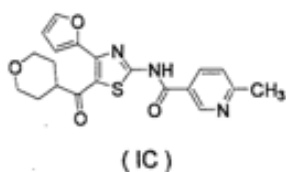
5

*compuesto para uso según la presente invención

Las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto (I) incluyen, por ejemplo, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas, sales de amonio, sales de adición de aminas orgánicas, sales de adición de aminoácidos, y similares. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del compuesto (I) incluyen, por ejemplo, sales de ácidos inorgánicos tales como hidrocloreuro, hidrobromuro, nitrato, sulfato y fosfato; sales de ácidos orgánicos tales como acetato, oxalato, maleato, fumarato, citrato, benzoato, y metano sulfonato, y similares. Los ejemplos de las sales metálicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de metales alcalinos tales como una sal de sodio, y una sal de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como una sal de magnesio, y una sal de calcio; una sal de aluminio; una sal de cinc, y similares. Los ejemplos de las sales de amonio farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, tetrametilamonio, y similares. Los ejemplos de las sales de adición de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de morfolina, piperidina, o similares. Los ejemplos de las sales de adición de aminoácidos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de lisina, glicina, fenilalanina, ácido aspártico, ácido glutámico, o similares.

En particular, la presente invención proporciona los siguientes (1a -4a).

20 (1a) Un derivado de tiazol representado por la fórmula (IC)



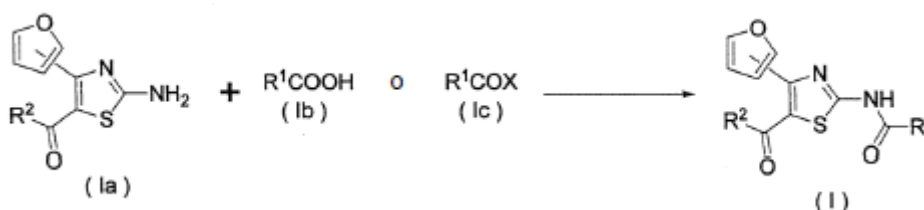
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno del estado de ánimo seleccionado entre depresión mayor, distimia, un síndrome relacionado con la depresión, un síntoma de depresión debido a un trastorno físico, y un síntoma de depresión inducido por fármacos.

5 (2a) El derivado de tiazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según 1a, para uso en el tratamiento y/o la profilaxis de la depresión mayor.

(3a) El uso del derivado de tiazol descrito en 1a o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un agente para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno del estado de ánimo, en donde el trastorno del estado de ánimo es depresión mayor, distimia, un síndrome relacionado con la depresión, un síntoma de depresión debido a un trastorno físico, y un síntoma de depresión inducido por fármacos.

10 (4a) El uso según 3a, en donde el trastorno del estado de ánimo es depresión mayor.

El compuesto (I) se puede producir según un método conocido, por ejemplo, el método descrito en el documento WO 2005/063743 y similares.



15 en donde R¹ y R² son como se han definido antes, y X representa un átomo de cloro, un átomo de bromo o similares.

Específicamente, como se muestra en la fórmula mencionada antes, el compuesto (I) se puede producir, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (Ia) descrito en el documento WO 2005/063743 preferiblemente con 0,5 a 5 equivalentes de compuesto (Ib) en un disolvente tal como metanol, diclorometano, cloroformo, tolueno, acetato de etilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano (THF), N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), piridina, agua, o un disolvente mezcla de los mismos y similares, preferiblemente en presencia de 1 a 5 equivalentes de un agente de condensación tal como 1,3-diciclohexanocarbodiimida (DCC), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) y similares, si es necesario, en presencia de preferiblemente 1 a 5 equivalentes de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) monohidrato, 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y similares, a una temperatura entre -20 °C y el punto de ebullición del disolvente utilizado, durante un tiempo de 5 min a 72 h.

25 Alternativamente, el compuesto (I) se puede producir también, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto (Ia) descrito en el documento WO 2005/063743 preferiblemente con 1 a 10 equivalentes del compuesto (Ic) sin disolvente o en un disolvente tal como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tolueno, acetato de etilo, acetonitrilo, THF, DMF, DMA, piridina y similares, si es necesario, en presencia de preferiblemente 1 a 10 equivalentes de una base tal como carbonato de potasio, trietilamina, 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y similares, a una temperatura entre -20 °C y 150 °C, durante un tiempo de 5 min a 72 h.

El compuesto (I) puede existir como estereoisómeros tales como isómeros geométricos o isómeros ópticos, o tautómeros. Todos los posibles isómeros y una mezcla de los mismos, incluyendo los mencionados anteriormente, se pueden utilizar como el agente de la presente invención para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno del estado de ánimo.

35 Para obtener una sal del compuesto (I), cuando el compuesto (I) se obtiene en la forma de una sal, se puede purificar tal como está. Además, cuando se obtiene el compuesto en una forma libre, el compuesto (I) se puede disolver o suspender en un disolvente adecuado, seguido por la adición de un ácido o una base para formar una sal. Entonces, se puede aislar y purificar la sal resultante.

40 El compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden existir en la forma de un aducto con agua o con diferentes disolventes. Tal aducto se puede utilizar también como el agente de la presente invención para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno del estado de ánimo.

Una acción farmacológica del compuesto representativo (I) se explica ahora específicamente por medio de ejemplos experimentales.

Ejemplo de ensayo 1: Acción de unión del receptor de adenosina

45 (1) Ensayo de unión del receptor de adenosina A_{2A}

El ensayo se puede realizar, por ejemplo, según el método de Varani et al. (British Journal of Pharmacology, 117, p.

1693 (1996)).

5 Específicamente, por ejemplo, los receptores recombinantes humanos de adenosina A_{2A} se expresan en células HEK-293. Se recogen las membranas celulares de las células que expresan el receptor, y se prepara una suspensión de membrana celular. Después de dilución con tampón de hidrocloreto de tris(hidroximetil)-aminometano (Tris HCl), se añaden a la suspensión de membrana celular 2-[*p*-(2-carboxietil)fenetilamino]-5'-(*N*-etilcarboxamido)adenosina marcada con tritio (^3H -CGS21680: 50 mmol/L) y una solución del compuesto de ensayo (solución en dimetilsulfóxido del compuesto de ensayo), para unión a los receptores. Después de la reacción, se somete la mezcla a filtración por succión rápida utilizando papel de filtro de fibra de vidrio, y se mide la radiactividad del papel de filtro de fibra de vidrio. De esta manera, se puede determinar la tasa de inhibición del compuesto de ensayo para la unión del receptor de adenosina A_{2A} humana (unión de ^3H -CGS21680).

10 El ensayo se puede realizar también según el método de Bruns et al. (Molecular Pharmacology, Vol. 29, p. 331, 1986).

15 Específicamente, por ejemplo, se suspende el cuerpo estriado de rata en 50 mL de tampón Tris HCl enfriado en hielo (50 mmol/L, pH 7,7) utilizando un homogeneizador Polytron y se centrifuga la suspensión. El precipitado resultante se resuspende añadiendo tampón Tris HCl (50 mmol/L), seguido por centrifugación de la misma manera. El precipitado final resultante se suspende en tampón Tris HCl (50 mmol/L) [que contiene cloruro de magnesio (10 mmol/L), y adenosina desaminasa (0,02 unidades/mg de tejido)] para preparar la suspensión a la concentración tisular de 5 mg (peso húmedo)/mL. Se añaden CGS-21680 marcada con tritio (concentración final de 6,0 mmol/L), y la solución del compuesto de ensayo (solución en dimetilsulfóxido del compuesto de ensayo diluida con tampón Tris HCl). La mezcla se deja en reposo a 25 °C durante 120 minutos, seguido de filtración por succión rápida utilizando papel de filtro de fibra de vidrio, y después se lava inmediatamente con tampón Tris HCl enfriado con hielo (50 mmol/L). El papel de filtro de fibra de vidrio se coloca entonces en un vial, y se añade Microscinti (PKI). Después, se mide la radiactividad con un TopCount (PerkinElmer), de modo que se puede determinar la tasa de inhibición para la unión del receptor de adenosina A_{2A} de rata (unión de ^3H -CGS21680) del compuesto de ensayo.

25 La tasa de inhibición se puede calcular por la siguiente ecuación.

[Ecuación 1]

$$\text{tasa de inhibición (\%)} = \left[\frac{\text{cantidad de unión en presencia de fármaco} - \text{cantidad de unión no específica}}{\text{cantidad total de unión} - \text{cantidad de unión no específica}} \right] \times 100$$

30 En la ecuación, la cantidad total de unión se refiere a la radiactividad unida de ^3H -CGS21680 en ausencia del compuesto de ensayo. La cantidad de unión no específica se refiere a la radiactividad unida de ^3H -CGS21680 en presencia de 50 $\mu\text{mol/L}$ de 5'-*N*-etilcarboxamidaadenosina (NECA) o 100 $\mu\text{mol/L}$ de ciclopentiladenosina (CPA). La cantidad de unión en presencia de fármaco se refiere a la radiactividad unida de ^3H -CGS21680 en presencia del compuesto de ensayo.

35 En el ensayo anterior, la tasa de inhibición para los receptores de adenosina A_{2A} a diferentes concentraciones del compuesto de ensayo o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la concentración de compuesto de ensayo a la que el compuesto de ensayo inhibe la unión en un 50 % (IC_{50}) se puede calcular ajustando apropiadamente la concentración del compuesto de ensayo.

La constante de inhibición (valor K_i) del compuesto de ensayo para la unión del receptor de adenosina A_{2A} se puede calcular según la siguiente ecuación.

[Ecuación 2]

40 $K_i = \text{IC}_{50} / (1 + L/K_d)$

En la ecuación, L indica la concentración de la ^3H -CGS21680 utilizada en el ensayo, y K_d es la constante de disociación de la ^3H -CGS21680 utilizada en el ensayo.

En lugar de ^3H -CGS21680, se puede utilizar ^3H -5-amino-7-(2-feniletíl)-2-(2-furil)pirazolo[4,3-*e*]-1,2,4-triazolo[1,5-*c*]pirimidina (^3H -SCH58261) y similares.

45 (2) Ensayo de unión del receptor de adenosina A_1

La constante de inhibición (valor K_i) del compuesto de ensayo para los receptores de la adenosina A_1 se puede calcular de la misma manera que en (1), utilizando los siguientes materiales.

50 Específicamente, por ejemplo, se utilizan membranas de células CHO humanas que expresan el receptor A_1 , y, como compuesto marcado, se utiliza, por ejemplo, 1,3-dipropil-8-ciclopentilxantina marcada con tritio (^3H -DPCPX). La cantidad de unión no específica se puede determinar midiendo la radiactividad unida de ^3H -DPCPX en presencia, por ejemplo, de 100 $\mu\text{mol/L}$ de (-)- N^6 -2-fenilisopropil-adenosina (R(-)-PIA). La afinidad del compuesto de ensayo por los receptores de la adenosina humana A_1 se puede confirmar de esta manera.

Alternativamente, por ejemplo, se utiliza membrana celular de rata que expresa el receptor A₁ (PerkinElmer), y como compuesto marcado, se utiliza, por ejemplo, N⁶-ciclohexiladenosina marcada con tritio (³H-CHA). Para la medida de la cantidad de unión no específica, se mide la radiactividad unida de ³H-CHA en presencia de, por ejemplo, 10 μmol/L de DPCPX, y se puede confirmar la afinidad del compuesto de ensayo por los receptores de la adenosina A₁ de rata.

5 Por los ensayos anteriores (1) y (2), se pueden confirmar las afinidades selectivas del derivado de tiazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, utilizado en la presente invención, por los receptores de adenosina A_{2A}.

(3) Afinidad del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por los receptores de adenosina

10 Algunos de los ejemplos de las afinidades del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por los receptores de la adenosina A₁ y los receptores de la adenosina A_{2A} se presentan a continuación. Se debe tener en cuenta que los resultados de ensayo que siguen son los medidos por MDS Pharma Services Inc. según los métodos anteriores.

[Tabla 1] La afinidad por el receptor de adenosina

Compuesto N ^o	Tasa de inhibición* para la unión del receptor de adenosina A _{2A} humano (unión de ³ H-CGS21680)	Tasa de inhibición* para la unión del receptor de adenosina A ₁ humano (unión de ³ H-DPCPX)
(IA)	92 %	14 %
(IB)	98 %	4 %
(IC)**	88 %	29 %
(ID)	100 %	28 %

*tasa de inhibición para el compuesto a 100 nmol/L

15 ** compuesto para uso en la presente invención

El ensayo mencionado antes ha confirmado que el compuesto (I) muestra afinidad selectiva por los receptores de la adenosina A_{2A}.

Ejemplo de ensayo 2. Actividad de unión del receptor de adenosina (2)

20 De la misma manera que en el Ejemplo de ensayo 1 mencionado antes, se confirmó la afinidad del compuesto (IE) - (IAA) por los receptores de adenosina (los resultados del ensayo fueron los medidos por Ricerca Biosciences, LLC según los métodos anteriores).

[Tabla 2] La afinidad por el receptor de adenosina

Compuesto N ^o	Tasa de inhibición * para la unión del receptor de adenosina A _{2A} humano (unión de ³ H-CGS21680)	Tasa de inhibición * para la unión del receptor de adenosina A ₁ humano (unión de ³ H-DPCPX)	Compuesto N ^o	Tasa de inhibición * para la unión del receptor de adenosina A _{2A} humano (unión de ³ H-CGS21680)	Tasa de inhibición * para la unión del receptor de adenosina A ₁ humano (unión de ³ H-DPCPX)
(IE)	93 %	33 %	(IF)	107 %	50 %
(IG)	102 %	91 %	(IH)	98 %	67 %
(II)	85 %	19 %	(IJ)	93 %	21 %
(IK)	92 %	24 %	(IL)	85 %	20 %
(IM)	98 %	47 %	(IN)	93 %	21 %
(IO)	97 %	56 %	(IP)	98 %	18 %
(IQ)	100 %	18 %	(IR)	107 %	30 %
(IS)	90 %	10 %	(IT)	91 %	37 %
(IU)	110 %	36 %	(IV)	98 %	23 %

(IW)	98 %	23 %	(IX)	101 %	18 %
(IY)	97 %	8 %	(IZ)	102 %	21 %
(IAA)	98 %	9 %			

* Tasa de inhibición para el compuesto a 100 nmol/L

De los ensayos anteriores, se ha confirmado que el compuesto (I) muestra afinidad selectiva por los receptores de la adenosina A_{2A}.

Ejemplo de ensayo 3: Efecto del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo sobre el método de natación forzada

5 La prueba de natación forzada en ratas y ratones es ampliamente utilizada como sistema de ensayo que evalúa las actividades antidepresivas (Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 229, p.327 (1977)). La prueba de natación forzada es un medio para evaluar el estado depresivo que utiliza el periodo de tiempo durante el cual el animal cesa su comportamiento de escape debido a una sensación de indefensión (tiempo de inmovilidad) como un índice del mismo mediante la colocación de un ratón o una rata en agua en un cilindro del que no puede escapar. Puesto que el tiempo de inmovilidad se acorta por los antidepresivos existentes, esto se conoce como un modelo animal de depresión.

Evaluación utilizando ratones

15 Se utilizaron en este estudio ratones machos de la cepa ddY (20 a 29 g; Japan SLC, Inc.). Se llenó un baño de agua acrílico transparente de 10 cm de diámetro y 25 cm de altura, con agua a 23 °C ± 1 °C hasta una profundidad de 10 cm. Se colocó cada ratón lentamente en el baño de agua. A los 2 minutos después de la colocación en el baño, se midió el tiempo de inmovilidad (periodo durante el cual no se observó ningún comportamiento de escape) durante 4 minutos.

Evaluación utilizando ratas

20 Se utilizaron en este estudio ratas machos de la cepa SD (200 a 270 g; Charles River Japan Inc.). Se llenó un baño de agua acrílico transparente de 18 cm de diámetro y 40 cm de altura con agua a 25 °C ± 1 °C hasta una profundidad de 19 cm. Se colocó cada rata lentamente en el baño de agua, se dejó en reposo durante 15 minutos, después se retiró del baño y se secó con un trozo de toalla de papel. Los animales se secaron después bajo una lámpara de mesa durante 15 minutos y se devolvieron a las jaulas respectivas (inducción de la condición patológica). Al día siguiente, las ratas se colocaron lentamente en el mismo baño de agua. Inmediatamente, se midió el tiempo de inmovilidad durante 5 minutos.

Resultados

Evaluación utilizando ratones

30 Se utilizó para la prueba el compuesto de ensayo en suspensión en agua destilada para inyección (fabricada por Otsuka Pharmaceutical Co.,) que contenía 0,5 % p/v de MC (metilcelulosa). La suspensión que contiene el compuesto de ensayo se administró por vía oral 1 hora antes de la prueba (0,1 mL por 10 g de peso corporal de ratón) (grupo de dosis del compuesto de ensayo). Para un grupo de control de vehículo, se administró por vía oral una solución que no contiene el compuesto de ensayo [agua destilada para inyección (fabricada por Otsuka Pharmaceutical Co.,) que contiene 0,5 % p/v de MC] 1 hora antes de la prueba (0,1 mL por 10 g de peso corporal de ratón).

35 La actividad antidepresiva del compuesto de ensayo se evaluó con el tiempo de inmovilidad para el grupo de control del vehículo y el tiempo de inmovilidad para el grupo de dosis del compuesto de ensayo como índices. Se realizó un cálculo de la diferencia significativa entre los grupos de dosificación por el test de Steel y después se realizó el test de Kruskal-Wallis entre el grupo de control del vehículo y el grupo de dosis del compuesto de ensayo utilizando el software de análisis estadístico SAS. La Tabla 3 muestra los tiempos de inmovilidad para el grupo de dosis del compuesto (IC) a 0,1 mg/kg y para el grupo de control con vehículo.

[Tabla 3]

Tabla 3: Efecto del compuesto (IC) sobre el tiempo de inmovilidad en la prueba de natación forzada en ratones

Tratamiento	Tiempo de inmovilidad (segundos)	Número de animales
vehículo	179,0 ± 15,2	10
compuesto (IC) 0,1 mg/kg	53,1 ± 11,0	10

Evaluación utilizando ratas

5 Se utilizó para la prueba el compuesto de ensayo en suspensión en agua destilada para inyección (fabricada por Otsuka Pharmaceutical Co.) que contenía 0,5 % p/v de MC (metilcelulosa). La suspensión que contiene el compuesto de ensayo se administró por vía oral 1 hora antes de la prueba (0,5 mL por 100 g de peso corporal de rata) (grupo de dosis del compuesto de ensayo). Para un grupo de control con vehículo, se administró por vía oral una solución que no contiene el compuesto de ensayo [agua destilada para inyección (fabricada por Otsuka Pharmaceutical Co.) que contiene 0,5 % p/v de MC] 1 hora antes de la prueba (0,5 mL por 100 g de peso corporal de rata).

10 La acción antidepresiva del compuesto de ensayo se evaluó con el tiempo de inmovilidad para el grupo de control del vehículo y el tiempo de inmovilidad para grupo de dosis del compuesto de ensayo como índices. Se realizó un cálculo de la diferencia significativa entre los grupos de dosificación por el test de Steel y después se realizó el test de Kruskal-Wallis entre el grupo de control del vehículo y el grupo de dosis del compuesto de ensayo utilizando el software de análisis estadístico SAS. La Tabla 4 muestra los tiempos de inmovilidad para el grupo de dosis del compuesto (IC) a 0,1 mg/kg y para el grupo de control con vehículo.

[Tabla 4]

Tabla 4: Efecto del compuesto (IC) sobre el tiempo de inmovilidad en la prueba de natación forzada en ratas

Tratamiento	Tiempo de inmovilidad (segundos)	Número de animales
vehículo	204,0 ± 21,0	10
compuesto (IC) 0,1 mg/kg	81,5 ± 15,1	10

20 En el grupo de dosis del compuesto (IC), el tiempo de inmovilidad se acortó en comparación con el del grupo de control del vehículo, tanto en el ratón como en la rata. A la vista de lo anterior, se consideró que el compuesto (I) que tiene una afinidad selectiva por los receptores de adenosina A_{2A}, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es útil en el tratamiento y/o prevención de los trastornos depresivos.

Ejemplo de ensayo 4: Efecto del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo sobre el modelo de indefensión aprendida de depresión en ratas

25 Este ensayo es un modelo animal de depresión basado en la hipótesis de que el fenómeno en el que una rata no presenta una reacción de escape, a pesar de estar bajo condiciones evitables en el mismo aparato, cuando se le ha dado un estímulo nociceptivo (descarga eléctrica y similares) en una situación sin posibilidad de escape (un estado carente de voluntad en el animal resultante de la indefensión aprendida en hacer frente a la situación) se asocia con la lasitud y la falta de voluntad observadas en los trastornos depresivos humanos (Drug Dev. Res., 29, p.48 (1993)).
30 Por los efectos de los antidepresivos existentes y similares sobre este sistema, este ensayo se considera un modelo animal de nivel superior en los roedores.

35 Se utilizaron en este estudio ratas machos SD (190 a 260 g; Charles River Japan Inc.). El Día 1 del experimento, se colocó una tabla de separación en el centro de la caja de lanzadera para crear dos compartimentos de modo que los animales no pudieran moverse de un compartimento a otro (220 x 200 x 260 mm). En cada compartimento, se colocó una rata. Los animales fueron retenidos en la caja de lanzadera durante 50 minutos y fueron expuestos a descargas eléctricas (IES) dadas a través de rejillas de acero inoxidable en el suelo con la luz encendida. Las IES se realizaron a una intensidad de 2,5 mA de corriente eléctrica y se controlaron por ordenador y por aplicación durante un tiempo aleatorio (10 a 90 segundos) y encendido-apagado y conexión-desconexión aleatorios de modo que los animales recibieron IES durante 25 minutos en total durante el ensayo de 50 minutos. Los animales no expuestos a
40 ninguna descarga eléctrica también fueron sometidos a los mismos procedimientos utilizando 0 mA de corriente eléctrica.

45 El Día 2 del experimento, se retiró la tabla de separación en el centro de la caja de lanzadera y se sustituyó por una valla de 2 cm de altura para crear dos compartimentos de modo que los animales pudieran pasar de un compartimento a otro. Se llevaron a cabo secuencialmente dos sesiones de FR1 y FR2. Se evaluó el comportamiento del animal según los siguientes procedimientos.

50 FR1: Se activó un timbre durante 10 segundos. Durante los últimos 5 segundos, se aplicaron estímulos eléctricos (0,5 mA) a una rata a través de la rejilla del suelo en el compartimento donde se quedó el animal. Si la rata evitaba los estímulos o se movía al otro compartimento para escapar de los estímulos, mientras sonaba el timbre (movimientos entre-salas), se le daba al animal un intervalo de 10 segundos después del comportamiento de escape (intervalo de tiempo). Si la rata no se movía al otro compartimento, se le daba al animal un intervalo de 10 segundos

después del final del timbre (es decir, estímulos eléctricos). Este procedimiento contaba como un ensayo, y se repitió de modo continuo 15 veces.

5 FR2: Se aplicaron estímulos eléctricos (0,5 mA) durante 10 segundos a una rata a través de la rejilla del suelo en el compartimento donde se quedó el animal. Si la rata se movía al otro compartimento para escapar de los estímulos, se le daba al animal un intervalo de 0,5 segundos después del comportamiento de escape. Si la rata no se movía al otro compartimento, se le daba al animal un intervalo de 0,5 segundos después del final de la estimulación eléctrica. Después del intervalo de 0,5 segundos, se aplicaron adicionalmente estímulos eléctricos (0,5 mA) durante 10 segundos al animal a través de la rejilla del suelo en el compartimento donde se quedó el animal. Si la rata se movía al otro compartimento para escapar de los estímulos, se le daba al animal un intervalo de 15 segundos después del comportamiento de escape. Si la rata no se movía al otro compartimento, se le daba al animal un intervalo de 15 segundos después del final de la estimulación eléctrica. Este procedimiento contaba como un ensayo, y se repitió de modo continuo 15 veces.

15 El éxito del escape se definió cuando dos latencias de escape en un ensayo en FR2 fueron ambas inferiores a 10 segundos. La tasa de escape (% de respuesta de escape) se calculó por la siguiente ecuación para evaluar la respuesta de escape.

[Ecuación 3]

$$\text{Tasa de escape (\%)} = 100 \times \frac{\text{número de ensayos de escape satisfactorios}}{\text{número total de ensayos en FR2}}$$

(número total de ensayos en FR2 = 15)

20 También, la tasa de movimiento entre ensayos (% de respuesta entre ensayos) se calculó por la siguiente ecuación a partir de la frecuencia total de movimientos entre-salas durante el intervalo de tiempo en FR1 y se utilizó como una medida de la actividad psicoestimulante.

[Ecuación 4]

$$\text{Tasa de movimiento entre ensayos (\%)} = 100 \times \frac{\text{número de movimientos entre salas}}{\text{número total de ensayos en FR1}}$$

(número total de ensayos en FR1 = 15)

25 Se utilizó para la prueba el compuesto de ensayo en suspensión en agua destilada para inyección (fabricada por Otsuka Pharmaceutical Co.) que contenía 0,5 % p/v de MC. La suspensión que contiene el compuesto de ensayo se administró por vía oral 1 hora antes de la sesión FR1 (0,5 mL por 100 g de peso corporal de rata) (grupo de dosis del compuesto de ensayo). Para un grupo de control con vehículo, se administró por vía oral una solución [agua destilada para inyección (fabricada por Otsuka Pharmaceutical Co.) que contenía 0,5 % p/v de MC] que no contiene el compuesto de ensayo, 1 hora antes de la prueba (0,5 mL por 100 g de peso corporal de rata).

Resultados

La administración del compuesto (IC) dio como resultado una significativa acción de mejora sobre las reducciones de la tasa de escape por carga IES en la sesión FR2 (se presentó una tasa de escape de $88,7 \pm 6,7$ % a una dosis de 0,3 mg/kg).

35 A la vista de lo anterior, se ha considerado que el compuesto (IC) que tiene una afinidad selectiva por los receptores de adenosina A_{2A} , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es útil en el tratamiento y/o prevención de los trastornos depresivos. En particular, puesto que fue evidente un efecto en el tratamiento con una dosis única en el ensayo descrito antes, se ha considerado que el compuesto (IC) (el compuesto para uso según la presente invención) exhibe su efecto rápidamente después de la administración.

40 Aunque el compuesto (IC) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede administrar solo tal como es, normalmente se proporciona preferiblemente en la forma de diferentes preparaciones farmacéuticas. Tales preparaciones farmacéuticas se pueden utilizar para animales y para seres humanos.

45 La preparación farmacéutica según la presente invención puede contener, como ingrediente activo, el compuesto (IC) (el compuesto para uso según la presente invención) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ya sea solo o como una mezcla con cualquier otro ingrediente activo terapéutico. Además, estas preparaciones farmacéuticas se preparan mezclando el ingrediente activo con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, diluyentes, disolventes, excipientes, o similares), y sometiendo después la mezcla a cualquier método bien conocido en el campo de la técnica farmacéutica.

50 En cuanto a la vía de administración, es preferible seleccionar la vía de administración más eficaz para el tratamiento. Ejemplos de la vía de administración incluyen administración oral, y administración parenteral, por

ejemplo, tal como administración intravenosa o transdérmica y similares.

Los ejemplos de las formas farmacéuticas incluyen comprimidos, inyectables, preparaciones externas, y similares.

5 Las formas farmacéuticas adecuadas para la administración oral, por ejemplo, comprimidos, se pueden preparar utilizando excipientes tales como lactosa, disgregantes tales como almidón, lubricantes tales como estearato de magnesio, o aglutinantes tales como hidroxipropilcelulosa, o similares.

Las formas farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral, por ejemplo, inyectables, se pueden preparar utilizando diluyentes o disolventes tales como una solución salina, una solución de glucosa, o una mezcla de solución de salmuera y glucosa, o similares.

10 Una forma farmacéutica adecuada para preparación externa no está particularmente limitada y, por ejemplo, se pueden incluir pomadas, cremas, linimentos, lociones, cataplasmas, escayolas, apósitos y similares. Por ejemplo, las pomadas, cremas y similares, se pueden producir, por ejemplo, disolviendo o mezclando-dispersando el ingrediente activo en una base tal como vaselina blanca y similares.

15 La dosis y la frecuencia de administración del compuesto (IC) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo varía dependiendo de la forma de administración, de la edad y el peso corporal de los pacientes, de las propiedades o gravedad de los síntomas a tratar y similares. Para la administración oral en general, se administran a un adulto 0,001 - 1000 mg, preferiblemente 0,05 - 100 mg, en una a varias porciones al día. Para la administración parenteral tal como administración intravenosa y similares, se administra generalmente a un adulto 0,001 - 1000 mg, preferiblemente 0,01 - 100 mg, en una a varias porciones al día. Para la administración transdérmica, se aplica generalmente una preparación externa que contiene 0,001 - 10 % de compuesto (IC) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una vez a varias veces al día. Sin embargo, estas dosis y frecuencias de administración varían dependiendo de las diferentes condiciones mencionadas antes.

20 Una combinación de compuesto (IC) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más de otros componentes farmacéuticos, se puede utilizar también como el agente de la presente invención para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno del estado de ánimo.

25 Los ejemplos de otros componentes farmacéuticos a utilizar en combinación, incluyen antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos tales como hidrocloreuro de amitriptilina, hidrocloreuro de imipramina, hidrocloreuro de clomipramina, amoxapina, hidrocloreuro de mianserina, hidrocloreuro de maprotilina y similares; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), tales como paroxetina, fluvoxamina, fluoxetina y similares; inhibidores de la absorción de serotonina-noradrenalina (SNRI), tales como milnacipran, duloxetina, venlafaxina y similares; escitalopram o su oxalato; sulpirida; hidrocloreuro de trazodona y similares.

30 Cuando el compuesto (IC) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa en combinación con el otro componente farmacéutico anteriormente mencionado, el compuesto (IC) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el otro componente farmacéutico se pueden administrar como una preparación única o como una combinación de preparaciones plurales a los pacientes que lo necesiten, siempre que estos componentes se puedan formular como preparaciones, y se prefiere una combinación de dos o más preparaciones. Además, cuando el compuesto (IC) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y otro componente farmacéutico se utilizan o se administran como una combinación de preparaciones plurales, estas preparaciones se pueden usar o administrar simultáneamente o por separado en un intervalo.

35 Cuando el compuesto (IC) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y otro componente farmacéutico se administran como una combinación de preparaciones plurales, por ejemplo, un primer componente (a) que contiene el compuesto (IC) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un segundo componente (b) que contiene otro componente o componentes farmacéuticos, se formulan por separado, y se preparan en un kit. Utilizando el kit, cada componente se puede administrar al mismo sujeto por la misma vía o por diferentes vías simultáneamente o por separado en un intervalo.

40 Como el kit, por ejemplo, un kit que comprende el contenido y dos o más recipientes (por ejemplo, viales, bolsas, etc.) cuyo material, forma, etc., no están particularmente limitados, siempre que los recipientes no causen la degeneración de los componentes que forman el contenido debido a la temperatura externa o a la luz ni causen la elución de componentes químicos procedentes de los recipientes durante el almacenamiento, y que tengan una forma que permita la administración de los componentes primero y segundo anteriores que forman el contenido, a través de vías separadas (por ejemplo, tubos, etc.) o se utiliza la misma vía. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen kits de comprimidos, kits de inyección, y similares.

45 El texto que sigue describe más específicamente la presente invención por medio de ejemplos. Cabe señalar, sin embargo, que el alcance de la presente invención no está limitado por los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

55 Los comprimidos que tienen las siguientes formulaciones se preparan de acuerdo con la manera convencional. Se

5 mezclan el compuesto (IA) (no incluido en la presente invención) (40 g), lactosa (286,8 g), y almidón de patata (60 g), y después se añade a la mezcla una solución acuosa al 10 % de hidroxipropilcelulosa (120 g). La mezcla resultante se amasa según la manera convencional, se granula y se seca para formar gránulos para comprimir. Después de añadir a esto 1,2 g de estearato de magnesio seguido por mezclado, se comprime la mezcla en una máquina de comprimir que tiene un punzón de 8 mm de diámetro (Modelo RT-15; Kikusui) para obtener comprimidos (que contienen 20 mg de ingrediente activo por comprimido).

[Tabla 5]

Formulación

compuesto (IA) *	20 mg
lactosa	143,4 mg
almidón de patata	30 mg
hidroxipropilcelulosa	6 mg
estearato de magnesio	0,6 mg
	<hr/>
	200 mg

Ejemplo 2

Se preparan comprimidos que tienen la siguiente formulación de la misma manera que en el Ejemplo 1.

10 [Tabla 6]

Formulación

compuesto (IB) *	20 mg
lactosa	143,4 mg
almidón de patata	30 mg
hidroxipropilcelulosa	6 mg
estearato de magnesio	0,6 mg
	<hr/>
	200 mg

*(no incluido en la presente invención)

Ejemplo 3

Se preparan comprimidos que tienen la siguiente formulación de la misma manera que en el Ejemplo 1.

[Tabla 7]

Formulación

compuesto (IC)	20 mg
lactosa	143,4 mg
almidón de patata	30 mg
hidroxipropilcelulosa	6 mg
estearato de magnesio	0,6 mg
	<hr/>
	200 mg

Ejemplo 4

5 Los inyectables que tienen la siguiente formulación se preparan según la manera convencional. Se añade el compuesto (IA)* (1 g) a agua destilada para inyección, seguido de mezclado. Después de ajustar el pH de la mezcla a 7 añadiendo a la misma ácido clorhídrico y una solución acuosa de hidróxido de sodio, se ajusta el volumen total a 1000 mL con agua destilada para inyección. La mezcla resultante se carga asépticamente en viales de vidrio en porciones de 2 mL para obtener inyectables (que contienen 2 mg de ingrediente activo por vial).

[Tabla 8]

Formulación

compuesto (IA)*	2 mg
ácido clorhídrico	Cantidad apropiada
solución acuosa de hidróxido de sodio	Cantidad apropiada
agua destilada para inyección	Cantidad apropiada
<hr/>	
	2,00 mL

*(no incluido en la presente invención)

Ejemplo 5

10 De la misma manera que en el Ejemplo 4, se prepara un inyectable que tiene la siguiente composición.

[Tabla 9]

Formulación

compuesto (IB)*	2 mg
ácido clorhídrico	Cantidad apropiada
solución de hidróxido de sodio acuoso	Cantidad apropiada
agua destilada para inyección	Cantidad apropiada
<hr/>	
	2,00 mL

*(no incluido en la presente invención)

Ejemplo 6

De la misma manera que en el ejemplo 4, se prepara un inyectable que tiene la siguiente composición.

15 [Tabla 10]

Formulación

compuesto (IC)	2 mg
ácido clorhídrico	Cantidad apropiada
solución de hidróxido de sodio acuoso	Cantidad apropiada
agua destilada para inyección	Cantidad apropiada
<hr/>	
	2,00 mL

Como se ha indicado antes, el compuesto (IC) es el compuesto para uso según la presente invención.

Ejemplo de referencia 1

Los compuestos (IA) - (ID) se obtuvieron según el método descrito en el documento WO2005/063743.

Ejemplo de referencia 2

5 N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]-6-vinil-piridina-3-carboxamida (compuesto (IE))

Etapa 1: Se disolvió 6-cloronicotinato de metilo (1,51 g, 8,79 mmol) en DMF (35 mL), se añadieron viniltributilestaño (3,32 mL, 11,4 mmol), diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio (206 mg, 0,262 mmol) y cloruro de litio (554 mg, 13,1 mmol) y se agitó la mezcla a 100 °C durante 2 h. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente, y se añadió a la misma una solución acuosa de fluoruro de potasio. Se filtró la mezcla a través de Celita y el residuo se lavó con acetato de etilo. Se añadió al filtrado obtenido una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 70:30) para dar 6-vinilnicotinato de metilo (1,22 g, 85 %) como un aceite transparente incoloro.

10 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 3,95 (s, 3H), 5,63 (dd, J = 1,1, 10,8 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 1,1, 17,4 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 10,8, 17,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 2,1, 8,2 Hz, 1H), 9,15 - 9,18 (m, 1H).

Etapa 2: Se disolvió el 6-vinilnicotinato de metilo (491 mg, 2,97 mmol) obtenido anteriormente en una solución acuosa de metanol al 50 % (8 mL). Se añadió a la misma hidróxido de litio monohidrato (276 mg, 6,57 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se enfrió la mezcla a 0 °C, después se añadió ácido clorhídrico a 3 mol/L (3 mL), y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar ácido 6-vinilnicotínico (309 mg, 70 %) como un sólido blanco.

15 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 5,61 (dd, J = 1,5, 10,8 Hz, 1H), 6,37 (dd, J = 1,5, 17,4 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 10,8, 17,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 2,2, 8,2 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 13,35 (brs, 1H).

Etapa 3: Se disolvió 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il=tetrahidropiran-4-il=cetona (301 mg, 1,08 mmol) descrita en el documento WO2005/063743, en DMF (1,5 mL), se añadieron a la misma hidrocloreuro de EDC (412 mg, 2,15 mmol), DMAP (66 mg, 0,54 mmol) y ácido 6-vinilnicotínico (306 mg, 1,65 mmol), y se agitó la mezcla a 50 °C durante 5 h. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadieron a la misma agua y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 50:50), y se recristalizó en etanol-agua para dar el compuesto (IE) (1,22 g, 85 %) como cristales blancos.

25 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,80-2,01 (m, 4H), 3,11-3,25 (m, 1H), 3,51 (ddd, J = 3,1, 11,4, 11,4 Hz, 2H), 4,02-4,11 (m, 2H), 5,71 (dd, J = 0,8, 10,7 Hz, 1H), 6,43 (dd, J = 0,8, 17,5 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 1,7, 3,8 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 10,7, 17,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 0,5, 1,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 2,4, 8,2 Hz, 1H), 9,13 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,84 (brs, 1H). ESIMS m/z: [M + H]⁺ 410.

Ejemplo de referencia 3

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]-2-(piridin-3-il)acetamida (compuesto (IF))

La 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il=tetrahidropiran-4-il=cetona (105 mg, 0,377 mmol) descrita en el documento WO2005/06374 se disolvió en DMF (2,0 mL), se añadieron a la misma hidrocloreuro de EDC (421 mg, 2,20 mmol), monohidrato de HOBt (340 mg, 2,21 mmol) e hidrocloreuro de ácido 3-piridilacético (350 mg, 2,14 mmol), y se agitó la mezcla a 80 °C durante la noche. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente, y se añadieron a la misma agua y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. El sólido precipitado se recogió por filtración, y se secó a presión reducida. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 50:50), y se recristalizó en etanol-agua para dar el compuesto (IF) (112 mg, 75 %) como cristales blancos.

40 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,80-2,01 (m, 4H), 3,05-3,16 (m, 1H), 3,45 (ddd, J = 2,8, 11,4, 11,4 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,97-4,06 (m, 2H), 6,54 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,52-7,54 (m, 1H), 7,62-7,68 (m, 2H), 8,55-8,64 (m, 2H), 9,21 (s, 1H). APCIMS m/z: [M + H]⁺ 398.

Ejemplo de referencia 4

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]-1H-pirrol-2-carboxamida (compuesto (IG))

50 De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 3, se obtuvo el compuesto (IG) (86,0 mg, 65 %) como cristales de color marrón pálido a partir de 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il=tetrahidropiran-4-il=cetona (100 mg, 0,360 mmol) descrita en el documento WO2005/063743 y ácido pirrol-2-carboxílico (240 mg, 2,18 mmol).

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,80-2,01 (m, 4H), 3,08-3,24 (m, 1H), 3,47 (ddd, J = 2,7, 11,5, 11,5 Hz, 2H), 4,00-4,09 (m, 2H), 6,34-6,36 (m, 1H), 6,56 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 6,86-6,88 (m, 1H), 7,06-7,10 (m, 1H), 7,55-7,57 (m, 1H), 7,71 (dd, J = 0,7, 3,7 Hz, 1H), 9,49 (brs, 1H), 9,65 (brs, 1H). APCIMS m/z: [M + H]⁺ 372.

Ejemplo de referencia 5

5 N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]-1H-indol-4-carboxamida (compuesto (IH))

De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 3, se obtuvo el compuesto (IH) (97,6 mg, 63 %) en forma de cristales de color blanco lechoso a partir de 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il=tetrahidropiran-4-il=cetona (102 mg, 0,367 mmol) descrita en el documento WO2005/063743 y ácido indol-4-carboxílico (331 mg, 2,05 mmol).

10 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,80-2,01 (m, 4H), 3,17-3,28 (m, 1H), 3,50 (ddd, J = 3,0, 11,2, 11,2 Hz, 2H), 4,02-4,11 (m, 2H), 6,58 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,23-7,36 (m, 2H), 7,43-7,48 (m, 1H), 7,58-7,60 (m, 1H), 7,67 (dd, J = 4,2, 7,7 Hz, 2H), 7,76 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 8,46 (brs, 1H), 9,70 (brs, 1H). APCIMS m/z: [M + H]⁺ 422.

Ejemplo de referencia 6

15 N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]-2-(morfolin-4-ilmetil)piridina-4-carboxamida (compuesto (II))

15 Etapa 1: La 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il=tetrahidropiran-4-il=cetona (2,00 g, 7,19 mmol) descrita en el documento WO2005/063743 se disolvió en DMF (35 mL), se añadieron a la misma hidrócloruro de EDC (5,50 g, 28,6 mmol), monohidrato de HOBt (4,40 g, 28,8 mmol) y ácido 2-(clorometil)isonicotínico (4,93 g, 28,7 mmol) obtenido por el método descrito en el documento WO03/043636, y se agitó la mezcla a 80 °C durante la noche. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente, y se añadieron a la misma agua y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. El sólido precipitado se recogió por filtración, y se secó a presión reducida. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 50:50) para dar 2-(clorometil)-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]piridina-4-carboxamida (700 mg, 23 %) como un sólido de color marrón pálido.

25 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,84-1,97 (m, 4H), 3,12-3,23 (m, 1H), 3,46-3,57 (m, 2H), 4,02-4,11 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 6,52 (dd, J = 3,6, 1,7 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 1,7, 0,7 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 5,1, 1,7 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 3,6, 0,7 Hz, 1H), 7,92-7,95 (m, 1H), 8,79 (dd, J = 5,1, 0,7 Hz, 1H).

30 Etapa 2: La 2-(clorometil)-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]piridina-4-carboxamida (70,0 mg, 0,162 mmol) obtenida en la etapa 1 se disolvió en acetonitrilo (2,0 mL), después se añadió a la misma morfolina (70,0 µL, 2,15 mmol), y se agitó la mezcla con calentamiento a reflujo durante 1 h. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadieron agua y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 95:5), y se resuspendió con hexano-acetato de etilo para dar el compuesto (II) (54,6 mg, 71 %) como un sólido de color marrón pálido.

35 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,80-2,01 (m, 4H), 2,51-2,59 (m, 4H), 3,10-3,24 (m, 1H), 3,51 (ddd, J = 3,0, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,75-3,82 (m, 6H), 4,01-4,13 (m, 2H), 6,59 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 1,8, 5,1 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 0,7, 3,6 Hz, 1H), 7,93-7,95 (m, 1H), 8,82 (dd, J = 0,7, 5,1 Hz, 1H). ESIMS m/z: [M + H]⁺ 483.

Ejemplo de referencia 7

40 N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]-2-metoximetilpiridina-4-carboxamida (compuesto (IJ))

40 Con enfriamiento en hielo, se disolvió hidruro de sodio al 60 % (10,0 mg, 0,250 mmol) en DMF (1,0 mL), se añadió lentamente metanol (110 µL, 2,72 mmol) gota a gota, y se agitó la mezcla a 0 °C durante 10 min. Después, la 2-(clorometil)-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]piridina-4-carboxamida (81,0 mg, 0,189 mmol) obtenida en la etapa 1 del Ejemplo de referencia 6, que se disolvió en DMF (1,0 mL), se añadió lentamente gota a gota y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadieron a la mezcla agua y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 50:50), y se recrystalizó en etanol-agua para dar el compuesto (IJ) (45,0 mg, 56 %) como cristales blancos.

50 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,80-2,01 (m, 4H), 3,14-3,23 (m, 1H), 3,52 (ddd, J = 3,0, 11,2, 11,2 Hz, 2H), 3,53 (s, 3H), 4,02-4,18 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,52 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 1,3, 5,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,77 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 10,41 (brs, 1H). APCIMS m/z: [M + H]⁺ 428.

Ejemplo de referencia 8

2-Etoximetil-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]piridina-4-carboxamida (compuesto (IK))

De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 7, se obtuvo el compuesto (IK) (47,0 mg, 57 %) como cristales blancos a partir de 2-(clorometil)-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]piridina-4-carboxamida (80,0 mg, 0,185 mmol) y etanol (200 μ L, 3,54 mmol).

^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,80-2,01 (m, 4H), 3,11-3,28 (m, 1H), 3,51 (ddd, J = 3,2, 11,4, 11,4 Hz, 2H), 3,72 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,00-4,12 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 6,58 (dd, J = 1,7, 3,6 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 0,7, 1,7 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 1,7, 5,0 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 0,7, 3,6 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 0,7, 1,7 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 9,95 (brs, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 442.

10 Ejemplo de referencia 9

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]-2-isopropoximetilpiridina-4-carboxamida (compuesto (IL))

De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 7, se obtuvo el compuesto (IL) (30,2 mg, 36 %) como cristales blancos a partir de 2-(clorometil)-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]piridina-4-carboxamida (80,1 mg, 0,185 mmol) y 2-propanol (350 μ L, 4,60 mmol).

15 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,31 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,80-2,01 (m, 4H), 3,15-3,22 (m, 1H), 3,51 (ddd, J = 2,8, 11,4, 11,4 Hz, 2H), 3,78-3,86 (qq, J = 6,0, 6,0 Hz, 1H), 4,01-4,11 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 6,58 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 0,6, 1,8 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 1,5, 5,1 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 0,4, 3,5 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,79 (dd, J = 0,4, 5,1 Hz, 1H), 9,91 (brs, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 456.

Ejemplo de referencia 10

20 N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]furo[2,3-b]piridina-5-carboxamida (compuesto (IM))

Se disolvió la 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il=tetrahidropiran-4-il=cetona (125 mg, 0,450 mmol) descrita en el documento WO2005/063743 en DMF (2,2 mL), se añadieron a la misma hidrocloreto de EDC (173 mg, 0,900 mmol), monohidrato de HOBT (138 mg, 0,900 mmol) y ácido furo[2,3-b]piridin-5-carboxílico (147 mg, 0,900 mmol) obtenido con el método descrito en Tetrahedron Letters, vol. 35, p.9355 (1994), y se agitó la mezcla a 50 °C durante 2 h y después a 70 °C durante 1 h. Se añadieron a la mezcla hidrocloreto de EDC (173 mg, 0,900 mmol), HOBT monohidrato (138 mg, 0,900 mmol) y ácido furo[2,3-b]piridin-5-carboxílico (147 mg, 0,900 mmol), y se agitó la mezcla a 70 °C durante 1,5 h. Se añadió la mezcla a agua-solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (1:1) y el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 50:50), y se recristalizó en etanol-agua para dar el compuesto (IM) (81,2 mg, 43 %).

30 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1,56-1,77 (m, 4H), 3,16-3,26 (m, 1H), 3,37-3,47 (m, 2H), 3,87-3,92 (m, 2H), 6,71 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 0,9, 3,5 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 0,9, 1,9 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 2,4 Hz, 1H). ESIMS m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 424.

Ejemplo de referencia 11

35 N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]-2-(piridin-2-il)acetamida (compuesto (IN))

De la misma manera que en la etapa 3 del Ejemplo de referencia 2, se obtuvo el compuesto (IN) (125 mg, 58 %) como cristales blancos a partir de 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il=tetrahidropiran-4-il=cetona (154 mg, 0,553 mmol) descrita en el documento WO2005/063743 e hidrocloreto de ácido 2-piridilacético (196 mg, 1,13 mmol).

40 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,78-1,95 (m, 4H), 3,01-3,21 (m, 1H), 3,47 (ddd, J = 2,6, 11,4, 11,4 Hz, 2H), 3,98-4,09 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 6,57 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,25-7,34 (m, 2H), 7,59 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,74 (ddd, J = 1,8, 7,7, 7,7 Hz, 1H), 8,69-8,73 (m, 1H), 12,09 (brs, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 398.

Ejemplo de referencia 12

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]-6-metoxipiridina-3-carboxamida (compuesto (IO))

45 De la misma manera que en la etapa 3 del Ejemplo de referencia 2, se obtuvo el compuesto (IO) (121 mg, 54 %) como cristales blancos a partir de 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il=tetrahidropiran-4-il=cetona (150 mg, 0,539 mmol) descrita en el documento WO2005/063743 y ácido 6-metoxinicotínico (101 mg, 0,659 mmol).

^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,80-2,01 (m, 4H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,51 (ddd, J = 2,9, 11,4, 11,4 Hz, 2H), 4,02-4,11 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 6,55 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,53-7,57 (m, 1H), 7,83 (dd, J = 0,6, 3,5 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 2,6, 8,8 Hz, 1H), 8,77 (dd, J = 0,6, 2,6 Hz, 1H), 9,93 (brs, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 414.

50

Ejemplo de referencia 13

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]quinolina-3-carboxamida (compuesto (IP))

De la misma manera que en la etapa 3 del Ejemplo de referencia 2, se obtuvo el compuesto (IP) (178 mg, 76 %) como cristales de color amarillo pálido a partir de 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il=tetrahidropiran-4-il=cetona (151 mg, 0,543 mmol) descrita en el documento W02005/063743 y ácido quinolin-3-carboxílico (142 mg, 0,820 mmol).

^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,80-2,01 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,52 (ddd, J = 2,9, 11,4, 11,4 Hz, 2H), 4,06-4,10 (m, 2H), 6,47 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 0,7, 1,6 Hz, 1H), 7,66-7,74 (m, 2H), 7,87-7,95 (m, 2H), 8,20 (dd, J = 0,9, 8,4 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,43 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 10,55 (s, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 434.

Ejemplo de referencia 14

10 N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]-5,6-dimetilpiridina-3-carboxamida (compuesto (IQ))

Etapa 1: Se suspendió 5,6 dimetilpiridina-3-carbonitrilo (502 mg, 3,79 mmol) obtenido por el método descrito en J. Heterocyclic Chem., vol. 24, p. 351 (1987) en etanol acuoso al 70 % (4,5 mL), se añadió a esto hidróxido de sodio (444 mg, 11,1 mmol), y se agitó la mezcla con calentamiento a reflujo durante 3 h. Se enfrió la mezcla con hielo a 0 °C, y se añadió a la misma ácido clorhídrico a 6 mol/L (1,9 mL). La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se suspendió en cloroformo-metanol. Se separó la sal inorgánica por filtración, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida para dar el ácido 5,6-dimetilpiridin-3-carboxílico (569 mg, 99 %) como un sólido de color rosa pálido.

^1H RMN (DMSO-d_6 , δ ppm): 2,23 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 7,83 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 1,7 Hz, 1H).

20 Etapa 2: De la misma manera que en la etapa 3 del Ejemplo de referencia 2, se obtuvo el compuesto (IQ) (112 mg, 49 %) como cristales blancos a partir de 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il=tetrahidropiran-4-il=cetona (151 mg, 0,550 mmol) descrita en el documento WO2005/063743 y ácido 5,6-dimetilpiridin-3-carboxílico (166 mg, 1,10 mmol) obtenido antes.

25 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,80-2,01 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 3,12-3,23 (m, 1H), 3,51 (ddd, J = 2,9, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 4,04-4,09 (m, 2H), 6,49 (dd, J = 2,0, 3,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H). ESIMS m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 412.

Ejemplo de referencia 15

5-Etil-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]piridina-3-carboxamida (compuesto (IR))

30 De la misma manera que en la etapa 3 del Ejemplo de referencia 2, se obtuvo el compuesto (IR) (145 mg, 65 %) como cristales blancos a partir de 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il=tetrahidropiran-4-il=cetona (151 mg, 0,543 mmol) descrita en el documento WO2005/063743 y ácido 5-etilnicotínico (128 mg, 0,814 mmol).

35 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,32 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,83-2,01 (m, 4H), 2,77 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 3,11-3,26 (m, 1H), 3,51 (ddd, J = 2,9, 11,4, 11,4 Hz, 2H), 4,01-4,11 (m, 2H), 6,54 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,51-7,53 (m, 1H), 7,80 (dd, J = 0,7, 3,6 Hz, 1H), 8,03-8,06 (m, 1H), 8,70 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,24 (brs, 1H). ESIMS m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 412.

Ejemplo de referencia 16

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-b]piridina-3-carboxamida (compuesto (IS))

40 Etapa 1: Se suspendió hidruro de sodio (2,06 g, 51,5 mmol) en éter dietílico (40 mL) y se añadió lentamente metanol (2,1 mL, 51,8 mmol) a -5 °C. Se añadió a la mezcla etanol (6 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 min, y se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente a la misma una mezcla de tetrahidro-4H-piran-4-ona (4,61 mL, 49,9 mmol) y formiato de etilo (4,11 mL, 51,1 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h, y el producto resultante se extrajo con agua (30 mL) (solución acuosa A).

45 Se añadieron entonces a la solución acuosa A mencionada anteriormente, una solución acuosa de piperidina - ácido acético preparada disolviendo ácido acético (1,5 mL) en agua (3,5 mL) y añadiendo piperidina (2,6 mL), y 2-cianoacetamida (4,62 g, 54,9 mmol), y se agitó la mezcla con calentamiento a reflujo durante 4 h. Se añadió a la mezcla ácido acético (3,6 mL) y, después de enfriar a 0 °C, se recogió el sólido precipitado por filtración para dar 2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-2H-pirano[4,3-b]piridina-3-carbonitrilo (1,72 g, 20 %) como un sólido blanco.

50 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 2,89 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,99 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,54 (s, 2H), 7,59 (s, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M} - \text{H}]^-$ 175.

Etapa 2: El 2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-2H-pirano[4,3-b]piridina-3-carbonitrilo (2,50 g, 14,4 mmol) obtenido en la etapa 1, se disolvió en cloruro de fosforilo (20 mL), y se agitó la mezcla con calentamiento a reflujo durante 4 h. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente, y se añadió lentamente a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a 0 °C y después se extrajo la mezcla con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 50:50) para dar 2-cloro-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-b]piridina-3-carbonitrilo (1,85 g, 66 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 3,07 (t, J = 5, 8 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,75-4,76 (m, 2H), 7,63 (s, 1H).

Etapa 3: El 2-cloro-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-b]piridina-3-carbonitrilo (1,77 g, 9,09 mmol) obtenido en la etapa 2 se disolvió en etanol (30 mL), se añadieron al mismo ácido acético (9 mL) y zinc (2,60 g), y se agitó la mezcla con calentamiento a reflujo durante 4 h. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente, después se filtró a través de Celita, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió al residuo obtenido una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo la mezcla con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 50:50) para dar 7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-b]piridina-3-carbonitrilo (1,06 g, 73 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 3,10 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,79 (s, 2H), 7,59 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 1,7 Hz, 1H). APCIMS m/z: [M + H]⁺ 161.

Etapa 4: De la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo de referencia 14, se obtuvo ácido 7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-b]piridin-3-carboxílico (318 mg, 47 %) como un sólido blanco a partir del 7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-b]piridina-3-carbonitrilo (609 mg, 3,80 mmol) obtenido anteriormente.

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 2,86 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,95 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,70 (s, 2H), 7,80 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 1,7 Hz, 1H). ESIMS m/z: [M-H]⁻ 178.

Etapa 5: De la misma manera que en la etapa 3 del Ejemplo de referencia 2, se obtuvo el compuesto (IS) (178 mg, 74 %) como cristales blancos a partir de 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il=tetrahidropiran-4-il=cetona (152 mg, 0,546 mmol) descrita en el documento WO2005/063743 y ácido 7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-b]piridin-3-carboxílico (432 mg, 2,00 mmol) obtenido anteriormente.

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,80-2,01 (m, 4H), 3,10 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,13-3,24 (m, 1H), 3,51 (ddd, J = 2,8, 11,4, 11,4 Hz, 2H), 4,03-4,14 (m, 4H), 4,79 (s, 2H), 6,50 (dd, J = 1,7, 3,6 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 0,6, 1,7 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 0,6, 3,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 10,58 (s, 1H). ESIMS m/z: [M + H]⁺ 440.

Ejemplo de referencia 17

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-carboxamida (compuesto (IT))

Etapa 1: El 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-carbonitrilo (901 mg, 6,25 mmol) obtenido por el método descrito en J. Heterocyclic Chem., vol. 24, p. 351 (1987) se suspendió en ácido clorhídrico a 6 mol/L (9 mL), y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 5 h. Se enfrió la mezcla con hielo a 0 °C, y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar hidroccloruro del ácido 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxílico (543 mg, 44 %) como un sólido de color marrón pálido.

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 2,16 (tt, J = 7,4, 7,8 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,92 (s, 1H).

Etapa 2: De la misma manera que en la etapa 3 del Ejemplo de referencia 2, se obtuvo el compuesto (IT) (134 mg, 58 %) como cristales blancos a partir de 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il=tetrahidropiran-4-il=cetona (152 mg, 0,546 mmol) descrita en el documento WO2005/063743 e hidroccloruro del ácido 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxílico (165 mg, 0,827 mmol) obtenido anteriormente.

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,78-2,01 (m, 4H), 2,16-2,28 (m, 2H), 3,01 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,11-3,25 (m, 1H), 3,51 (ddd, J = 3,0, 11,4, 11,4 Hz, 2H), 4,00-4,10 (m, 2H), 6,52 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 0,7, 1,7 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 0,7, 3,6 Hz, 1H), 7,95-8,00 (m, 1H), 8,87-8,91 (m, 1H), 10,20 (brs, 1H). ESIMS m/z: [M + H]⁺ 424.

Ejemplo de referencia 18

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]-1H-indol-2-carboxamida (compuesto (IU))

De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 3, se obtuvo el compuesto (IU) (97,5 mg, 63 %) como cristales de color marrón pálido a partir de 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il=tetrahidropiran-4-il=cetona (102 mg, 0,366 mmol) descrita en el documento WO2005/063743 y ácido indol-2-carboxílico (350 mg, 2,17 mmol).

^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,80-2,01 (m, 4H), 3,10-3,24 (m, 1H), 3,50 (ddd, $J = 2,7, 11,5, 11,5$ Hz, 2H), 4,01-4,11 (m, 2H), 6,59 (dd, $J = 1,7, 3,5$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 0,9, 2,2$ Hz, 1H), 7,19-7,25 (m, 1H), 7,36-7,43 (m, 1H), 7,46 -7,52 (m, 1H), 7,60 (dd, $J = 0,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,72-7,77 (m, 1H), 7,83 (dd, $J = 0,7, 3,5$ Hz, 1H), 9,21 (brs, 1H), 9,66 (brs, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 422.

5 Ejemplo de referencia 19

6-Etil-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]piridina-3-carboxamida (compuesto (IV))

10 El compuesto (IE) (90,0 mg, 0,220 mmol) obtenido en el Ejemplo de referencia 2 se disolvió en etanol (10 mL) en atmósfera de argón, se añadió al mismo paladio al 10 % sobre carbono (Pd al10 %/C; conteniendo agua) (88,9 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche en una atmósfera de hidrógeno. Se filtró la mezcla a través de Celita, y se concentró el filtrado a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (hexano:acetato de etilo = 30:70), y se recristalizó en etanol-agua para dar el compuesto (IV) (70,0 mg, 77 %) como cristales blancos.

15 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,36 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,80-2,01 (m, 4H), 2,94 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,11-3,27 (m, 1H), 3,51 (ddd, $J = 3,0, 11,3, 11,3$ Hz, 2H), 3,99-4,13 (m, 2H), 6,54 (dd, $J = 1,7, 3,5$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 0,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 0,7, 3,6$ Hz, 1H), 8,15 (dd, $J = 2,2, 8,2$ Hz, 1H), 9,08 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 10,13 (brs, 1H). ESIMS m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 412.

Ejemplo de referencia 20

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]-6-propilpiridina-3-carboxamida (compuesto (IW))

20 Etapa 1: De la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo de referencia 2, se obtuvo 6-(1-propenil)nicotinato de metilo (327 mg, 37 %) como un aceite transparente incoloro a partir de 6-cloronicotinato de metilo (862 mg, 6,48 mmol) y aliltributilestaño (2,20 mL, 7,09 mmol).

^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,97 (dd, $J = 1,7, 6, 8$ Hz, 3H), 3,95 (s, 3H), 6,55 (dq, $J = 1,7, 15,7$ Hz, 1H), 6,92 (dq, $J = 6,8, 15,7$ Hz, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 8,19 (dd, $J = 2,2, 8,2$ Hz, 1H), 9,11 (dd, $J = 0,5, 2,2$ Hz, 1H).

25 Etapa 2: De la misma manera que en la etapa 2 del Ejemplo de referencia 2, se obtuvo ácido 6-(1-propenil)nicotínico (251 mg, 84 %) como cristales de color blanco lechoso a partir de 6-(1-propenil)nicotinato de metilo (326 mg, 1,84 mmol) obtenido anteriormente.

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1,91 (dd, $J = 1,8, 6,8$ Hz, 3H), 6,58 (dq, $J = 1,8, 15,5$ Hz, 1H), 6,91 (dq, $J = 6,8, 15,5$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 0,5, 8,3$ Hz, 1H), 8,15 (dd, $J = 2,2, 8,3$ Hz, 1H), 8,95 (dd, $J = 0,5, 2,2$ Hz, 1H), 13,24 (brs, 1H). ESIMS m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 164.

30 Etapa 3: De la misma manera que en la etapa 3 del Ejemplo de referencia 2, se obtuvo N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]-6-(1-propenil)piridina-3-carboxamida (125 mg, 33 %) como cristales blancos a partir de 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il=tetrahidropiran-4-il=etona (257 mg, 0,908 mmol) descrita en el documento WO2005/063743 y ácido 6-(1-propenil)nicotínico (251 mg, 1,26 mmol) obtenido anteriormente.

35 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,82-1,96 (m, 4H), 2,01 (dd, $J = 1,4, 6,8$ Hz, 3H), 3,12-3,23 (m, 1H), 3,52 (ddd, $J = 3,0, 11,2, 11,2$ Hz, 2H), 4,02-4,11 (m, 2H), 6,54-6,62 (m, 2H), 7,00 (dd, $J = 6,8, 15,5$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 0,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 8,15 (dd, $J = 2,4, 8,3$ Hz, 1H), 9,08 (d, $J = 2, 4$ Hz, 1H), 10,00 (brs, 1H). ESIMS m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 424.

40 Etapa 4: De la misma manera que en el Ejemplo de referencia 19, se obtuvo el compuesto del título (IW) (96,0 mg, 76 %) como cristales blancos a partir de N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]-6-(1-propenil)piridina-3-carboxamida (125 mg, 0,296 mmol) obtenida anteriormente.

^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,00 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,75-1,97 (m, 6H), 2,88 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,13-3,24 (m, 1H), 3,51 (ddd, $J = 3,1, 11,4, 11,4$ Hz, 2H), 4,02-4,11 (m, 2H), 6,55 (dd, $J = 1,8, 3,6$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,53-7,55 (m, 1H), 7,81 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 8,15 (dd, $J = 2,5, 8,2$ Hz, 1H), 9,09 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 10,14 (s, 1H). ESIMS m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 426.

45 Ejemplo de referencia 21

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-b]piridina-3-carboxamida (compuesto (IX))

50 Etapa 1: De la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo de referencia 16, se obtuvo 2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-5H-tiopirano[4,3-b]piridina-3-carbonitrilo (3,06 g, 37 %) como un sólido amarillo pálido a partir de tetrahidro-4H-tiopirano-4-ona (5,00 g, 43,0 mmol).

^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 2,93 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,11 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,58 (s, 2H), 7,67 (s, 1H), 13,4 (brs, 1H).

Etapas 2: De la misma manera que en la etapa 2 del Ejemplo de referencia 16, se obtuvo 2-cloro-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-b]piridina-3-carbonitrilo (1,75 g, 58 %) a partir de 2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-5H-tiopirano[4,3-b]piridina-3-carbonitrilo (2,78 g, 14,4 mmol) obtenido anteriormente.

^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 3,01 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,27 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 7,71 (s, 1H).

5 Etapas 3: De la misma manera que en la etapa 3 del Ejemplo de referencia 16, se obtuvo 7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-b]piridina-3-carbonitrilo (804 mg, 55 %) a partir de 2-cloro-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-b]piridina-3-carbonitrilo (1,75 g, 8,31 mmol) obtenido anteriormente.

^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 3,04 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,30 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 7,68 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

10 Etapas 4: De la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo de referencia 17, se obtuvo el hidrocloreto del ácido 7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-b]piridina-3-carboxílico (901 mg, 78 %) a partir de 7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-b]piridina-3-carbonitrilo (874 mg, 4,96 mmol) obtenido anteriormente.

^1H RMN (DMSO-d_6 , δ ppm): 3,01 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 8,27-8,36 (m, 1H), 8,92 (d, J = 1,8 Hz, 1H). ESIMS m/z: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 194.

15 Etapas 5: De la misma manera que en la etapa 3 del Ejemplo de referencia 2, se obtuvo el compuesto (IX) (79,0 mg, 68 %) como cristales de color marrón pálido a partir de 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il=tetrahidropiran-4-il=cetona (70,7 mg, 0,254 mmol) descrita en el documento WO2005/063743 y el hidrocloreto del ácido 7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-b]piridina-3-carboxílico (90,9 mg, 0,392 mmol) obtenido anteriormente.

20 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,81-2,01 (m, 4H), 3,05 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,15-3,22 (m, 1H), 3,33 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,51 (ddd, J = 2,9, 11,4, 11,4 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 4,03-4,10 (m, 2H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,94-7,96 (m, 1H), 8,95 (d, J = 2,2 Hz, 1H). ESIMS m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 456.

Ejemplo de referencia 22

5-Acetil-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]-6-metilpiridina-3-carboxamida (compuesto (IY))

25 Etapas 1: De la misma manera que en la etapa 2 del Ejemplo de referencia 2, se obtuvo el ácido 5-acetil-6-metilpiridin-3-carboxílico (462 mg, cuantitativo) como un sólido de color amarillo a partir de 5-acetil-6-metilpiridin-3-carboxilato de etilo (561 mg, 2,71 mmol) obtenido por el método descrito en Synthesis, vol. 5, p.400 (1986).

^1H RMN (DMSO-d_6 , δ ppm): 2,63 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 8,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

30 Etapas 2: La 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il=tetrahidropiran-4-il=cetona (71,2 mg, 0,256 mmol) descrita en el documento WO2005/063743 se disolvió en DMF (0,5 mL), se añadieron a la misma hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP) (262 mg, 0,510 mmol), diisopropiletilamina (DIPEA) (150 μL , 0,860 mmol) y ácido 5-acetil-6-metilpiridin-3-carboxílico (93,2 mg, 0,520 mmol) obtenido anteriormente, y se agitó la mezcla a 80 °C durante la noche. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadieron a la misma agua y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión

35 reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 50:50), y se volvió a suspender en etanol-agua para dar el compuesto (IY) (87,4 mg, 77 %) como un sólido de color amarillo pálido.

40 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,81-2,01 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 3,13-3,23 (m, 1H), 3,51 (ddd, J = 2,9, 11,4, 11,4 Hz, 2H), 4,03-4,10 (m, 2H), 6,56 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 0,6, 1,7 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 0,6, 3,5 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H). ESIMS m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 440.

Ejemplo de referencia 23

5-Etil-N-[4-(3-furil)-5-(tetrahidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]piridina-3-carboxamida (compuesto (IZ))

45 De la misma manera que en la etapa 3 del Ejemplo de referencia 2, se obtuvo el compuesto (IZ) (177 mg, 79 %) como cristales blancos a partir de 2-amino-4-(3-furil)tiazol-5-il=tetrahidropiran-4-il=cetona (151 mg, 0,541 mmol) obtenida por el método descrito en el documento WO2005/063743 y ácido 5-etilnicotínico (249 mg, 1,64 mmol).

^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,34 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,80-2,01 (m, 4H), 2,80 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 3,11-3,18 (m, 1H), 3,51 (ddd, J = 2,8, 11,4, 11,4 Hz, 2H), 4,01-4,10 (m, 2H), 7,01 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,45-7,48 (m, 1H), 8,10-8,13 (m, 1H), 8,63 (dd, J = 0,7, 1,5 Hz, 1H), 8,71-8,76 (m, 1H), 9,02-9,05 (m, 1H). ESIMS m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ 412.

Ejemplo de referencia 24

50 N-[4-(3-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-carboxamida (compuesto

(IAA)

De la misma manera que en la etapa 3 del Ejemplo de referencia 2, se obtuvo el compuesto (IAA) (71,1 mg, 39 %) como cristales blancos a partir de 2-amino-4-(3-furil)thiazol-5-il-tetrahidropiran-4-il-cetona (120 mg, 0,432 mmol) y el hidrocloreto del ácido 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxílico (172 mg, 0,870 mmol).

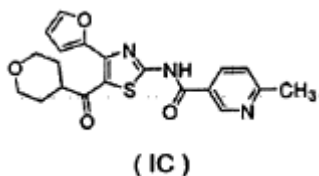
- 5 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,80-2,01 (m, 4H), 2,18-2,30 (m, 2H), 3,03-3,20 (m, 5H), 3,52 (ddd, J = 2,9, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 4,01-4,10 (m, 2H), 7,03 (dd, J = 0,6, 2,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 1,7, 1,7 Hz, 1H), 8,08-8,10 (m, 1H), 8,68 -8,70 (m, 1H), 8,95-8,97 (m, 1H). ESIMS m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+ 424$.

Aplicabilidad industrial

- 10 La presente invención se puede utilizar para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno del estado de ánimo seleccionado entre un trastorno depresivo (depresión mayor, distimia, un síndrome relacionado con la depresión), un síntoma de depresión debido a un trastorno físico, y un síntoma de depresión inducido por fármacos.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de tiazol representado por la fórmula (IC)



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno del estado de ánimo seleccionado entre depresión mayor, distimia, un síndrome relacionado con depresión, un síntoma de depresión debido a un trastorno físico o un síntoma de depresión inducido por fármacos.
2. El derivado de tiazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, para uso en el tratamiento y/o la profilaxis de depresión mayor.
- 10 3. El uso del derivado de tiazol descrito en la reivindicación 1, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un agente para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno del estado de ánimo, en donde el trastorno del estado de ánimo es depresión mayor, distimia, un síndrome relacionado con depresión, un síntoma de depresión debido a un trastorno físico o un síntoma de depresión inducido por fármacos.
4. El uso según la reivindicación 3, en donde el trastorno del estado de ánimo es depresión mayor.