

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 840**

51 Int. Cl.:

**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 25/22** (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/JP2010/064989**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.03.2011 WO11027806**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.09.2010 E 10813754 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2017 EP 2474544**

54 Título: **Agente terapéutico para trastornos de ansiedad**

30 Prioridad:

**02.09.2009 JP 2009202894**

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

**24.11.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KASE, JUNYA y  
KANDA, TOMOYUKI**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 643 840 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 de ansiedad

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a un agente para el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno de ansiedad tal como trastorno de pánico, agorafobia, trastorno obsesivo-compulsivo, fobia social, trastorno de estrés post-traumático, fobia particular, trastorno de ansiedad generalizada o similares.

**Antecedentes**

Trastornos de ansiedad

10 Los trastornos de ansiedad son una clase de problemas psicológicos, cuyas características importantes incluyen exceso de ansiedad, temores, preocupación, evasión, rituales forzados y similares, y pueden causar tasas de incidencia excesivas, uso excesivo de servicios de atención médica y deterioro funcional o tener tales consecuencias. Estas son una de las condiciones psicomédicas más comunes en los Estados Unidos y casi todos los demás países. La tasa de incidencia de este trastorno es bastante uniforme en diferentes culturas. En su mayoría, las mujeres son más propensas a experimentar trastornos de ansiedad que los hombres. Los trastornos de  
15 ansiedad crónica pueden elevar la tasa de mortalidad cardiovascular, por lo que se requiere el diagnóstico adecuado y la iniciación del tratamiento rápido.

20 Los trastornos de ansiedad enumerados en la publicación "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders"(4ª edición - revisada en 1994, publicada por la American Psychiatric Association, Washington D.C., EE.UU., p.393-444) incluyen trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), trastorno de estrés postraumático (TEPT), trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada (TAG), un trastorno de ansiedad a consecuencia de condiciones médicas generales, trastorno de ansiedad inducido por fármacos, fobias específicas, trastornos de ansiedad no especificados y similares.

Trastorno de pánico con o sin agorafobia

25 Los trastornos de pánico son un tipo de trastornos de ansiedad, una de cuyas características esenciales son los ataques recurrentes de pánico (es decir, un período discreto de miedo intenso o incomodidad con al menos cuatro síntomas característicos relacionados). Los ataques normalmente duran unos minutos (o, en raras ocasiones, unas horas) y son imprevisibles. Y no tienen la tendencia a ocurrir antes de la exposición a una situación que casi siempre causa ansiedad, o inmediatamente después de la exposición, como en el caso de la fobia simple. Este aspecto  
30 "imprevisible" de los ataques es una característica esencial de este tipo de trastornos. Un ataque de pánico comienza con la aparición repentina de ansiedad o miedo intenso, y suele ir acompañado de síntomas físicos, por ejemplo, respiraciones cortas, vértigo, síncope, asfixia, palpitaciones, temblores, sudoración, fiebre intermitente, náuseas, entumecimiento, sensación de calor o escalofríos, dolor en el pecho, y similares. Los trastornos de pánico a veces se asocian con agorafobia; en casos graves, la persona afectada se niega sustancialmente a salir de su  
35 casa.

En las muestras clínicas, la agorafobia se encuentra a una tasa más alta, mientras que en las muestras sociales locales, alrededor de un tercio a la mitad de las personas diagnosticadas con trastornos de pánico también padecen agorafobia.

Agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico

40 La agorafobia es una condición caracterizada por la ansiedad al estar en un lugar o situación de la que puede ser difícil (o embarazoso) escapar, o donde puede ser imposible buscar ayuda, en el caso de un ataque de pánico o un síntoma de pánico (por ejemplo, el temor a la aparición de repentinos ataques de vértigo o ataques repentinos de diarrea). La agorafobia se produce en una situación en la que no hay trastornos de pánico con agorafobia ni  
45 antecedentes de trastornos de pánico. Salvo que el objeto del miedo reside en la aparición de ataques de síntomas limitados, más que en síntomas de pánico inmovilizantes o síntomas de pánico extremadamente embarazosos o ataques de pánico completos, la característica esencial de la agorafobia sin antecedentes de trastornos de pánico es la misma que la característica de trastornos de pánico con agorafobia.

Trastorno obsesivo

50 Los síntomas primarios de los trastornos obsesivo-compulsivos son completamente graves porque pueden causar angustia, ocupar mucho tiempo, u obstaculizar considerablemente la actividad diaria o el estilo de vida normal de las personas, y son obsesiones recurrentes (es decir, pensamientos, imágenes o impulsos recurrentes, y son duraderos y causan ansiedad notable) y/o compulsiones (es decir, comportamientos repetitivos o acciones mentales ejecutadas para modificar la ansiedad causada por las obsesiones de la persona afectada). Las obsesiones suelen estar relacionadas con la contaminación, la duda (incluida la pérdida de confianza en sí mismo) y la blasfemia del

pensamiento sexual o religioso. Las compulsiones típicas incluyen el acto de lavarse, el acto de confirmación, el acto de poner objetos en orden, el acto de contar objetos y similares.

#### Fobia social

5 La fobia social se caracteriza por un temor social o público obstinado que puede ser embarazoso. Las situaciones típicas que una persona con fobia social teme o evita incluyen fiestas, reuniones, comer en presencia de otra persona, escribir en presencia de otra persona, discursos, conversaciones, la primera reunión con un no conocido, otras situaciones relacionadas y similares. Estar expuesto a una situación social o pública no sólo provoca reacciones inmediatas de ansiedad, sino que también provoca casi siempre sudores, temblores, latidos cardíacos palpitantes o llamativos, confusión mental y el deseo de huir.

#### 10 El trastorno de estrés postraumático (TEPT)

Los principales síntomas característicos incluyen revivir un suceso debido al estrés postraumático (es decir, angustia psicológica), escapar de estímulos que recuerdan el suceso, parálisis reactiva general, aumento de la excitación y similares. Los "sucesos" relacionados incluyen, por ejemplo, mero duelo, enfermedad crónica, fricción matrimonial y similares.

#### 15 El trastorno de ansiedad generalizada (TAG)

Los TAG se caracterizan esencialmente por un estado en el que una ansiedad no realista o excesiva y dos o más preocupaciones ambientales vivas duran 6 meses o más. Son más los días en que el enfermo se da cuenta de que es difícil controlar esta situación y está molesto por las preocupaciones que los que no. Se manifiestan claramente signos como tensión motora, hiperactividad autónoma, vigilancia y miradas.

#### 20 Fobia particular

Las fobias específicas son trastornos de ansiedad, cuya característica esencial es el notable miedo provocado por un estímulo limitado (un estímulo circunscrito); se puede decir que este estímulo limitado es un objeto o situación distinta del miedo a experimentar un ataque de pánico, avergonzarse o sentirse avergonzado en una situación social (esto se clasifica en fobias sociales). Se pueden citar como ejemplos, la fobia a viajar en avión, la acrofobia, la zoofobia, la tripanofobia, la hemofobia y similares.

En cuanto a los trastornos de ansiedad, se sospechan una amplia variedad de causas; en particular, temperamentos genéticos, el crecimiento y el desarrollo a lo largo de la infancia, así como combinaciones de los mismos con experiencias posteriores de la vida. Los trastornos de ansiedad se tratan utilizando asesoramiento, psicoterapia, terapia farmacológica (farmacoterapia) y similares de manera individual o en combinación. Los fármacos que se usan típicamente para tratar pacientes con trastornos de ansiedad incluyen benzodiazepina; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la captación de serotonina/noradrenalina (SNRI), buspirona y similares.

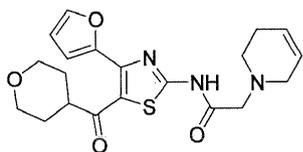
35 La benzodiazepina pertenece a una clase importante de fármacos relativamente seguros y ampliamente prescritos que tienen efectos ansiolíticos rápidos y adecuados y efectos sedantes hipnóticos. Los fármacos pertenecientes a la clase de ISRS y SNRIs se utilizan para el tratamiento de, por ejemplo, trastornos de ansiedad tales como trastorno de pánico, agorafobia, TOC, fobia social, trastorno de estrés postraumático, fobias específicas y una gama más amplia de trastornos de ansiedad [Kaplan & Sadock's Comprehensive textbook of psychiatry 7<sup>a</sup> edición, 1, p.1441 (1999)]. La buspirona, un agonista parcial de 5HT<sub>1A</sub> relativamente selectivo, está aprobado por la FDA como el fármaco ansiolítico más útil para el tratamiento de TAG, y actualmente se utiliza con frecuencia como un auxiliar para ISRS [Kaplan & Sadock's Comprehensive textbook of psychiatry 7th. edición, 1, p.1441 (1999)].

40 Por ejemplo, es conocido que los antagonistas de los receptores A<sub>1</sub> de adenosina facilitan la defecación (Jpn. J. Pharmacol., Vol. 68, p.119 (1995)). Además, es conocido que los receptores A<sub>2A</sub> de adenosina están particularmente implicados en el sistema nervioso central, y es conocido que los antagonistas de los receptores A<sub>2A</sub> de adenosina son útiles, por ejemplo, como fármacos para la enfermedad de Parkinson (véase el documento de no patente 2), fármacos terapéuticos para alteraciones del sueño (véase Nature Neuroscience, p 858 (2005)), fármacos para la depresión (Neurology, 61(11 Suppl 6), S82-7 (2003)) 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)).

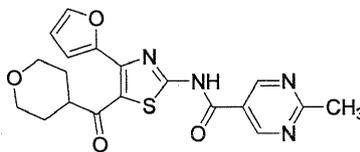
50 Con respecto a la asociación entre los receptores A<sub>2A</sub> de adenosina y los síntomas depresivos, una investigación que utilizó ratones deficientes en receptores A<sub>2A</sub> de adenosina llevó a informar que la acción antagonizante del receptor A<sub>2A</sub> de adenosina induce cambios farmacológicos de comportamiento similares a los que aparecen con la administración de los antidepresivos (véase Br. J. Pharmacol., 134, p.68 (2001)). Es conocido que los compuestos de xantina que poseen actividad antagonizante del receptor A<sub>2A</sub> de adenosina 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  $A_{2A}$  de adenosina y antidepresivos o fármacos ansiolíticos (véase el documento de patente 1).

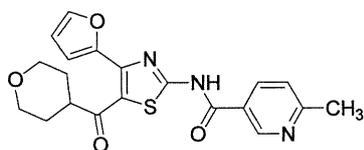
5 Por otra parte, por ejemplo, es conocido que los compuestos representados por las fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID) y similares tienen afinidad por los receptores  $A_{2A}$  de adenosina y tienen un efecto terapéutico para la enfermedad de Parkinson (véase el documento de patente 2). Es conocido también 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).



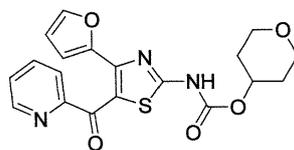
(IA)



(IB)



(IC)



(ID)

#### Lista de documentos

#### 10 Documentos de patentes

EP 1 894 930 describe derivados de tiazol o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen una actividad antagonizante del receptor  $A_{2A}$  de adenosina para uso en el tratamiento o prevención de enfermedades asociadas con el receptor  $A_{2A}$  de adenosina.

documento de patente 1: W02003/022283

#### 15 documento de patente 2: W02005/063743 (EP 1 700 856)

documento de patente 3: W02007/015528

#### Documentos no de patentes

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

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

#### 20 Sumario de la invención

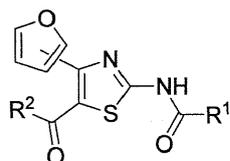
##### Problemas para resolver por la invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un agente para uso en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno de ansiedad tal como trastorno de pánico, agorafobia, trastorno obsesivo-compulsivo, fobia social, trastorno de estrés posttraumático, fobia particular, trastorno de ansiedad generalizada o similares.

#### 25 Medios para resolver los problemas

La presente solicitud describe los siguientes agentes (1) - (14).

(1) Un agente para uso en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno de ansiedad, que comprende un derivado de tiazol representado por la fórmula (I)



(I)

en donde R<sup>1</sup> representa arilo, aralquilo, un grupo heterocíclico aromático, heterociclil-alquilo aromático, heterociclil-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 R<sup>2</sup> representa piridilo o tetrahidropiranilo,

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

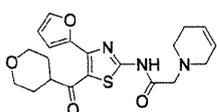
(2) El agente para uso en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno de ansiedad, que comprende el derivado de tiazol, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según (1), en donde R<sup>1</sup> es fenilo, piridilo, pirimidinilo, 5,6-dihidro-2H-piridilmetilo o tetrahidropiraniloxi, cada uno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

(3) El agente para uso en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno de ansiedad, que comprende el derivado de tiazol, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según (1), en donde R<sup>1</sup> 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.

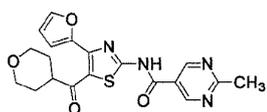
(4) El agente para uso en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno de ansiedad, que comprende el derivado de tiazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según uno cualquiera de (1) - (3), en donde R<sup>2</sup> es piridilo.

(5) El agente para uso en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno de ansiedad, que comprende el derivado de tiazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según uno cualquiera de (1) - (3), en donde R<sup>2</sup> es tetrahidropiranilo.

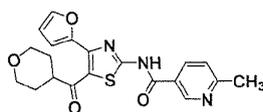
(6) El agente para uso en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno de ansiedad, que comprende el derivado de tiazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según (1), en donde el derivado de tiazol representado por la fórmula (I) es un compuesto representado por una cualquiera de las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



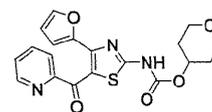
(IA)



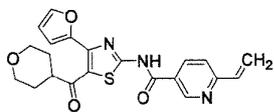
(IB)



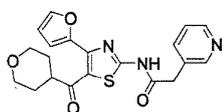
(IC)



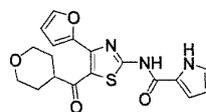
(ID)



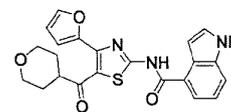
(IE)



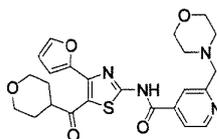
(IF)



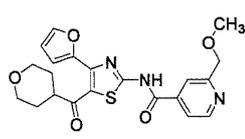
(IG)



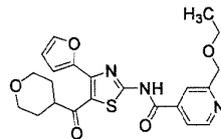
(IH)



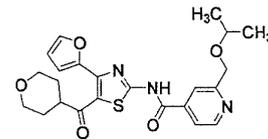
(II)



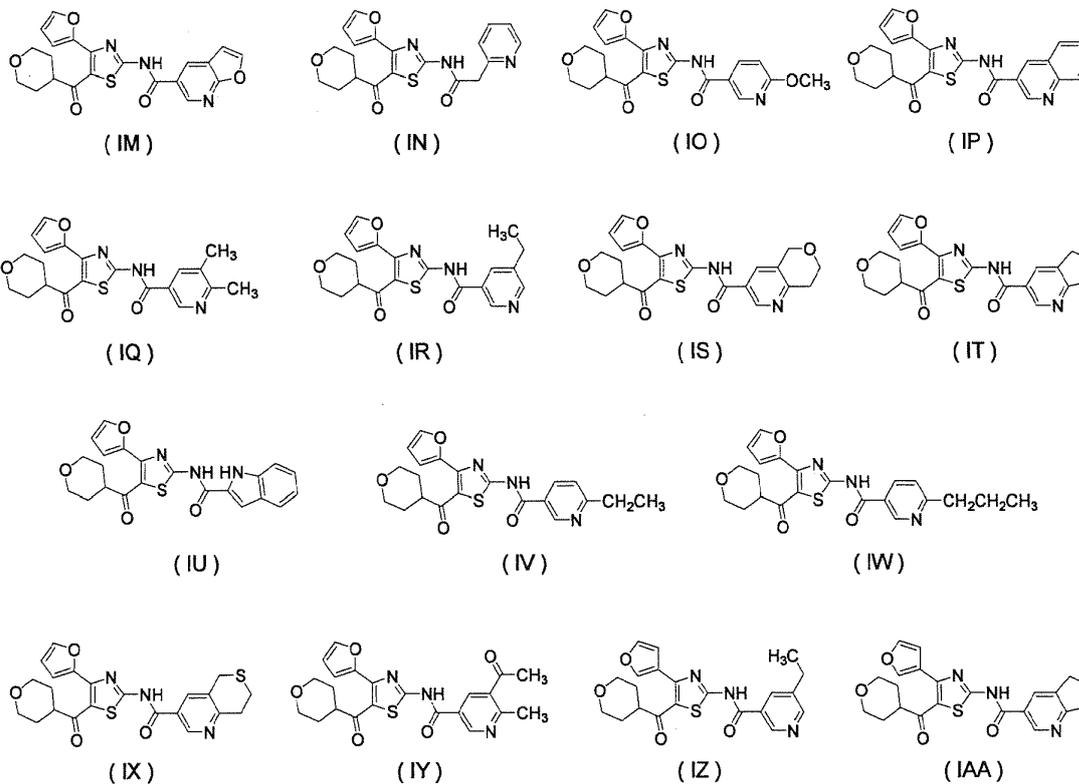
(IJ)



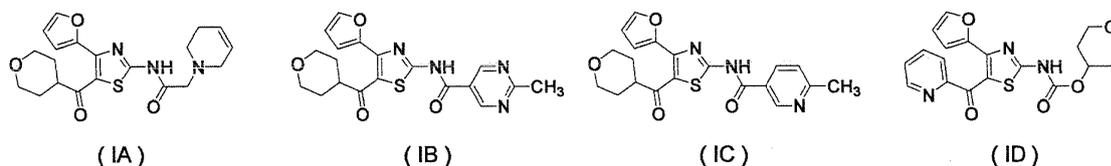
(IK)



(IL)



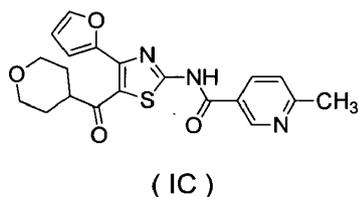
- 5 (7) El agente para uso en el tratamiento y/o la profilaxis de un trastorno de ansiedad, que comprende el derivado de tiazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según (1), en donde el derivado de tiazol representado por la fórmula (I) es un compuesto representado por una cualquiera de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



- 10 (8) El agente según cualquiera de (1) - (7), en donde el trastorno de ansiedad es trastorno de pánico, agorafobia, trastorno obsesivo-compulsivo, fobia social, trastorno de estrés posttraumático, fobia particular o trastorno de ansiedad generalizada.

La presente invención proporciona

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



- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno de ansiedad.

2. El derivado de tiazol o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con 1, para uso en el tratamiento y/o profilaxis del trastorno de ansiedad seleccionado entre trastorno de pánico, agorafobia, trastorno obsesivo-compulsivo, fobia social, trastorno de estrés posttraumático, fobia particular y ansiedad generalizada trastorno.

3. Uso del derivado de tiazol descrito en 1 o su sal farmacéuticamente aceptable, para la producción de un agente para el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno de ansiedad.

4. El uso según 3, en el que el trastorno de ansiedad es trastorno de pánico, agorafobia, trastorno obsesivo-compulsivo, fobia social, trastorno de estrés postraumático, fobia particular o trastorno de ansiedad generalizada.

## 5 Efecto de la invención

La presente invención proporciona un agente para uso en el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno de ansiedad (por ejemplo, trastorno de pánico, agorafobia, trastorno obsesivo-compulsivo, fobia social, trastorno de estrés postraumático, fobia particular, trastorno de ansiedad generalizada o similares) que comprende un derivado de tiazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

## 10 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.

15 Los ejemplos del resto alquilo inferior del alquilo inferior, el alcoxi inferior y el alcanofilo 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.

20 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, azuleno, antrilo y similares.

25 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.

35 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.

45 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-pirano, 5,6 dihidro-2H-pirano, 5,6-dihidro-2H-piridilo, oxazolidinilo, morfolino, morfolinilo, tioaxazolidinilo, 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.

5 El compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo usado en la presente invención es preferiblemente un compuesto que tiene una potente actividad antagonista frente a los receptores  $A_{2A}$  de adenosina de entre diferentes subtipos de receptores de adenosina (por ejemplo, los receptores  $A_1$  de adenosina,  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$  y  $A_3$ ).

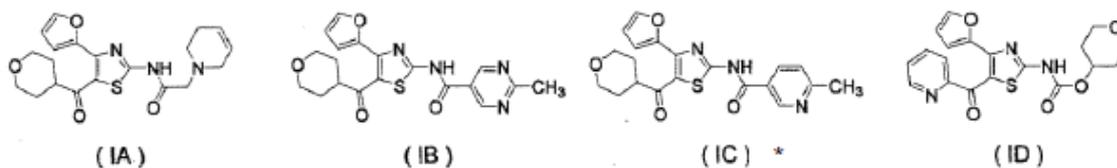
Por consiguiente, el compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la presente invención es preferiblemente un compuesto que tiene una fuerte afinidad por los receptores  $A_{2A}$  de adenosina. Por ejemplo, el compuesto es preferiblemente uno que tiene una actividad inhibidora de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

20 Además, el compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo usado en la presente invención es un compuesto que tiene afinidad selectiva por los receptores  $A_{2A}$  de adenosina de entre varios subtipos de los receptores de adenosina. Por ejemplo, es preferible un compuesto que tiene una afinidad mayor por los receptores  $A_{2A}$  de adenosina que por los receptores  $A_1$  de adenosina. 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  $A_{2A}$  de adenosina en comparación con la de los receptores  $A_1$  de adenosina (por ejemplo, comparados en valor  $K_i$ ).

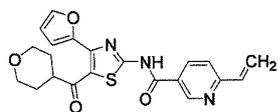
25 La afinidad se puede determinar según un método convencional, por ejemplo, según el método del Ejemplo de ensayo 1 que se mencionará más adelante, o los métodos descritos en un documento [por ejemplo, Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol., 355 (1), p. 59 (1987); Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.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

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

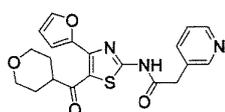
40 más preferiblemente un compuesto en el que  $R^1$  es fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro, metilo y metoxi; piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro, metilo 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  $R^1$  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).



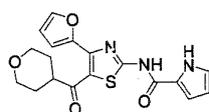
50



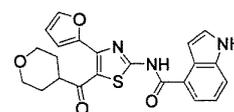
(IE)



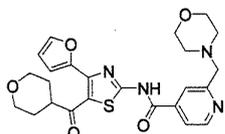
(IF)



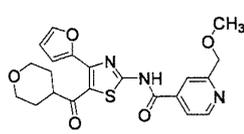
(IG)



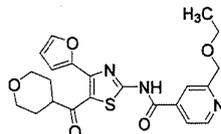
(IH)



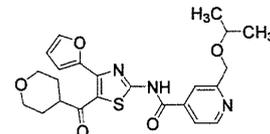
(II)



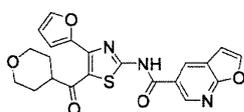
(IJ)



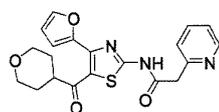
(IK)



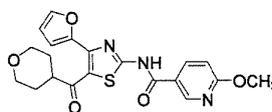
(IL)



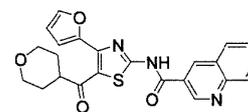
(IM)



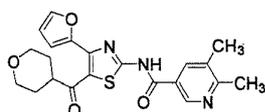
(IN)



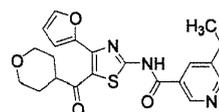
(IO)



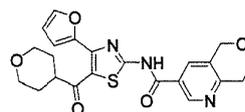
(IP)



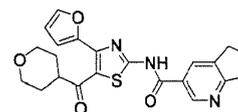
(IQ)



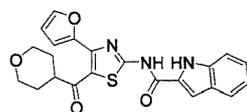
(IR)



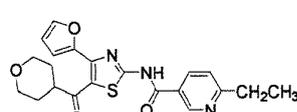
(IS)



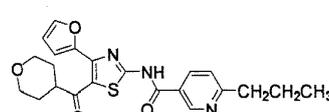
(IT)



(IU)

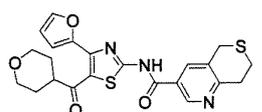


(IV)

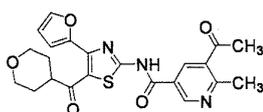


(IW)

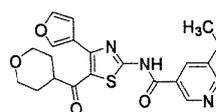
5



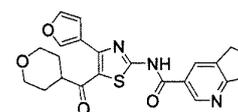
(IX)



(IY)



(IZ)

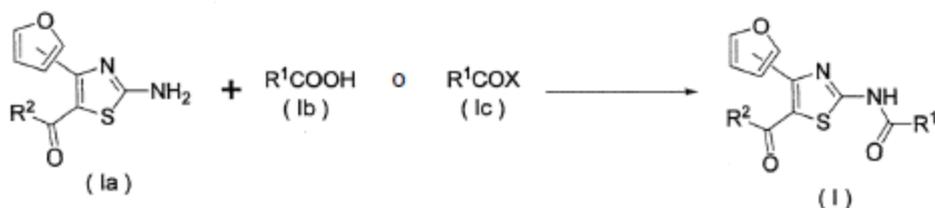


(IAA)

\*compuesto de 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.

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



en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se han definido antes, y X representa un átomo de cloro, un átomo de bromo o similares.

5 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  
10 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.

15 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.

20 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 de ansiedad.

25 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.

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 de ansiedad.

30 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

(1) Ensayo de unión del receptor A<sub>2A</sub> de adenosina

35 El ensayo se puede realizar, por ejemplo, según el método de Varani et al. (British Journal of Pharmacology, 117, p. 1693 (1996)).

Específicamente, por ejemplo, los receptores recombinantes humanos A<sub>2A</sub> de adenosina 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 hidrocloreuro 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 (<sup>3</sup>H-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 A<sub>2A</sub> de adenosina humana (unión de <sup>3</sup>H-CGS21680).

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

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  $A_{2A}$  de adenosina de rata (unión de  $^3\text{H}$ -CGS21680) del compuesto de ensayo.

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

[Ecuación 1]

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

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

En el ensayo anterior, la tasa de inhibición para el receptor  $A_{2A}$  de adenosina 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 % ( $\text{IC}_{50}$ ) 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  $A_{2A}$  de adenosina se puede calcular según la siguiente ecuación.

[Ecuación 2]

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

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

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

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

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

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-cidopentilxantina marcada con tritio ( $^3\text{H}$ -DPCPX). La cantidad de unión no específica se puede determinar midiendo la radiactividad unida de  $^3\text{H}$ -DPCPX en presencia, por ejemplo, de 100  $\mu\text{mol/L}$  de (-)- $\text{N}^6$ -2-fenilisopropil-adenosina (R(-)-PIA). La afinidad del compuesto de ensayo por los receptores  $A_1$  humanos de adenosina se puede confirmar de esta manera.

Alternativamente, por ejemplo, se utiliza membrana celular de rata que expresa el receptor  $A_1$  (PerkinElmer), y como compuesto marcado, se utiliza, por ejemplo,  $\text{N}^6$ -ciclohexiladenosina marcada con tritio ( $^3\text{H}$ -CHA). Para la medida de la cantidad de unión no específica, se mide la radiactividad unida de  $^3\text{H}$ -CHA en presencia de, por ejemplo, 10  $\mu\text{mol/L}$  de DPCPX, y se puede confirmar la afinidad del compuesto de ensayo por los receptores  $A_1$  de adenosina de rata.

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  $A_{2A}$  de adenosina.

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

Algunos de los ejemplos de las afinidades del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por el receptor  $A_1$  de adenosina y el receptor  $A_{2A}$  de adenosina 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°	Tasa de inhibición* para la unión del receptor A <sub>2A</sub> de adenosina humano (unión de <sup>3</sup> H-CGS21680)	Tasa de inhibición* para la unión del receptor A <sub>1</sub> de adenosina humano (unión de <sup>3</sup> H-DPCPX)
(IA)	92 %	14 %
(IB)	98 %	4 %
(IC)**	88 %	29 %
(ID)	100 %	28 %

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

\*\* compuesto para uso en la presente invención

5 El ensayo mencionado antes ha confirmado que el compuesto (I) muestra afinidad selectiva por los receptores A<sub>2A</sub> de adenosina.

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

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).

10 [Tabla 2] La afinidad por el receptor de adenosina

Compuesto N°	Tasa de inhibición * para la unión del receptor A <sub>2A</sub> de adenosina humano (unión de <sup>3</sup> H-CGS21680)	Tasa de inhibición * para la unión del receptor A <sub>1</sub> de adenosina humano (unión de <sup>3</sup> H-DPCPX)	Compuesto N°	Tasa de inhibición * para la unión del receptor A <sub>2A</sub> de adenosina humano (unión de <sup>3</sup> H-CGS21680)	Tasa de inhibición * para la unión del receptor A <sub>1</sub> de adenosina humano (unión de <sup>3</sup> 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 A<sub>2A</sub> de adenosina.

Ejemplo de ensayo 3 Efecto del compuesto (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el ensayo de conducta de enterramiento de mámoles en ratones

Este ensayo se conoce como uno de los sistemas de ensayo para los ansiolíticos (Folia Pharmacologica Japonica, 126, p.94 (2005)). La conducta de enterramiento de canicas del ratón es una conducta del ratón caracterizada por enterrar canicas en una capa de serrín sobre la que se han colocado las canicas, y es suprimida, sin ir acompañada de inhibición motora, por inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Dado que el comportamiento del ratón para tratar de cubrir y enterrar las inofensivas canicas en la capa de serrín es aparentemente similar a las compulsiones en los pacientes con trastornos obsesivo-compulsivos, que son repetidas a pesar de que reconocen que son poco razonables, y también dado que los ISRS son eficaces como fármacos terapéuticos para trastornos obsesivo-compulsivos, y por otras razones, la conducta de enterramiento de canicas se está posicionando como un modelo animal de trastorno obsesivo-compulsivo.

En este estudio se usaron ratones ICR machos (que pesaban 27,6 a 42,9 g, Japón SLC, Inc.). Una hora después de la administración oral de un vehículo [agua para inyección (Otsuka Pharmaceutical Factory) que contenía metilcelulosa (MC) a una concentración de 0,5% p/v; 0,5% p/v de solución de MC; grupo control] o el compuesto de ensayo (preparado suspendiéndolo en una solución al 0,5% p/v de MC para obtener una concentración de dosificación de 0,1 ml por 10 g de peso corporal de ratón, grupo de fármaco), se colocó cada ratón en una jaula, se colocaron igualmente 25 canicas (18 mm de diámetro) sobre la superficie de la capa de serrín (hasta 5 cm desde el fondo de la jaula). 30 minutos más tarde, se contó el número de canicas más que semienterradas en la capa de serrín. El recuento se realizó a ciegas.

Los efectos del fármaco se expresan como el número realmente medido de canicas enterradas y la tasa de inhibición se calcula por la siguiente ecuación.

[Ecuación 3]

$$\text{Inhibición (\%)} = \frac{\left( \begin{array}{c} \text{número de canicas} \\ \text{enterradas en el grupo} \\ \text{de} \end{array} \right) - \left( \begin{array}{c} \text{número de canicas} \\ \text{enterradas en el} \\ \text{grupo de fármaco} \end{array} \right)}{\left( \begin{array}{c} \text{número de canicas enterradas en el} \\ \text{grupo de control} \end{array} \right)} \times 100$$

Cuando se administró el compuesto (IC) a una dosis de 3 mg/kg, se inhibió significativamente la conducta de enterramiento de canicas en ratones (% de inhibición: 73,7%).

Dado que el compuesto (IC) exhibió un efecto de inhibición en el ensayo descrito anteriormente, el compuesto (I) que tiene una afinidad selectiva hacia los receptores  $A_{2A}$  de adenosina se consideró útil en el tratamiento y/o profilaxis de trastornos de ansiedad, incluyendo trastornos obsesivo-compulsivos.

Ejemplo de ensayo 4 Acción del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la prueba de interacción social en ratas

Dos ratas criadas por separado que pesan casi lo mismo se colocan en la misma jaula de medición y se examinan las interacciones sociales, tales como olfateo, seguimiento y acicalamiento presentadas por las dos ratas. Se sabe que estas interacciones sociales aumentan con la administración de los ansiolíticos existentes. Esta prueba está pensada como un modelo animal de fobia social o trastornos de ansiedad generalizada porque se considera que los entornos sociales contradictorios entre dos ratas causan estrés (Eur. J. Pharmacol., 408, pág. 41 (2000)).

En este estudio se usaron ratas macho SD (que pesaban entre 201,8 y 285,6 g, Charles River Japan Inc.). El día de la evaluación conductual, los animales se acimataron al entorno de ensayo a partir de 4 horas antes del comienzo del experimento. Sesenta minutos después de la administración oral de un vehículo (0,5% p/v de solución de MC) o un compuesto de ensayo (preparado en suspensión en solución de 0,5% p/v de MC para obtener una concentración de dosificación de 0,5 ml por 100 g de peso corporal de rata) se permitió que dos ratas se encontraran en una caja de acrílico (50 x 50 x 50 cm). El tiempo total de los comportamientos de interacción social (olfateo, seguimiento, acicalamiento y similares) durante la monitorización por espacio de 10 minutos inmediatamente después del encuentro (tiempo de interacción entre las ratas) se midió con un cronómetro.

Cuando se administró el compuesto (IC) a una dosis de 0,3 mg/kg, el tiempo de interacción entre ratas aumentó significativamente (119,3 ± 9,0 segundos frente a 85,2 ± 7,6 segundos para el tratamiento con vehículo, P = 0,01545, ensayo de Dunnett). La actividad espontánea también aumentó significativamente (12922,7 ± 646,8 recuentos versus 8635,3 ± 506,4 recuentos para el tratamiento del vehículo, P < 0,001, prueba de Dunnett).

Dado que el compuesto (IC) exhibió un efecto en el ensayo descrito anteriormente, el compuesto (I) que tiene una afinidad selectiva por los receptores  $A_{2A}$  de adenosina se consideró útil en el tratamiento y/o prevención de trastornos de ansiedad, incluyendo fobia social y/o trastornos de ansiedad generalizados.

Ejemplo de ensayo 5 Efecto del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo sobre la conducta de tipo ansiedad inducida por fármacos en el ensayo de interacción social en ratas

Usando el método del Ejemplo de Ensayo 4, se examinó el efecto de un compuesto sobre la ansiedad inducida con la administración de una sustancia ansiogénica. La yohimbina (antagonista del receptor  $\alpha_2$  de adrenalina) se conoce como una de las sustancias ansiogénicas. Se cree que la hiperactividad del locus coeruleus que acompaña a la acción antagonizante del receptor  $\alpha_2$  contribuye a la acción inductora de ansiedad de la yohimbina. Los síntomas de ansiedad que se desarrollan con la administración de yohimbina a personas sanas se reportaron como similares a trastornos de pánico, en cuya fisiopatología se considera que está en gran parte implicada la actividad anormal del locus coeruleus. Por esta razón, se cree que la ansiedad inducida por yohimbina es un modelo que refleja bien los síntomas de ansiedad (por ejemplo, trastornos de pánico) que acompañan a la actividad anormal del locus coeruleus.

Mientras tanto, el clorhidrato de meta-clorofenilpiperadina (mCPP) es una sustancia ansiogénica que tiene acción estimulante del receptor 5-HT<sub>2</sub>. Se informó de que mCPP inducía síntomas de ansiedad en sujetos sanos y agravaba los síntomas del trastorno de ansiedad generalizada en seres humanos. La respuesta de ansiedad inducida por mCPP es un modelo experimental que refleja bien la ansiedad (por ejemplo, trastorno de ansiedad generalizada) causada por señalización anormal especialmente a través de los receptores 5-HT<sub>2</sub>.

Primero, se examinó el efecto sobre la ansiedad inducida por Yohimbina.

En un grupo que recibió un vehículo (solución de MC al 0,5% p/v) administrado 30 minutos antes de la medición, el tiempo de interacción medio entre ratas observado fue de  $90,6 \pm 7,1$  segundos. Por el contrario, en un grupo que recibió yohimbina administrada 30 minutos antes de la medición (preparada disolviéndose en solución de MC al 0,5% p/v para obtener una concentración de dosificación de 0,25 ml por 100 g de peso corporal de rata y administrada oralmente a una dosis de 5 mg/kg), el tiempo de interacción entre ratas disminuyó significativamente ( $57,6 \pm 3,4$  segundos,  $P = 0,0010$ , ensayo de Aspin-Welch). Cuando se administró el compuesto (IC) (preparado en suspensión en una solución de 0,5% p/v de MC para obtener una concentración de dosificación de 0,25 ml por 100 g de peso corporal de rata) a una dosis de 0,03 mg/kg 30 minutos antes de la administración de yohimbina, la reducción de tiempo de interacción descrita anteriormente con yohimbina (5 mg / kg) mejoró significativamente (0,03 mg/kg:  $90,3 \pm 5,0$  segundos,  $P = 0,00019$ , prueba de Acero).

A continuación, se examinó el efecto sobre la ansiedad inducida por mCPP.

En un grupo que recibió un vehículo (0,5% p/v de MC, administrado oralmente a 0,25 ml por 100 g de peso corporal de rata) administrado 30 minutos antes de la medición, el tiempo de interacción medio entre ratas observado fue de  $83,4 \pm 5,1$  segundos. Por el contrario, en un grupo que recibía mCPP administrado 30 minutos antes de la medición (preparado disolviéndose en una solución de 0,5% p/v de MC para obtener una concentración de dosificación de 0,25 ml por 100 g de peso corporal de rata y administrado oralmente a una dosis de 0,5 mg/kg), el tiempo de interacción entre ratas disminuyó significativamente ( $32,5 \pm 3,6$  segundos,  $P < 0,001$ , prueba t de Student). Cuando se administró el compuesto (IC) (una suspensión en una solución de 0,5% p/v de MC preparada para obtener una concentración de dosificación de 0,25 ml por 100 g de peso corporal de rata) a una dosis de 0,3 mg/kg 30 minutos antes de la administración de mCPP, la reducción del tiempo de interacción descrita anteriormente por mCPP (0,5 mg/kg) mejoró significativamente (0,3 mg/kg:  $62,4 \pm 6,9$  segundos,  $P < 0,001$ , prueba de Dunnett).

Dado que el compuesto (IC) exhibió un efecto en el ensayo descrito anteriormente, el compuesto (I) que tiene una afinidad selectiva para los receptores A<sub>2A</sub> de adenosina se consideró útil en el tratamiento y/o profilaxis de trastornos de ansiedad inducidos por fármacos. También se consideró que el compuesto (I) era útil en el tratamiento y/o la prevención de trastornos de ansiedad, incluyendo trastornos de pánico y trastornos de ansiedad generalizados.

Ejemplo de ensayo 6 Efecto del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el ensayo de conflicto de Vogel en ratas

Esta prueba consiste en medir el recuento de lamidos (número de descargas durante el consumo) cuando se aplica una descarga eléctrica a una rata privada de agua cada vez que la rata bebe agua. Bajo esta condición, se cree que una rata se encuentra en un estado de conflicto entre la motivación para beber (factor de refuerzo positivo) y la aversión a recibir una descarga eléctrica (factor de refuerzo negativo, castigo). Cuando se administran ansiolíticos a una rata, se suprime la ansiedad por estímulos de castigo y se observa comportamiento en un intento de tomar un refuerzo positivo. Se piensa que esta prueba es un modelo animal de trastornos de ansiedad generalizados (Folia Pharmacologica Japonica, 115, p.5 (2005), Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology, 9, p.2389 (2006)).

En este estudio se usaron ratas Wistar macho (que pesaban 148,4 a 211,7 g, Japón SLC, Inc.) y un aparato experimental operante. La cámara consistió en una caja insonorizada, una jaula de prueba (25 × 30 × 25 cm), un generador de descarga, un controlador, un sensor de lamadura y un sistema de análisis de PC colocado en la caja insonorizada. La jaula de prueba tiene 20 rejillas en el piso y una boquilla de metal en la pared interior. A través de la boquilla, se permitió a las ratas tener libre acceso al agua potable. Se aplicó una corriente eléctrica suave entre las rejillas de suelo y la boquilla de metal en la jaula de prueba. La conducción de corriente al lamer (beber) se detectó

con el sensor de lamer y se midió con el sistema de análisis de PC a través del controlador. Se generó una corriente eléctrica utilizando el generador de descarga entre las rejillas del piso y la boquilla de metal en la jaula de prueba para aplicar descargas eléctricas a las ratas. Las ratas se adimataron en la jaula de ensayo durante 10 minutos, después se transfirieron a la jaula de alojamiento y se privaron de agua. Después de transcurridas 24 horas, los animales fueron colocados en la jaula de ensayo, permitiendo el libre acceso al agua potable durante 5 minutos (sin descargas eléctricas), fueron de nuevo transferidos a la jaula de alojamiento y privados de agua. Después de transcurridas 24 horas, se dejó que los animales tuvieran acceso libre al agua potable durante 5 minutos en la jaula de prueba (sesión previa a la administración de fármacos sin descargas eléctricas). Se contaron veinte lamidos de boquilla como respuesta de bebida y se determinó la frecuencia de consumo (recuento de bebidas) (valor previo). A los 60 minutos después de la sesión previa a la administración del fármaco, se administró por vía oral un vehículo (0,5% p/v de solución de MC) o un compuesto de ensayo (una suspensión en una solución de 0,5% p/v de MC preparada para obtener una concentración de dosificación de 0,5 ml por 100 g de rata peso corporal), 60 minutos después de la administración, se realizó la prueba durante 5 minutos (sesión sometida a prueba, con descargas eléctricas). En la sesión de prueba-castigada, se suministró a los animales una descarga eléctrica de 0,16 mA, 0,2 segundos/choque entre la rejilla de suelo y la boquilla de bebida después de cada 20º lamido por bebida de rata (bebida castigada). Los animales que no bebían agua fueron excluidos de la evaluación y sólo se promediaron y compararon los recuentos de bebida en los animales que estaban en un estado de conflicto.

En la sesión de prueba punitiva, el recuento de bebidas se redujo por descargas eléctricas en comparación con el de la sesión previa al fármaco (sesión previa al tratamiento:  $26,7 \pm 1,2$  veces, grupo de tratamiento del vehículo:  $6,1 \pm 0,8$  veces). Cuando se administró el compuesto (IC) a una dosis de 0,03 mg/kg, el número de descargas eléctricas recibidas aumentó significativamente ( $12,7 \pm 1,7$  veces,  $P = 0,003846$ , prueba de acero).

Dado que el compuesto (IC) presentó un efecto en el ensayo descrito anteriormente, el compuesto (I) que tiene una afinidad selectiva para los receptores  $A_{2A}$  de adenosina se consideró útil en el tratamiento y/o profilaxis de trastornos de ansiedad, incluyendo trastornos de ansiedad generalizados.

Ejemplo de ensayo 7 Efecto del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un ensayo de laberinto positivo elevado en rata

En esta prueba, surge un conflicto entre el impulso exploratorio de los roedores y una aversión innata a entrar en nuevos espacios abiertos (brazos abiertos), por lo que se ha informado que los fármacos que tienen actividad anti-ansiedad aumentan el tiempo que pasan en brazos abiertos y el número de entradas a brazos abiertos, mientras que la sustancia ansiogénica disminuye estos parámetros (Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology, 9, p.2389 (2006)). Se piensa que esta prueba es un modelo animal de trastornos de ansiedad generalizados (Folia Pharmacologica Japonica, 115, p.5 (2005), Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology Clínica, 9, p.2389 (2006)).

En este estudio se usaron ratas SD macho (que pesaban 133,8 a 260,2 g, Charles River Japan Inc.). Se utilizó un aparato en el que se cruzan perpendicularmente dos brazos abiertos (50x10 cm) que se extienden sobre la misma línea desde un área central de 10 cm cuadrados y dos brazos cerrados (50x10 cm) rodeados por una pared de 40 cm de altura. Sesenta minutos después de la administración oral de un vehículo (0,5% p/v de solución de MC) o un compuesto de ensayo (una suspensión en una solución de 0,5% p/v de MC preparada para obtener una concentración de dosificación de 0,5 ml por 100 g de peso corporal de rata) cada rata se colocó en el centro del laberinto elevado con su cabeza mirando hacia el brazo cerrado y se observó inmediatamente su comportamiento durante 5 minutos. El comportamiento de la rata en el laberinto se registró con una cámara de vídeo digital situada en el techo del laboratorio. Los tiempos y el número de entradas en los brazos abiertos, los brazos cerrados y la plataforma central, y la distancia recorrida se determinaron utilizando el software de análisis. Se determinó el tiempo pasado en los brazos abiertos, el porcentaje de entradas en brazos abiertos (relación entre el número de entradas en los brazos abiertos y el número total de entradas en los brazos abiertos y cerrados) y la distancia total recorrida en el laberinto durante el período de monitoreo para evaluar las influencias del compuesto de ensayo.

El tiempo empleado en los brazos abiertos, el porcentaje de entradas en los brazos abiertos y la distancia total recorrida en el laberinto en ratas con la administración del vehículo fueron de  $21,6 \pm 7,4$  segundos,  $15,5 \pm 3,0\%$  y  $2521,97 \pm 95,34$  cm, respectivamente. Cuando se administró el compuesto (IC) a una dosis de 0,1 mg/kg, aumentó significativamente el tiempo pasado en los brazos abiertos y el porcentaje de entradas en brazos abiertos (el tiempo pasado:  $61,6 \pm 10,9$  segundos,  $P = 0,01687$ , el porcentaje:  $33,4 \pm 6,3\%$ ,  $P = 0,04759$ , ensayo de Steel). El compuesto (IC) no afectó la distancia total recorrida en el laberinto ( $2414,83 \pm 102,13$  cm).

Dado que el compuesto (IC) mostró un efecto en el ensayo descrito anteriormente, el compuesto (I) que tiene una afinidad selectiva para los receptores  $A_{2A}$  de adenosina se consideró útil en el tratamiento y/o profilaxis de trastornos de ansiedad, incluyendo trastornos de ansiedad generalizados.

Ejemplo de ensayo 8 Efecto del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el ensayo de tensión de miedo condicionado (CFS) en ratas

En esta prueba (*Folia Pharmacologica Japonica*, 113, p.113 (1999), las influencias del estrés psicológico resultante de la experiencia de aversión pasada sobre organismos vivos se pueden medir como supresión conductual (reacción de congelación) o como hiperactividad del sistema nervioso autónomo (aumentos en la frecuencia respiratoria y la presión sanguínea).

5 En este estudio se usaron las ratas macho SD (que pesaban 140,2 a 320,0 g, Charles River Japan Inc.) y un sistema de ensayo de aprendizaje contextual. El aparato experimental consta de una caja insonorizada, una jaula de prueba (20 × 20 × 25 cm), un generador de descargas, un controlador, un monitor externo y un sistema de análisis de PC, que se colocaron en la caja insonorizada. La jaula de prueba tiene barras de acero inoxidable en el suelo a intervalos de 1 cm. Se generó una corriente eléctrica revuelta a partir del generador de choque utilizando un comando del programa especial. El interior de la caja de insonorización estaba equipado con un altavoz. Se generó un zumbido de 65 dB a través del controlador utilizando un comando del programa especial. El comportamiento del animal dentro de la jaula de prueba fue registrado con una cámara CCD, que se colocó en el techo de la caja a prueba de sonido. La inmovilización continuada durante al menos 2 segundos se definió como congelación. El porcentaje de comportamiento de congelación se determinó mediante  $(\text{Tiempo de congelación} / \text{Tiempo de ensayo}) \times 100$ . Los ensayos de acondicionamiento se realizaron bajo las condiciones que se muestran a continuación. Cada rata se colocó en la jaula durante 5 minutos y recibió descargas eléctricas (0,3 mA x 5 segundos) de las rejillas de suelo seis veces en total (60, 90, 120, 150, 180 y 210 segundos). Se generó un zumbido (10 kHz, 65 dB) durante 10 segundos desde 5 segundos antes de cada descarga eléctrica. Los ensayos de retención se realizaron bajo las condiciones que se muestran a continuación. Al día siguiente del acondicionamiento, sesenta minutos después de la administración de un vehículo (0,5% p/v de solución MC) o un compuesto de ensayo (una suspensión en una solución de 0,5% p/v de MC preparada para obtener una concentración de dosificación de 0,5 ml por 100 g de peso corporal de rata), la rata se colocó en la jaula de ensayo durante 5 minutos. De acuerdo con el mismo horario que el día anterior, sólo se generó un zumbido seis veces y se midió la duración del comportamiento de congelación. El período de prueba de 5 minutos se dividió en un período de pre-sono (0 a 1 minuto) desde inmediatamente después de la exposición al ambiente de prueba hasta la generación de un zumbido, un período de tono (1 a 4 minutos) durante la generación de un zumbido y un período de post-sono (4 a 5 minutos) después de la generación de un zumbido. Se comparó el porcentaje de congelación durante estos períodos.

La administración del compuesto (IC) a una dosis de 0,3 mg/kg, disminuyó significativamente el porcentaje de comportamiento de congelación en el período de tono (grupo de tratamiento con el vehículo:  $90,2 \pm 2,6$  segundos, grupo de tratamiento con compuesto:  $57,1 \pm 9,9$  segundos,  $P = 0,02867$ , ensayo de acero). También el compuesto (IC) disminuyó significativamente el porcentaje de comportamiento de congelación también en el período post-sono (grupo de tratamiento con el vehículo:  $59,8 \pm 9,6$  segundos, grupo de tratamiento con compuesto:  $23,4 \pm 8,1$  segundos,  $P = 0,01559$ , prueba de Dunnett).

35 Por lo tanto, el compuesto (I), que tiene una afinidad selectiva por los receptores  $A_{2A}$  de adenosina, se consideró útil en el tratamiento y/o prevención de trastornos de ansiedad, incluyendo trastornos de ansiedad psicológicos inducidos por el estrés (trastornos de estrés postraumático).

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.

40 La preparación farmacéutica según la presente invención puede contener, como ingrediente activo, el compuesto (IC) 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.

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.

50 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.

55 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.

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.

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 de ansiedad.

Ejemplos de otro componente farmacéutico a usar en la combinación incluyen otros fármacos que tienen una acción ansiolítica, por ejemplo, inhibidores de la recaptación de triptamina tales como buspirona, sertralina, paroxetina, nefazodona, fluoxetina y similares; agonistas del receptor GABA tales como benzodiazepina y similares (por ejemplo, diazepam, tofisopam, alprazolam, flutoprazepam y similares); antagonistas del factor de liberación de corticotropina tales como pivagabina y similares; Inhibidores de MAO tales como amisulprida y similares; y similares.

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.

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.

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.

El texto que sigue describe más específicamente la presente invención por medio de ejemplos.

#### Ejemplo 1

Los comprimidos que tienen las siguientes formulaciones se preparan de acuerdo con la manera convencional. Se mezclan el compuesto (IA) (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 3]

#### Formulación

compuesto (IA) *	20 mg
lactosa	143,4 mg

Formulación

almidón de patata	30 mg
hidroxipropilcelulosa	6 mg
estearato de magnesio	0,6 mg
<hr/>	
	200 mg

\*no induido en la presente invención

Ejemplo 2

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

[Tabla 4]

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

5 \*no induido en la presente invención

Ejemplo 3

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

[Tabla 5]

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

10 Los inyectables que tienen la siguiente fomulación 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).

15

[Tabla 6]

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 induido en la presente invención

Ejemplo 5

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

5 [Tabla 7]

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 induido en la presente invención)

Ejemplo 6

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

[Tabla 8]

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

## Ejemplo de referencia 1

Los compuestos (IA) - (ID) se obtuvieron según el método descrito en el documento WO2005/063743. Sólo el compuesto (IC) es un compuesto para uso de acuerdo con la presente invención.

## 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 viniltributilestano (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.

15  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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 dorrhídrico 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.

20  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  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.

30  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  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.

45  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  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).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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]<sup>+</sup> 372.

#### Ejemplo de referencia 5

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

- 5 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).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 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]<sup>+</sup> 422.

#### Ejemplo de referencia 6

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 hidruro 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.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 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).

- 25 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 (clorofomometanol = 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.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 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]<sup>+</sup> 483.

#### Ejemplo de referencia 7

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 recristalizó en etanol-agua para dar el compuesto (IJ) (45,0 mg, 56 %) como cristales blancos.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 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]<sup>+</sup> 428.

## Ejemplo de referencia 8

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

5 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  $\mu$ L, 3,54 mmol).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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  $\mu$ L, 4,60 mmol).

15  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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))

25 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 hidrodoruro 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 hidrodoruro 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 recrystalizó en etanol-agua para dar el compuesto (IM) (81,2 mg, 43 %).

30  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  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 hidrocioruro de ácido 2-piridilacético (196 mg, 1,13 mmol).

40  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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).

50  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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.

## Ejemplo de referencia 13

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

5 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 WO2005/063743 y ácido quinolin-3-carboxílico (142 mg, 0,820 mmol).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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 dorrídrico 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.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  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  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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 clorofomo. 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.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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 clorofomo. 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.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  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.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  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:  $[\text{M-H}]^-$  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.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  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 dorrhídico 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 hidrocloreto del ácido 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxílico (543 mg, 44 %) como un sólido de color marrón pálido.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  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 hidrocloreto del ácido 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxílico (165 mg, 0,827 mmol) obtenido anteriormente.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  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).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 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 [M + H]<sup>+</sup> 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 al 10 %/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 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 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 [M + H]<sup>+</sup> 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).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 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.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 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 [M + H]<sup>+</sup> 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=cetona (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 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 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: [M + H]<sup>+</sup> 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.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 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 [M + H]<sup>+</sup> 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).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 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).

Etapa 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.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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 Etapa 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.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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 Etapa 4: De la misma manera que en la etapa 1 del Ejemplo de referencia 17, se obtuvo el hidrocloruro 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.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  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 Etapa 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=etona (70,7 mg, 0,254 mmol) descrita en el documento WO2005/063743 y el hidrocloruro del ácido 7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-b]piridina-3-carboxílico (90,9 mg, 0,392 mmol) obtenido anteriormente.

20  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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 Etapa 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).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  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 Etapa 2: La 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il=tetrahidropiran-4-il=etona (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)triperidilidionofosfonio (PyBOP) (262 mg, 0,510 mmol), diisopropiletilamina (DIPEA) (150  $\mu\text{L}$ , 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 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.

35  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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=etona (151 mg, 0,541 mmol) obtenida por el método descrito en el documento WO2005/063743 y ácido 5-etilnicotínico (249 mg, 1,64 mmol).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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-cidopenta[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)tiazol-5-il=tetrahidropiran-4-il=cetona (120 mg, 0,432 mmol) y el hidrodoruro del ácido 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxílico (172 mg, 0,870 mmol).

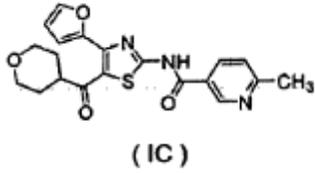
- 5  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1,80-2,01 (m, 4H), 2,18-2,30 (m, 2H), 3,03-3,20 (m, 5H), 3,52 (ddd, J = 2,9, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 4,01-4,10 (m, 2H), 7,03 (dd, J = 0,6, 2,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 1,7, 1,7 Hz, 1H), 8,08-8,10 (m, 1H), 8,68 -8,70 (m, 1H), 8,95-8,97 (m, 1H). ESIMS 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 de ansiedad tal como trastorno de pánico, agorafobia, trastorno obsesivo-compulsivo, fobia social, trastorno de estrés postraumático, fobia particular, trastorno de ansiedad generalizada o similares.

**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 profilaxis de un trastorno de ansiedad.
2. El derivado de tiazol o su sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, para uso en el tratamiento y/o profilaxis del trastorno de ansiedad seleccionado entre trastorno de pánico, agorafobia, trastorno obsesivo-compulsivo, fobia social, trastorno de estrés postraumático, fobia particular y trastorno de ansiedad generalizada.
- 10 3. Uso del derivado de tiazol descrito en la reivindicación 1 o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la producción de un agente para el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno de ansiedad.
4. El uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el trastorno de ansiedad es trastorno de pánico, agorafobia, trastorno obsesivo-compulsivo, fobia social, trastorno de estrés postraumático, fobia particular o trastorno de ansiedad generalizada.

15