(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 645 483**

(51) Int. Cl.:

C07D 277/26 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.08.2014** **E 14180847 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017** **EP 2985279**

(54) Título: **Compuestos heterocíclicos con actividad de mejora de la memoria de trabajo**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.12.2017

(73) Titular/es:

RED BULL GMBH (100.0%)
Am Brunnen 1
5330 Fuschl am See, AT

(72) Inventor/es:

LEBAN, JOHANN y
LUBEC, GERT

(74) Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 645 483 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

Compuestos heterocíclicos con actividad de mejora de la memoria de trabajo.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que se pueden usar para mejorar las funciones cognitivas, y en particular la memoria a corto plazo y/o la memoria de trabajo en individuos humanos, en particular en individuos que envejecen. En particular, la presente invención se refiere a nuevos compuestos que pueden mejorar el comportamiento de la memoria de trabajo.

La memoria de trabajo es el sistema que mantiene activamente múltiples piezas de información transitoria en la mente, donde se pueden manipular de una manera que las hacen útiles para el comportamiento dirigido hacia un objetivo. Esto implica la ejecución de tareas verbales y no verbales, tales como el razonamiento y la comprensión, y las hacen disponibles para el procesamiento posterior de la información (Becker JT *et al*. 1999 Brain Cogn 41 (1): 1-8). Esto es, se considera que la memoria de trabajo incluye subsistemas que almacenan y manipulan imágenes visuales o información verbal, respectivamente, y también una ejecutiva central que coordina estos subsistemas. Se ha propuesto incluir la representación visual de los posibles movimientos, y el conocimiento del flujo de información hacia dentro y hacia fuera de la memoria, todos ellos almacenados durante una cantidad de tiempo limitada (Schacter, Daniel (2009, 2011), Psychology Segunda Edición, United States of America, Worth Publishers, p. 227). El concepto de una memoria de trabajo se basa generalmente en el modo de Baddeley, como se propuso en 1974 y se complementó en el 2000 (Baddeley, Alan D.; Hitch, Graham (1974). “Working Memory”, en Gordon H. Bower: “The psychology of learning and motivation 2”, Academic Press, páginas 47 a 89; Baddeley A. noviembre 2000, “The episodic buffer: a new component of working memory?”, Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.) 4 (11), páginas 417 a 423). Se considera que las tareas de la memoria de trabajo requieren monitorización (es decir, manipulación de información o comportamientos) como parte de la terminación de acciones dirigidas a metas en el marco de procesos y distracciones que interfieren. Los procesos cognitivos necesarios para lograr esto incluyen el control ejecutivo y de atención de la memoria a corto plazo, lo que permite la integración temporal, el procesamiento, el descarte y la recuperación de información. Se ha descubierto que estos procesos son sensibles a la edad.

También está bien aceptado que la memoria a corto plazo es la capacidad para retener una pequeña cantidad de información en la mente en un estado activo, fácilmente disponible, durante un período de tiempo corto. Se cree que la duración de la memoria a corto plazo está en el orden de segundos. Una capacidad citada normalmente es 7 ± 2 elementos que se pueden mantener simultáneamente en la memoria a corto plazo (Miller G., March 1956, “The magical number seven plus or minus two: some limits on our capacity for processing information”, Psychological Review 63 (2): 1-979). Por el contrario, la memoria a largo plazo puede retener una cantidad indefinida de información.

La memoria de trabajo es necesaria para la vida diaria, y se reduce en el envejecimiento (Gazzaley A. *et al*. Nature Neuroscience 8, 1298-1300 (2000)). Además del envejecimiento, los déficits de la memoria de trabajo pueden estar causados por demencias subyacentes que se adscriben normalmente a alteración ejecutiva central y se supone que están relacionados con la disfunción del lóbulo frontal. La memoria de trabajo está reducida en la enfermedad de Parkinson.

Los pacientes que sufren demencia del tipo Alzheimer (AD) tienen particularmente alterado el funcionamiento del componente ejecutivo central de la memoria de trabajo. Los fracasos de ejecución en ensayos estándar de atención y función ejecutiva refuerzan esta interpretación. La enfermedad de Alzheimer (AD) es la causa principal de demencia; hay 35 millones de personas que sufren actualmente este trastorno neurodegenerativo progresivo. El número de pacientes con demencias se duplicará hacia 2030, y se estima que más de 115 millones de personas con trastornos cerebrales se verán afectadas hacia 2050. Según la Asociación de Alzheimer, AD es la tercera enfermedad más cara que se clasifica después de las enfermedades cardiovasculares y cáncer. No existe ninguna cura ni ningún ensayo de diagnóstico preclínico temprano disponible para AD. Actualmente existe solamente una terapia sintomática, que no es capaz de detener la progresión de la enfermedad. Los costes globales de la demencia (cuidados sociales y costes médicos) son actualmente más de 1% del PIB, y probablemente aumentarán 85% hacia 2030. Donepezilo, rivastigmina y galantamina son conocidos como inhibidores de colinesterasas. Los inhibidores de colinesterasas, particularmente rivastigmina y donepezilo, pueden reducir la gravedad de algunos síntomas del comportamiento y psicológicos en la demencia, y pueden ayudar a retrasar su comienzo de demencia. Los inhibidores de colinesterasas son especialmente eficaces en la demencia con cuerpos de Lewy y demencia relacionada con la enfermedad de Parkinson a la hora de tratar síntomas de agitación, apatía y psicóticos. La memantina es un antagonista del receptor de NMDA (N-metil-D-aspartato) de afinidad media. La memantina forma una clase independiente entre sustancias contra la demencia modernas, debido a su principio activo glutamatérgico único, como una sustancia que actúa específicamente sobre el sistema neurotransmisor glutamatérgico, benzodiazepinas, antidepresivos, anticonvulsionantes y estabilizantes del estado de ánimo. Todos los fármacos mencionados anteriormente se pueden usar en combinación.

También se descubre que los esquizofrénicos muestran tareas de respuesta retrasada espaciales alteradas, en

analogía a aquellas que se han usado para evaluar la función de la memoria de trabajo de la corteza prefrontal dorsolateral en monos rhesus. En este estudio, los pacientes esquizofrénicos y dos grupos de control, sujetos normales y pacientes psiquiátricos bipolares, se evaluaron en la versión oculomotora de la tarea de memoria, una versión háptica de la misma tarea, y dos tareas de control: i) una tarea sensorial que no requirió memoria de trabajo, y ii) el ensayo de amplitud de dígitos. Los pacientes con esquizofrenia mostraron déficits notables en comparación con los dos grupos de control (Sohee Park *et al.*, Arch Gen Psychiatry, 1992, 49(12), 975 a 982). Se mostró que la memoria de trabajo espacial en participantes con esquizofrenia de comienzo en la niñez y trastorno de déficit de atención/hiperactividad (ADHD) mostraron déficits en la memoria de trabajo verbal y espacial (Canan K. *et al.*, Psychiatry Research, Volumen 80, Publicación 2, 17 de agosto de 1998, páginas 165 a 176).

Aunque se han realizado numerosos intentos, todavía no se ha encontrado una forma eficiente y eficaz de cómo enfrentarse con la alteración de la memoria de trabajo o déficits de memoria a corto plazo.

En el documento WO 03/059873 A1 se describen compuestos farmacéuticos que comprenden tanto un grupo tiazol como un carbono cuaternario que comprende tres grupos fenílicos próximos a un resto sulfóxido.

Estos compuestos deben suministrar un medicamento que regule los canales de potasio activados por calcio y que actúe como modulador de los canales de SKca y/o IKca. Según este documento, los compuestos farmacéuticos propuestos deben ser adecuados para el tratamiento de enfermedades o afecciones como enfermedades respiratorias tales como asma, fibrosis cística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y rinorrea, convulsiones, espasmos vasculares, espasmos de las arterias coronarias, trastornos renales, enfermedad renal policística, espasmos de la vejiga, incontinencia urinaria, obstrucción de la salida de la vejiga, síndrome de intestino irritable, disfunción gastrointestinal, diarrea secretora, isquemia, isquemia cerebral, enfermedad cardíaca isquémica, angina de pecho, cardiopatía coronaria, lesión cerebral traumática, psicosis, ansiedad, depresión, demencia, déficits de memoria y de atención, enfermedad de Alzheimer, dismenorrea, narcolepsia, enfermedad de Reynaud, claudicación intermitente, síndrome de Sjorgren, migraña, arritmia, hipertensión, ataques de ausencia, distrofia muscular miotónica, xerostomía, diabetes tipo 11, hiperinsulinemia, parto prematuro, calvicie, cáncer, y supresión inmune, en particular para reducir o inhibir acciones reguladoras inmunes indeseadas, enfermedad de Addison, alopecia areata, espondilitis anquilosante, anemia hemolítica (anemia hemolítica), anemia perniciosa (anemia perniciosa), aftas, estomatitis aftosa, artritis, trastornos arterioscleróticos, osteoartritis, artritis reumatoide, aspermatogénesis, asma bronquial, asma autoinmune, hemolisis autoinmune, enfermedad de Bechet, enfermedad de Boeck, enfermedad inflamatoria del intestino, linfoma de Burktt, enfermedad de Crohn, coroiditis, colitis ulcerosa, celiaquía, crioglobulinemia, dermatitis herpetiforme, dermatomiositis, diabetes tipo I insulinodependiente, diabetes juvenil, diabetes insípida idiopática, diabetes mellitus insulinodependiente, enfermedades desmielinizantes autoinmunes, contractura de Dupuytren, encefalomielitis, encefalomielitis alérgica, endoftalmitis facoanafiláctica, enteritis alérgica, síndrome de enteropatía autoinmune, eritema nudoso leproso, parálisis facial idiopática, síndrome de fatiga crónica, fiebre reumática, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, enfermedad de Hamman-Rich, enfermedad de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, pérdida repentina de audición, pérdida sensoneuronal de audición, hepatitis crónica, enfermedad de Hodgkin, hemoglobinuria paroxística, hipogonadismo, ileítis regionalis, iritis, leucopenia, leucemia, lupus eritematoso diseminado, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso cutáneo, linfogranuloma maligno, mononucleosis infecciosa, miastenia grave, mielitis transversa, mixedema idiopático primario, nefrosis, oftalmia simpática, orquitis granulomatosa, pancreatitis, pénfigo, pénfigo vulgar, panarteritis nudosa, poliartritis crónica primaria, polimiositis, polirradiculitis aguda, psoriasis, púrpura, pioderma gangrenoso, tiroiditis de Quervain, síndrome de Reiter, sarcoidosis, esclerosis atáxica, esclerosis sistémica progresiva, escleritis, esclerodermia, esclerosis múltiple, esclerosis diseminada, atrofia esplénica adquirida, infertilidad debido a anticuerpos antiespermatozoides, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica idiopática, timoma, uveítis anterior aguda, vitíligo, SIDA, VIH, SCID y enfermedades asociadas al virus de Epstein Barr tales como síndrome de Sjorgren, linfoma de células B asociado a virus (SIDA o EBV), enfermedades parasitarias tales como Leishmania, y estados mórbidos inmunosuprimidos tales como infecciones víricas tras transplante de aloinjertos, síndrome de injerto frente a hospedante, rechazo de transplantes, o SIDA, cánceres, hepatitis crónica activa y diabetes, síndrome de choque tóxico, envenenamiento alimentario, y rechazo de transplantes.

El documento US 2002/0183334 se refiere a tioacetamidas sustituidas. El conjunto más bien amplio de compuestos descritos en el documento US 2002/0183334 debe ser adecuado para el tratamiento de somnolencia, cansancio, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebral, apoplejía, apnea del sueño, trastornos alimentarios, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, disfunción cognitiva, trastornos asociados con hipofuncionalidad de la corteza cerebral, depresión, esquizofrenia, y síndrome de fatiga crónica, y también para la promoción de insomnio, estimulación del apetito, o estimulación de la ganancia de peso.

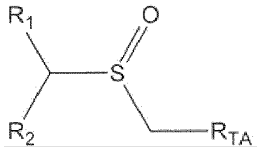
En el documento WO 03/066035 se describe un amplio intervalo de tioéter sulfonamidas, que deben ser adecuadas para el tratamiento de diabetes mellitus.

El documento US 2005/0234040 se refiere a derivados aromáticos y bis-fenil sulfinílicos tricíclicos. Los compuestos especificados en este documento deben producir medicamentos adecuados para el tratamiento de

somnolencia excesiva, promoción y/o mejora del insomnio, preferentemente mejora del insomnio en pacientes con somnolencia excesiva asociada con narcolepsia, apnea del sueño, preferentemente apnea del sueño obstructiva/hipopnea, y trastorno del sueño a causa del trabajo por turnos, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, isquemia cerebral, apoplejía, trastornos alimentarios, trastorno de déficit de atención ("ADD"), trastorno de hiperactividad con déficit de atención ("ADHD"), depresión, esquizofrenia, fatiga, preferentemente fatiga asociada con cáncer o enfermedades neurológicas, tales como esclerosis múltiple y síndrome de fatiga crónica, estimulación del apetito y ganancia de peso, y mejora de la disfunción cognitiva.

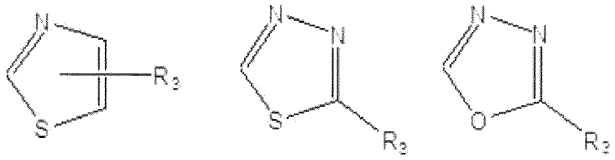
Todavía siguen faltando compuestos y métodos que están diseñados específicamente para la mejora de la memoria a corto plazo y/o de trabajo. Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar agentes que incrementan el comportamiento de la memoria a corto plazo y/o de la memoria de trabajo, en particular tanto en sujetos enfermos así como en sujetos sanos. Es otro objetivo de la presente invención tratar el declive dependiente de la edad de la memoria de trabajo y/o de la memoria a corto plazo, y proporcionar un agente eficaz que se puede usar para el tratamiento de trastornos que a su vez requieren una mejora de la memoria de trabajo y/o de la memoria a corto plazo.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto químico que presenta la fórmula general (I):



en la que R_1 y R_2 son, iguales o independientemente, arilo, heteroarilo, arilo condensado, heteroarilo condensado, arilo mono- o multisustituido, heteroarilo mono- o multisustituido, arilo condensado mono- o multisustituido, heteroarilo condensado mono- o multisustituido;

R_{TA} es un anillo de 2-1,3-, o 4-1,3- o 5-1,3-tiazol con la fórmula general (IIa), o un anillo de 1,3,4-tiadiazol con la fórmula general (IIb), o un anillo de 1,3,4-oxadiazol con la fórmula general (IIc),



Fórmula (IIa) Fórmula (IIb) Fórmula (IIc)

R_3 está presente 1 o 2 veces, igual o independientemente,

en el que R3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilamino, en particular dialquilamino, arilamino, en particular diarilamino, hidroxialquilamino, alcoxi, arilalquilo, hidroxialquilo, tioalquilo, haloalquilo, haloarilo, haloarilalquilo, haloalcoxi, alquilo mono- o multisustituido, cicloalquilo mono- o multisustituido, heterocicloalquilo mono- o multisustituido, alquilamino mono- o multisustituido, en particular dialquilamino, arilamino mono- o multisustituido, en particular diarilamino, hidroxialquilamino mono- o multisustituido, alcoxi mono- o multisustituido, arilalquilo mono- o multisustituido, hidroxialquilo mono- o multisustituido, tioalquilo mono- o multisustituido, haloalquilo mono- o multisustituido, haloarilo mono- o multisustituido, haloarilalquilo mono- o multisustituido, haloalcoxi mono- o multisustituido y éster de carboxilato, en el que sustituido significa sustituido con un resto seleccionado del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, alquiltío, éter, hidroxilo, fluoruro, cloruro, bromuro y yoduro.

Se ha descubierto que se prefieren los compuestos según la fórmula (I) en la que R3 es hidrógeno o alquilo, en particular metilo, o hidroxialquilo, en particular hidroximetilo. También se prefieren aquellos compuestos según la fórmula (I) en la que R3 es alquilo sustituido con al menos un resto seleccionado del grupo que consiste en heterocicloalquilo, ácido carboxílico, amida y éster. A este respecto, incluso son más preferidos los restos R3 en los que alquilo es metilo sustituido con heterocicloalquilo, preferentemente heterocicloalquilo que contiene al menos dos heteroátomos. Esto es, en esta forma de realización, alquilo representa un grupo que forma un puente de alquileno, en particular un grupo que forma puente de metileno, entre el heterociclo según la fórmula (IIa), (IIb) o (IIc) y el grupo heterocicloalquilo. El heterocicloalquilo se selecciona preferentemente del grupo que consiste en morfolino, piperazino y metilpiperazino.

Arilo, es decir, un grupo arilo, en el contexto de la presente invención representa preferentemente fenilo, y arilo

sustituido representa preferentemente fenilo mono- o multisustituido. El fenilo sustituido ejemplificativo incluye, por ejemplo, -o-C_6H_4-R', -m-C_6H_4-R' y -p-C_6H_4-R', en los que R' se define como el resto R3 anterior para la fórmula (I). Arilo condensado, en el contexto de la presente invención, representa preferentemente un resto aromático que está condensado con al menos un sistema anular aromático, estando constituido el grupo arilo condensado, en particular, de cinco a 15 átomos de carbono, por ejemplo naftilo y antracenilo. Estos arilos condensados también pueden estar mono- o multisustituidos, por ejemplo 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracenilo o 2-antracenilo, como se define en la presente memoria.

El heteroarilo, es decir, un grupo heteroarilo, en el contexto de la presente invención representa preferentemente un grupo aromático heterocíclico de 3 a 8 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N, y S. Heteroarilo, en el contexto de la presente invención, también incluye un anillo heteroarílico que está condensado a otro anillo aromático. Tanto el grupo heteroarilo como el grupo heteroarilo condensado también pueden estar mono- o multisustituidos como se define en la presente memoria.

El alquilo, es decir, un grupo alquilo, en el contexto de la presente invención, comprende preferentemente un resto alquilo, alquenilo y alquinilo, en particular un resto alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 y alquinilo de C_2-C_6. Los restos adecuados se seleccionan del grupo que consiste en -CH_3, -C_2H_5,-CH=CH_2, -C≡CH, -C_3H_7, -CH(CH_3)$_2$, CH_2-CH=CH_2, -C(CH_3)=CH_2, -CH=CH-CH_3, -C≡C-CH_3, -CH_2-C≡CH, -C_4H_9, -CH_2-CH(CH_3)$_2$, -CH(CH_3)-C_2H_5, -C(CH_3)$_3$, -C_5H_{11}, -C_6H_{13},-C(R')$_3$, -C_2(R')$_5$, -CH_2-C(R')$_3$,-C_3(R')$_7$, -C_2H_4-C(R')$_3$, -C_2H_4-CH=CH_2, -CH=CH-C_2H_5, -CH=C(CH_3)$_2$, -CH_2-CH=CH-CH_3, -CH=CH-CH=CH_2, -C_2H_4-C≡CH, -C≡C-C_2H_5, -CH_2-C≡C-CH_3, -C≡C-CH=CH_2, -CH=CH-C≡CH, -C≡C-C≡CH, -C_2H_4-CH(CH_3)$_2$, -CH(CH_3)-C_3H_7, -CH_2-CH(CH_3)-C_2H_5, -CH(CH_3)-CH(CH_3)$_2$, -C(CH_3)$_2$-C_2H_5, -CH_2-C(CH_3)$_3$, -C_3H_6-CH=CH_2, -CH=CH-CH_3H_7, -C_2H_4-CH=CH-CH_3, -CH_2-CH=CH-C_2H_5, -CH_2-CH=CH-CH=CH_2, -CH=CH-CH-CH-CH_3, -CH=CH-CH_2-CH=CH_2, -C(CH_3)=CH-CH=CH_2, -CH-C(CH_3)-CH=CH_2,-CH=CH-C(CH_3)=CH_2,-CH_2-CH-C(CH_3)$_2$, C(CH_3)=C(CH_3)$_2$, -C_3H_6-C≡CH, -C≡C-C_3H_7, -C_2H_4-C≡C-CH_3, -CH_2-C≡C-C_2H_5, -CH_2-C≡C-CH=CH_2, -CH_2-CH=CH-C≡CH, -CH_2-C≡C-C≡CH, -C≡C-CH=CH-CH_3, -CH=CH-C≡C-CH_3, -C≡C-C≡C-CH_3, -C≡C-CH_2-CH=CH_2, -CH=CH-CH_2-C≡CH, -C≡C-CH_2-C≡CH, -C(CH_3)=CH-CH-CH_2, -CH=C(CH_3)-CH=CH_2, -CH=CH-C(CH_3)-CH_2, -C(CH_3)=CH-C≡CH, -CH=C(CH_3)-C≡CH, -C≡C-C(CH_3)=CH_2, -C_3H_6-CH(CH_3)$_2$, -C_2H_4-CH(CH_3)-C_2H_5, -CH(CH_3)-C_4H_9, -CH_2-CH(CH_3)-C_3H_7, -CH(CH_3)-CH_2-CH(CH_3)$_2$, -CH(CH_3)-CH(CH_3)-C_2H_5, -CH_2-CH(CH_3)-CH(CH_3)$_2$, -CH_2-C(CH_3)$_2$-C_2H_5, -C(CH_3)$_2$-C_3H_7, -C(CH_3)$_2$-CH(CH_3)$_2$, -C_2H_4-C(CH_3)$_3$, -CH(CH_3)-C(CH_3)$_3$, -C_4H_8-CH=CH_2, -CH=CH-C_4H_9, -C_3H_6-CH=CH-CH_3, -CH_2-CH=CH-C_3H_7, -C_2H_4-CH=CH-C_2H_5, -CH_2-C(CH_3)=C(CH_3)$_2$, -C_2H_4-CH=C(CH_3)$_2$, -C_4H_8-C≡CH, -C≡C-C_4H_9, -C_3H_6-C≡C-CH_3, -CH_2-C≡C-C_3H_7, y -C_2H_4-C≡C-C_2H_5;

en los que R' se puede definir como el resto R3 como se describe anteriormente para la fórmula (I). R', como se cita anteriormente, es preferentemente hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo o isobutilo, en particular hidrógeno, metilo o i-propilo.

El grupo alquilo según una forma de realización preferida de fórmula (I), en particular para el resto R3, es metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, sec-butilo, e isobutilo, preferentemente metilo o isopropilo, y más preferentemente, alquilo se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, iso-propilo, y terc-butilo.

Arilalquilo, es decir, un grupo arilalquilo, en el contexto de la presente invención, representa preferentemente un alquilo de C_1-C_6 lineal o ramificado sustituido con al menos un grupo arilo como se define anteriormente, preferentemente bencilo o feniletilo. El arilalquilo mono- o multisustituido adecuado comprende, por ejemplo, 4-hidroxibencilo, 3-fluorobencilo o 2-fluorofeniletilo.

Cicloalquilo, es decir, un grupo cicloalquilo, en el contexto de la presente invención, representa preferentemente un sistema anular no aromático que contiene tres a ocho átomos de carbono, preferentemente cuatro a ocho átomos de carbono. Con cicloalquilo mono- o multisustituido, uno o más de los átomos de carbono en el anillo pueden estar sustituidos con un grupo R' como se define anteriormente, preferentemente metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-, i- o t-butilo. Los grupos cicloalquilo de C_3-C_8 adecuados se pueden seleccionar del grupo que consiste en -ciclo-C_3H_5, -ciclo-C_4H_7, -ciclo-C_5H_9, -ciclo-C_6H_{11}, -ciclo-C_7H_{13}, y -ciclo-C_8H_{15}.

Heterocicloalquilo, es decir, grupo heterocicloalquilo, en el contexto de la presente invención, representa preferentemente un sistema anular de carbonos no aromático en el que uno o más átomos de carbono anulares se han sustituido por un grupo funcional heteroatómico tal como O, S, SO, SO_2, N, o NR'2, en el que R' se define como se describe anteriormente. Los grupos heterocicloalquilo preferidos se pueden seleccionar del grupo que consiste en morfolin-4-ilo, piperazinilo, e I-alquilpiperazin-4-ilo.

Hidroxialquilo, es decir, un grupo hidroxialquilo, en el contexto de la presente invención, representa preferentemente un grupo hidroxialquilo en el que el grupo alquilo se define como se describe anteriormente, preferentemente metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-, i- o t-butilo. Los grupos hidroxialquilo adecuados se seleccionan de los grupos que consisten en un hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, e hidroxi-iso-propilo. El grupo hidroxialquilo según una forma de realización preferida de fórmula (I) es hidroximetilo. Una vez enlazado, el grupo alquilo o metilo también se puede denominar como grupo alquileno o metileno, respectivamente.

Alquiltío, es decir, un grupo alquiltío, en el contexto de la presente invención, representa preferentemente un grupo alquiltío en el que el grupo alquilo se define como se describe anteriormente, preferentemente para R3, en particular tiometilo.

Haloalquilo, es decir, un grupo haloalquilo, en el contexto de la presente invención, representa preferentemente un grupo haloalquilo en el que el grupo alquilo se define como se describe anteriormente, en particular para R3, y en el que dicho alquilo está sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente sustituido con uno a cinco átomos de halógeno, en particular con átomos de flúor o cloro. En una forma de realización preferida, el grupo haloalquilo se selecciona del grupo que consiste en $-C(R^{10})_3$, $-CR^{10}(R^{10'})_2$, $-CR^{10}(R^{10'})R^{10''}$, $-C_2(R^{10})_5$, $-CH_2-C(R^{10})_3$, $-C(R^{10'})_2-CH(R^{10'})_2$, $-CH_2-CR^{10}(R^{10'})_2$, $-CH_2-CR^{10}(R^{10'})R^{10''}$, $-C_3(R^{10})_7$, o $-C_2H_4-C(R^{10})_3$, en los que R^{10}, $R^{10'}$, $R^{10''}$ representan F, Cl, Br o I, preferentemente F.

Haloarilo, es decir, un grupo haloarilo, en el contexto de la presente invención, representa preferentemente un grupo haloarilo en el que al menos un átomo de carbono aromático está sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente sustituido con uno a cinco átomos de halógeno. Preferentemente, los átomos de halógeno se seleccionan del grupo que consiste en átomos de flúor, cloro y bromo, y preferentemente flúor.

Haloarilalquilo, es decir, un grupo haloarilalquilo, en el contexto de la presente invención, representa preferentemente un grupo haloarilalquilo en el que el grupo arilalquilo se define como se describe anteriormente, y en el que al menos un átomo de carbono aromático de dicho grupo arilo está sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente sustituido con uno a cinco átomos de halógeno. Preferentemente, los átomos de halógeno se seleccionan del grupo que consiste en átomos de flúor, cloro, bromo y yodo, más preferentemente de átomos de flúor y cloro.

Haloalcoxi, es decir, un grupo haloalcoxi, en el contexto de la presente invención, representa preferentemente un grupo haloalcoxi en el que el grupo alcoxi se define como se representa anteriormente, y en el que dicho alcoxi está sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente sustituido con uno a cinco átomos de halógeno, en particular con átomos de flúor, cloro, bromo y/o yodo, más preferentemente átomos de flúor y/o cloro. Preferentemente, el grupo haloalcoxi se selecciona del grupo que consiste en $-OC(R^{10})_3$, $-OCR^{10}(R^{10'})_2$, $-OCR^{10}(R^{10'})R^{10''}$, $-OC_2(R^{10})_5$, $-OCH_2-C(R^{10})_3$, $-OCH_2-CR^{10}(R^{10'})_2$, $-OCH_2-CR^{10}(R^{10'})R^{10''}$, $-OC_3(R^{10})_7$ o $-OC_2H_4-C(R^{10})_3$, en los que R^{10}, $R^{10'}$, $R^{10''}$ representan F, Cl, Br o I, preferentemente F.

Alquilamino, es decir, un grupo alquilamino, en el contexto de la presente invención, representa preferentemente un grupo alquilamino en el que el grupo alquilo se define como se describe anteriormente, en particular para R3. El grupo alquilamino, en el contexto de la presente invención, representa preferentemente un grupo $(alquil)_2$-N-, es decir, un grupo dialquilamino, o un grupo alquil-NH-. Se prefiere el grupo dialquilamino. Alquilo se define preferentemente como se describe anteriormente.

Arilamino, es decir, un grupo diarilamino, en el contexto de la presente invención, representa preferentemente un grupo arilamino en el que el grupo arilo se define como se describe anteriormente. El grupo arilamino representa un grupo $(aril)_2$-N-, es decir, un grupo diarilamino, o un grupo aril-NH-. Se prefiere el grupo diarilamino, en particular el grupo difenilamino. Arilo se define previamente como se describe anteriormente.

Hidroxialquilamino, es decir, un grupo hidroxialquilamino, en el contexto de la presente invención, representa preferentemente un grupo hidroxialquilamino en el que el grupo alquilo se define como se describe anteriormente, en particular para R3, y en el que el grupo hidroxialquilamino representa un grupo $(HO\text{-}alquil)_2$-N- o un grupo HO-alquil-NH-, o un grupo (HO-alquil)-N-(alquil)-. Alquilo se define preferentemente como se describe anteriormente.

Se prefieren particularmente aquellos compuestos según la fórmula (I) en la que al menos uno de R_1 y R_2 es arilo o arilo sustituido, preferentemente fenilo o fenilo sustituido, por ejemplo tolilo.

Según otra forma de realización del compuesto de fórmula (I), R_1 es arilo o arilo sustituido, preferentemente fenilo o fenilo sustituido, por ejemplo tolilo, y R_2 es heteroarilo o heteroarilo sustituido.

Se ha descubierto que se pueden obtener los resultados más prometedores cuando en la fórmula (I) tanto R_1 como R_2 son fenilo o fenilo sustituido, preferentemente fenilo.

Además, los compuestos según la fórmula (I) producen resultados particularmente mejorados en términos de funciones cognitivas, tales como memoria a corto plazo y/o memoria de trabajo, en particular memoria de trabajo, en los que R_{TA} es un grupo tiazol, preferentemente un grupo 2-tiazol, especialmente 2-tiazol, o un grupo 4-tiazol, en particular 2-metil-4-tiazol. En otra forma de realización preferida, R_{TA} es un grupo tiadiazol, preferentemente un grupo 1,3,4-tiazol-5-oxialquilo, especialmente 1,3,4-tiadiazol-5-oximetilo. Y en otra forma de realización preferida del compuesto según la fórmula (I), R_{TA} es un grupo 1,3,4-oxadiazol, preferentemente 1,3,4-oxadiazol.

Los compuestos preferidos según la fórmula (I) en términos de mejora de las funciones cognitivas, en particular

memoria a corto plazo y/o memoria de trabajo, más preferentemente memoria de trabajo, son aquellos seleccionados del grupo que consiste en 2-(difenilmetanosulfinilmetil)-1,3-tiazol, 4-(difenilmetanosulfinilmetil)-1,3-tiazol, 2-(difenilmetanosulfinilmetil)-4-metil-1,3-tiazol, 4-(difenilmetanosulfinilmetil)-2-metil-1,3-tiazol, 2-(difenilmetanosulfinilmetil)-4-oximetil-1,3,4,-tiadiazol, y 2-(difenilmetanosulfinilmetil)-1,3,4-oxadiazol, preferentemente 4-(difenilmetanosulfinilmetil)-2-metil-1,3-tiazol. En este contexto, se prefiere particularmente, de forma particular con respecto a la mejora de la memoria de trabajo, 4-(difenilmetanosulfinilmetil)-2-metil-1,3-tiazol.

En consecuencia, con los compuestos según la fórmula (I), que contienen preferentemente el grupo de la fórmula general (IIa) o (IIb), en particular (IIa), se proporciona con la presente invención un nuevo quimiotipo de compuestos, en particular con efectos mejoradores de la memoria de trabajo, que se pueden usar para mejorar las funciones cognitivas, en particular la memoria a corto plazo y/o la memoria de trabajo, más preferentemente la memoria de trabajo, tanto con individuos sanos, por ejemplo sanos que envejecen, como individuos enfermos, por ejemplo enfermos que envejecen. Además, con los compuestos de fórmula (I) también se pueden tratar eficazmente pacientes con trastornos de demencia en los que es beneficiosa la mejora de la memoria de trabajo y/o de la memoria a corto plazo. Esto es, con los compuestos de la presente invención como se especifica con la fórmula (I), que contienen preferentemente el grupo de la fórmula general (IIa) o (IIb), en particular (IIa), se pueden mejorar las funciones cognitivas y en particular la memoria de trabajo en individuos humanos, en particular en individuos que envejecen. Por tanto, la presente invención proporciona un compuesto según la fórmula (I) para uso en la mejora de las funciones cognitivas, y en particular la memoria a corto plazo y/o la memoria de trabajo, en particular la memoria de trabajo, en individuos humanos, en particular en individuos que envejecen. Sin embargo, en general, con la presente invención se proporcionan compuestos de fórmula (I) como se define en la presente memoria para uso en terapia, es decir, para uso como un medicamento.

Es de particular interés que con los compuestos de fórmula (I), que contienen preferentemente el grupo de la fórmula general (IIa) o (IIb), en particular (IIa), se pueden lograr mejoras en términos de las funciones cognitivas, en particular memoria a corto plazo y/o memoria de trabajo, con individuos humanos que no tienen déficits de memoria a corto plazo y/o déficits de memoria de trabajo y/o defectos cognitivos. En consecuencia, estos resultados se pueden obtener con individuos que no tienen déficits de memoria a corto plazo y/o déficits de memoria de trabajo y/o defectos cognitivos causados por enfermedades del cerebro. Los compuestos según la presente invención se pueden administrar así también a y también son eficaces con individuos sanos, para mejorar la memoria a corto plazo y/o la memoria de trabajo, en particular la memoria de trabajo, y/u otras capacidades cognitivas (o para superar déficits respectivos). En consecuencia, la presente invención también se refiere por lo tanto al uso de un compuesto según la presente invención para la mejora de la memoria a corto plazo y/o la memoria de trabajo, en particular la memoria de trabajo, y/o déficits cognitivos en individuos sanos, en particular en individuos sanos que envejecen.

Además, con los compuestos de fórmula (I), que contienen preferentemente el grupo de la fórmula general (IIa) o (IIb), en particular (IIa), también se pueden lograr mejoras en términos de funciones cognitivas, en particular memoria a corto plazo y/o memoria de trabajo, más preferentemente memoria de trabajo, con individuos humanos que tienen déficits de memoria a corto plazo y/o déficits de memoria de trabajo y/o defectos cognitivos, en particular déficits de memoria de trabajo, provocados por enfermedades del cerebro. A este respecto, un paciente se puede tratar con los compuestos según la fórmula (I), que contienen preferentemente el grupo de la fórmula general (IIa) o (IIb), en particular (IIa), que tiene déficits de memoria a corto plazo y/o déficits de memoria de trabajo y/o defectos cognitivos causados por Alzheimer; síndrome de Down; alteración cognitiva vascular, apoplejía; demencia frontotemporal; demencia de comportamiento, semántica o de tipo afasia progresiva; demencia con cuerpos de Lewy; demencias subcorticales; demencia por enfermedad de Parkinson; demencia relacionada con el alcohol; demencia causada por lesión cerebral traumática; demencia relacionada con la enfermedad de Huntington; demencia relacionada con SIDA; trastornos de déficit de atención; deficiencias de memoria de trabajo relacionadas con el envejecimiento; trastornos de la memoria de trabajo relacionados con infecciones víricas del cerebro; o esquizofrenia, o que tiene cualquier forma de alteración cognitiva, en particular alteraciones de la memoria de trabajo.

Los compuestos según la fórmula (I) de la presente invención se pueden usar solos o en combinación con otros compuestos mejoradores cognitivos tales como rivastigmina, donepezilo, galantamina, clozapina, risperidona, memantina, olanzapina, aripiprazol, quitiapina, clozapina, agonistas D1, agonistas nicotínicos alfa 7, d-serina, d-cicloserina, inhibidores de PDE2,4,9, agonistas de AMPA, lamotrigina, N-desmetilclozapina, agonistas del receptor de mGlu, agonistas del receptor de GABA A, agonistas del receptor muscarínico 1 y 4, para tratar alteraciones cognitivas y mejorar la memoria de trabajo y/o la memoria a corto plazo, en particular la memoria de trabajo.

Los compuestos según la presente invención son particularmente útiles para tratar pacientes que tienen déficits de memoria de trabajo, déficits de memoria a corto plazo y/o defectos cognitivos debidos a demandas particulares en individuos sanos y que envejecen, enfermedades del cerebro, trastornos mentales o déficits cognitivos, especialmente pacientes que tienen Alzheimer, síndrome de Down, apoplejía (alteración cognitiva vascular), demencia frontotemporal, demencia de comportamiento, semántica y de tipo afasia progresiva,

demencia con cuerpos de Lewy, demencias subcorticales, y demencia por enfermedad de Parkinson, demencia relacionada con el alcohol, demencia causada por lesión cerebral traumática, demencia relacionada con la enfermedad de Huntington, demencia relacionada con SIDA, trastornos de déficit de atención; deficiencias de la memoria de trabajo relacionadas con el envejecimiento, trastornos de la memoria de trabajo relacionados con infecciones víricas del cerebro; o esquizofrenia.

El compuesto según la fórmula (I), que contiene preferentemente el grupo de la fórmula general (IIa) o (IIb), en particular (IIa), se puede administrar en una cantidad eficaz a un paciente que tiene o que está en riesgo de desarrollar cualquiera de los trastornos citados anteriormente. También es posible administrar el compuesto a individuos sanos para mejorar la memoria de trabajo, la memoria a corto plazo y/o la capacidad cognitiva, en particular para mejorar la memoria de trabajo. Según una forma de realización preferida, es conveniente administrar el compuesto según la presente invención mediante una única forma unitaria de dosificación, especialmente como una cápsula o un comprimido. Una formulación preferida comprende una cápsula de gelatina blanda que contiene al menos un compuesto según la fórmula (I) disuelto en aceite en la cápsula con uno o más agentes emulsionantes. En consecuencia, se prefieren cápsulas de gelatina que comprenden uno o más agentes emulsionantes y también al menos un compuesto según la fórmula (I) disuelto en al menos un aceite.

Las dosis preferidas comprenden dosis de administración de alrededor de 1 mg/kg a alrededor de 10 mg/kg de peso corporal. Las formas de dosificación adecuadas también comprenden formulaciones que comprenden al menos un compuesto según la fórmula (I) en una cantidad de alrededor de 0,1 mg a alrededor de 10 g, preferentemente de alrededor de 1 mg a alrededor de 1 g, y más preferentemente de alrededor de 10 mg a alrededor de 200 mg. Según una forma de realización preferida, el compuesto de fórmula (I) según la presente invención puede ser parte de formulaciones que contienen al menos o que se pueden administrar con uno o más compuestos, también denominados como coagentes, seleccionados del grupo que consiste en rivastigmina, donepezilo, galantamina, clozapina, risperidona, memantina, olanzapina, aripiprazol, quitiapina, clozapina, agonistas D1, agonistas nicotínicos alfa 7, d-serina, d-cicloserina, inhibidores de PDE2,4,9, agonistas de AMPA, lamotrigina, N-desmetilclozapina, agonistas del receptor de mGlu, agonistas del receptor de GABA A, y agonistas muscarínicos 1 y 4, u otros compuestos mejoradores cognitivos potenciales.

El objeto de la presente invención también se ha resuelto mediante el uso de un compuesto según la fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para la mejora de funciones cognitivas en individuos humanos, en particular para la mejora de la memoria a corto plazo y/o de la memoria de trabajo, en particular la memoria de trabajo.

Además, el objeto de la presente invención también se ha resuelto mediante una preparación farmacéutica, también denominada en la presente memoria como composición farmacéutica, que comprende al menos un compuesto según la fórmula (I) y al menos un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable. De este modo, según otro aspecto, la presente invención se refiere a una preparación farmacéutica que comprende un compuesto según la presente invención y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

“Vehículos”, “diluyentes”, así como “excipientes” farmacéuticos son sustancias a mezclar en una composición farmacéutica como sustancias auxiliares para el compuesto según la presente invención u otros compuestos con efecto farmacéutica (por ejemplo, aquellos que también tienen efectos neurológicos o de comportamiento). Estas sustancias auxiliares no tienen un efecto farmacéutico por sí mismas (no son “sustancia activa” per se), pero pueden ayudar a optimizar la eficacia del compuesto según la presente invención. Las sustancias usadas como “vehículos”, “diluyentes” y “excipientes” se pueden usar a menudo de forma intercambiable (es decir, aquellas sustancias que se usan como “diluyentes” también pueden servir como “excipientes” y/o “vehículos”).

En general, los “vehículos” son sustancias que mejoran el suministro y la eficacia de los fármacos; los “diluyentes” son sustancias que diluyen la sustancia activa en una preparación farmacéutica; los “excipientes” son sustancias que se mezclan con la formulación farmacéutica para definir sus propiedades de liberación.

Todos los “vehículos”, “diluyentes” y “excipientes” mencionados (es decir, sustancias auxiliares; algunas veces también, el término “excipiente” se usa como el término general que incluye a tales sustancias) son, como ya se ha señalado, sustancias inactivas formuladas junto al principio activo (“API”) de una medicación, con el fin de rellenar formulaciones que contienen principios activos potentes (de este modo, también denominados como “agentes de relleno”, “cargas”, o “diluyentes”). El relleno permite la dispensación conveniente y exacta de una sustancia farmacéutica cuando se produce una forma de dosificación. También pueden servir a diversos fines mejoradores terapéuticos, tal como para facilitar la absorción o solubilidad del fármaco, u otras consideraciones farmacocinéticas. Tales sustancias también pueden ser útiles en el procedimiento de fabricación, para ayudar en la manipulación de la sustancia activa concernida, tal como facilitando la fluidez del polvo o propiedades de no pegajosidad, además de ayudar a la estabilidad in vitro, tal como la prevención de la desnaturalización a lo largo del período de caducidad esperado. La selección de los excipientes, vehículos y diluyentes apropiados también depende de la vía de administración y la forma de dosificación, así como del principio activo y otros factores. Tales sustancias sirven, por ejemplo, como antiadherentes, aglutinantes, revestimientos, disgregantes, cargas, sabores, colores, lubricantes, deslizantes, sorbentes, conservantes, edulcorantes, etc.

Los “vehículos” farmacéuticos son sustancias que sirven como mecanismos para mejorar el suministro y la eficacia de los fármacos. Los vehículos farmacéuticos se usan habitualmente en diversos sistemas de suministro de fármaco tales como: tecnología de liberación controlada, para prolongar las acciones del fármaco in vivo; disminuir el metabolismo del fármaco, y reducir la toxicidad del fármaco.

Los vehículos también se usan generalmente en diseños para incrementar la eficacia del suministro del fármaco a los sitios diana de acciones farmacológicas.

Los “diluyentes” farmacéuticos son habitualmente sustancias que diluyen o reconstituyen simplemente una composición farmacéutica (por ejemplo, tras el almacenamiento en forma seca).

La composición farmacéutica con dicho al menos un compuesto según la fórmula (I) comprende habitualmente dicho compuesto en una cantidad de alrededor de 0,01 (% p/p) a alrededor de 80 (% p/p) en una composición sólida, o alrededor de 0,001% (% p/p) a alrededor de 80 (% p/p) en una composición líquida. Preferentemente, el compuesto según la presente invención está presente en una cantidad de alrededor de 0,1 (% p/p) a alrededor de 50 (% p/p) en una composición sólida, o alrededor de 0,01 (% p/p) a alrededor de 10 (% p/p) en una composición líquida, especialmente de alrededor de 1 (% p/p) a alrededor de 0 (% p/p) en una composición sólida, o alrededor de 0,1 (% p/p) a alrededor de 5 (% p/p) en una composición líquida.

Como se ha mencionado anteriormente, preferentemente, los compuestos según la fórmula (I) se proporcionan como una composición farmacéutica, especialmente como una forma de dosificación unitaria individual farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación unitaria individuales proporcionadas en la presente memoria comprenden una cantidad profiláctica o terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos según la fórmula (I) y opcionalmente también uno o más agentes profilácticos o terapéuticos adicionales (por ejemplo, en particular un compuesto proporcionado en la presente memoria, u otro agente profiláctico o terapéutico), y uno o más vehículos o excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. En una forma de realización específicamente preferida, y en este contexto, la expresión “farmacéuticamente aceptable” significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o del estado, o enunciado en la Farmacopea europea o de los Estados Unidos, u otra farmacopea generalmente reconocida para uso en animales, y más particularmente en seres humanos.

El término “vehículo” se refiere, en una forma de realización, a un diluyente, adyuvante (por ejemplo, adyuvante de Freund (completo e incompleto)), o vehículo con el que se administra la sustancia terapéutica. Tales vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluyendo aquellos de origen del petróleo, animal, vegetal o sintético, tal como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similar. El agua es un vehículo particular cuando la composición farmacéutica se administra intravenosamente. También se pueden emplear como vehículos líquidos las disoluciones salinas y disoluciones acuosas de dextrosa y glicerol, particularmente para disoluciones inyectables.

En una forma de realización, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación comprenden uno o más excipientes. Los excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la materia de farmacia, y los ejemplos no limitantes de excipientes adecuados incluyen almidón, glucosa, galactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada seca, glicerol, propilenglicol, agua, etanol, y similares. El que un excipiente particular sea adecuado para la incorporación en una composición farmacéutica o en una forma de dosificación, depende habitualmente de una variedad de factores bien conocidos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a, la forma en la que se administrará la forma de dosificación a un paciente, y los principios activos específicos en la forma de dosificación. Si se desea, la composición o la forma de dosificación unitaria individual también puede contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes amortiguadores del pH.

Los ejemplos de formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a: comprimidos; comprimidos oblongos; cápsulas, tales como cápsulas de gelatina elásticas blandas; cápsulas de obleas; tabletas; pastillas; dispersiones; supositorios; ungüentos; cataplasmas (emplastos); pastas; polvos; vendajes; cremas; tiritas; disoluciones; parches; aerosoles (por ejemplo pulverizadores o inhaladores nasales); geles; formas de dosificación líquidas adecuadas para administración oral o mucosal a un paciente, incluyendo suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua, o emulsiones líquidas de agua en aceite), disoluciones, y elixires; formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que se pueden reconstituir para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente.

Los ejemplos de excipientes adecuados que se pueden usar en formas de dosificación orales incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, cargas, disgregantes, y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para uso en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, almidón de patata, u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como arábiga, alginato de sodio, ácido

algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, n°s 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina, y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de cargas adecuadas para uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación descritas en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextranos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, y mezclas de los mismos. El aglutinante o carga en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria está presente típicamente de alrededor de 50 a alrededor de 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

Las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, pero no se limitan a, los materiales vendidos como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (disponibles de FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), y mezclas de los mismos. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, vendida como AVICEL RC-581. Los excipientes o aditivos anhidros o con un bajo contenido de humedad adecuados incluyen AVICEL-PH-103™ y Starch 1500 LM.

Los disgregantes se pueden usar en las composiciones de la presente invención para proporcionar formas de dosificación sólidas, tales como comprimidos, que se disgregan cuando se exponen a un entorno acuoso.

Los comprimidos que contienen demasiado disgregante se pueden disgregar durante el almacenamiento, mientras que aquellos que contienen demasiado poco pueden no disgregarse a una velocidad deseada o en las condiciones deseadas. De este modo, para formar formas de dosificación orales sólidas proporcionadas en la presente memoria, se debería de usar una cantidad suficiente de disgregante que no sea ni mucha ni demasiado poca para alterar perjudicialmente la liberación de los principios activos. La cantidad de disgregante usada varía en base al tipo de formulación, y es fácilmente discernible por aquellos de pericia normal en la técnica. Las composiciones farmacéuticas típicas comprenden de alrededor de 0,5 a alrededor de 15 por ciento en peso de disgregante, específicamente de alrededor de 1 a alrededor de 5 por ciento en peso de disgregante.

Los disgregantes adecuados que se pueden usar en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, agar-agar, ácido algínico, carbonato cálcico, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, poliacrilina potásica, glicolato de almidón sódico, almidón de patata o de tapioca, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas, y mezclas de los mismos.

Los lubricantes adecuados que se pueden usar en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de coco, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz, y aceite de soja), estearato de cinc, oleato de etilo, laureato de metilo, agar, y mezclas de los mismos. Los lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice siloide (AEROSIL 200, fabricado por W.R. Grace Co. de Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. de Piano, TX), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicio pirógeno vendido por Cabot Co. de Boston, MA), y mezclas de los mismos. Si se usan en lo más mínimo, los lubricantes se usan típicamente en una cantidad menor que alrededor de 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación en las que se incorporan.

Los principios activos descritos en la presente memoria, tales como los compuestos según la fórmula (I) y/o los coagentes proporcionados en la presente memoria, se pueden administrar por medios de liberación controlada o mediante dispositivos de suministro que son bien conocidos por un experto ordinario en la materia. Tales formas de dosificación se pueden usar para proporcionar una liberación lenta o controlada de uno o más principios activos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, revestimientos de múltiples capas, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos, para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por un experto ordinario en la materia, incluyendo aquellas descritas en la presente memoria, se pueden seleccionar fácilmente para uso con los principios activos. De este modo, se proporcionan formas de dosificación unitaria individuales adecuadas para administración oral, tales como, pero sin limitarse a, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel, y cápsulas oblongas, que están adaptadas para la liberación controlada.

Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen una meta común para mejorar la terapia farmacéutica con respecto a la lograda por sus equivalentes no controlados. De forma ideal, el uso de una preparación de liberación controlada diseñada óptimamente en un tratamiento médico se caracteriza por emplear un mínimo de sustancia farmacéutica para curar o controlar la afección en una cantidad de tiempo mínima. Las

ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen actividad prolongada del fármaco, frecuencia reducida de la dosificación, y mayor cumplimiento del paciente. Además, las formulaciones de liberación controlada se pueden usar para afectar el tiempo de comienzo de acción u otras características, tales como los niveles sanguíneos del fármaco, y de este modo pueden afectar a la aparición de efectos secundarios (por ejemplo, adversos).

La mayoría de las formulaciones de liberación controlada se diseñan para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que produce rápidamente el efecto terapéutico deseado, y liberar gradual y continuamente otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico a lo largo de un período prolongado de tiempo. A fin de mantener este nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco se debe de liberar de la forma de dosificación a una velocidad que sustituirá la cantidad de fármaco que se metaboliza y se excreta del cuerpo. La liberación controlada de un principio activo se puede estimular por diversas condiciones, incluyendo, pero sin limitarse a, pH, temperatura, enzimas, agua, u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

Las formas de dosificación parenterales se pueden administrar a pacientes por diversas vías, incluyendo, pero sin limitarse a, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección de bolo), intramuscular, e intraarterial. Debido a que su administración evita típicamente las defensas naturales de los pacientes frente a contaminantes, en ciertas formas de realización las formas de dosificación parenterales son estériles o son capaces de ser esterilizadas antes de la administración a un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación parenterales incluyen, pero no se limitan a, disoluciones listas para la inyección, productos secos listos para ser disueltos o suspendidos en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección, y emulsiones.

Los vehículos adecuados que se pueden usar para proporcionar formas de dosificación parenterales son bien conocidos por aquellos expertos en la materia. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: Agua para Inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero sin limitarse a, Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección de Ringer, Inyección de Dextrosa, Inyección de Dextrosa y Cloruro de Sodio, e Inyección de Ringer Lactada; vehículos miscibles con el agua tales como, pero sin limitarse a, alcohol etílico, polietilenglicol, y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitarse a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo, y benzoato de bencilo.

Según otra forma de realización preferida, la preparación farmacéutica de la presente invención comprende además uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en rivastigmina, donepezilo, galantamina, clozapina, risperidona, memantina, olanzapina, aripiprazol, quitiapina, clozapina, agonistas D1, agonistas nicotínicos alfa 7, d-serina, d-cicloserina, inhibidores de PDE2,4,9, agonistas de AMPA, lamotrigina, N-desmetilclozapina, agonistas del receptor de mGlu, agonistas del receptor de GABA A, y agonistas muscarínicos 1 y 4, u otros compuestos o agentes mejoradores cognitivos potenciales.

Las dosis preferidas del compuesto según la fórmula (I) son 0,1 mg a 10 g, preferentemente de 1 mg a 1 g, especialmente 10 mg a 200 mg, del compuesto según la presente invención. Como ya se ha señalado, la invención se refiere al uso de una composición según la fórmula (I) para la fabricación de un medicamento. Y, la invención también se refiere al uso de una composición que comprende al menos un compuesto según la fórmula (I) para la fabricación de un remedio, es decir, tratamiento o prevención farmacológica de alteración cognitiva, demencia y déficits de memoria a corto plazo y/o de trabajo.

El compuesto de la fórmula (I) se puede administrar a seres humanos, roedores, otros mamíferos, como sustancias terapéuticas per se, y como mezclas entre sí o en forma de preparaciones farmacéuticas que permiten el uso entérico o parenteral y que como constituyente activo contiene una dosis eficaz del compuesto de fórmula (I). El intervalo de la dosis eficaz se puede adaptar fácilmente a la gravedad y a la necesidad del paciente individual. Las dosis preferidas son de 1 mg a 10 mg/kg de peso corporal, además de los excipientes y aditivos habituales farmacéuticamente inocuos.

Las sustancias terapéuticas propuestas se pueden administrar oralmente, por ejemplo en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos revestidos, comprimidos revestidos con azúcar, cápsulas de gelatina duras y blandas, disoluciones, jarabes, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración también se puede llevar a cabo rectalmente, por ejemplo en forma de supositorios, o parenteralmente, por ejemplo en forma de inyecciones o infusiones, o percutáneamente, por ejemplo en forma de ungüentos, cremas o tinturas.

Además del compuesto activo de fórmula (I), la composición farmacéutica puede contener otros materiales portadores o excipientes habituales, normalmente inertes, en particular como se describen anteriormente. De este modo, las preparaciones farmacéuticas pueden contener también aditivos, tales como cargas, extensores, disgregantes, aglutinantes, deslizantes, agentes humectantes, estabilizantes, emulsionantes, conservantes, agentes edulcorantes, colorantes, saborizantes o aromatizantes, sustancias amortiguadoras, y además disolventes o solubilizantes o agentes para lograr un efecto de depósito, así como sales para cambiar la presión osmótica, agentes de revestimiento, o antioxidantes.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en forma de una sustancia sola o en combinación con otros compuestos activos - por ejemplo con remedios ya conocidos para mejorar la memoria a corto plazo y/o la memoria de trabajo de individuos sanos, en particular de individuos sanos que envejecen, y en particular la memoria de trabajo.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende compuestos de fórmula (I), en forma libre o en forma de formulaciones farmacéuticamente aceptables, y junto con diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I), y también la sal o solvato de los mismos farmacéuticamente aceptables, se pueden usar como el principio activo para la mejora de las funciones cognitivas, en particular para la potenciación de la memoria a corto plazo y/o memoria de trabajo, también en individuos sanos o no alterados.

El compuesto según la presente invención se define mediante la fórmula (I), en la que la conexión entre el grupo metileno y el compuesto heterocíclico R_{TA} puede ser con cualquier posición en la que no haya ningún R_3 y en la que haya una valencia libre disponible para la formación de un enlace covalente. Así mismo, la conexión entre R_3 con el heterociclo puede ser con cualquier posición en la que la conexión del grupo metileno no esté presente y en la que haya una valencia libre disponible para la formación de un enlace covalente. R_3 está presente en las fórmulas (IIa), (IIb) y (IIc) independientemente 1 o 2 veces, igual o independientemente. R_3 es preferentemente hidrógeno o un grupo alquilo, en particular metilo, etilo, iso-propilo, terc-butilo, o un grupo hidroxialquilo, en particular hidroxietilo, o un grupo cicloalquilo, o un grupo heterocicloalquilo, o un grupo dialquilamino, en particular dimetilamino, o un grupo heterocicloalquilo, en particular morfolino, piperazino o metilpiperazino.

Los compuestos que tienen cadenas infinitas que consisten por ejemplo en unidades R_1, R_2, R_3 que se repiten, y similares, no están englobados por esta invención.

Los constituyentes que están opcionalmente sustituidos como se establece en la presente memoria, pueden estar sustituidos, excepto que se señale de otro modo, en cualquier posición químicamente posible.

R_3, por la presente, puede no estar preferentemente sustituido con un segundo o de otro modo resto adicional seleccionado de R_3.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), en forma libre o en forma de sales farmacéuticamente aceptables y/o derivados fisiológicamente funcionales, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo. La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) y sales fisiológicamente aceptables o derivados fisiológicamente aceptables del mismo. La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I).

Además, la presente invención proporciona métodos para preparar los compuestos deseados: tal método usa procedimientos de diferentes publicaciones (Jae-Chul Jung *et al*. Molecules 2012, 17, 10446-10458; documento WO 2005028428 A1, Jianjing Cao, ACS Med Chem Lett. 10 de octubre de 2010; 2(1): 48-52; documento US 7.297.817 B2, documento US 7.449.481 B2, documento US 7.314.875 B2; Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu, documento CN 2005-10049330 20050310, 2006; Prisinzano, T. *et al*., Tetrahedron Asymm. 2004, 15, 1053-1058; documento EP 1 260 501 A1, documento CN 2006/10155494 20061227, 2007; documento WO 2005/042479 A1. El compuesto según la fórmula (I) se puede obtener mediante los métodos descritos en la presente memoria, o variaciones del mismo en forma racémica.

Existen varios procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I). Estos métodos comprenden la etapa de hacer reaccionar benzhidrol con ácido tioacético, o en particular ácido tioglicólico, convertir el ácido carboxílico en una amida y después en una tionamida, y después en un tiazol. El tiazol se puede convertir mediante oxidación en el compuesto racémico de la fórmula (I).

Alternativamente, también es posible comenzar a partir de benzhidrol, convertirlo en el tiol, hacerlo reaccionar con un clorometil-heterociclo, y oxidarlo con peróxido de hidrógeno.

Por ejemplo, 2-(difenilmetanosulfinilmetil)-1,3-tiazol se sintetizó condensando benzhidrol y ácido mercaptoacético con ácido trifluoroacético (TFA). Convirtiendo el ácido en el cloruro de ácido con cloruro de tionilo, y la amida con amoníaco. El tiazol se formó con 1,2-dicloro-1-etoxietano, y el sulfuro resultante se oxidó a la sulfona con peróxido de hidrógeno.

En otro ejemplo, el benzhidrol se convirtió en el tiol con el reactivo de Lawesson, y entonces se alquiló con un clorometil-heterociclo. El sulfuro resultante se convirtió en el sulfóxido con peróxido de hidrógeno.

En consecuencia, los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante uso de un procedimiento que comprende hacer reaccionar diarilmetanol, en particular benzhidrol, con reactivo de

Lawesson, tratar el producto de la reacción diarilmetanotiol con un derivado de clorometil-tiazol, -tiadiazol o -oxadiazol, en particular con 2-(clorometil)-1,3-tiazol, 4-(clorometil)-1,3-tiazol, 2-(clorometil)-4-metil-1,3-tiazol, 4-(clorometil)-2-metil-1,3-tiazol, 2-(clorometil)-4-oximetil-1,3,4-tiadiazol, o 2-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol, y oxidar el derivado de ((diarilmetil)sulfanil)metil-tiazol, -tiadiazol u -oxadiazol al compuesto de diarilmetanosulfinilmetilo correspondiente.

Alternativamente, los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar diarilmetanol, en particular benzhidrol, con ácido tioglicólico para formar ácido 2-(diarilmetiltio)acético, convertir dicho derivado de ácido acético en 2-(diarilmetiltio)acetamida, convertir dicho derivado de acetamida, en particular mediante tratamiento con el reactivo de Lawesson, en el derivado de etanotioamida correspondiente, convertir dicho derivado de etanotioamida en un derivado de (((diarilmetil)sulfanil)metil)tiazol, en particular en 2-(difenilmetanosulfanilmetil)-1,3-tiazol, 4-(difenilmetanosulfanilmetil)-1,3-tiazol, 2-(difenilmetanosulfanilmetil)-4-metil-1,3-tiazol o 4-(difenilmetanosulfanilmetil)-2-metil-1,3-tiazol, y oxidar dicho compuesto de tiazol al derivado de (diarilmetanosulfinilmetil)tiazol correspondiente.

La presente invención también contempla una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula general (I) en forma libre, y derivados fisiológicamente funcionales, junto con diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también se refiere a la utilización del compuesto de la fórmula (I) y derivados fisiológicamente funcionales en la fabricación de un medicamento para la mejora cognitiva de individuos sanos o individuos que envejecen o de individuos con alteraciones cognitivas, o para el tratamiento de una enfermedad o una indicación terapéutica en la que es beneficiosa la mejora de las funciones cognitivas, en particular de la memoria de trabajo.

Preferentemente, la composición farmacéutica según la presente invención comprende un compuesto como se define por la fórmula (I) en forma libre y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de individuos sanos o individuos que envejecen, o para el tratamiento de una enfermedad o afección médica acompañada por déficits de memoria de trabajo.

Sin embargo, en general, con la presente invención también se ha proporcionado una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la fórmula (1) y al menos un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable, como se define en la presente memoria, para uso en terapia, es decir, para uso como un medicamento.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en la presente memoria en forma libre o en forma de un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de individuos sanos o individuos que envejecen, o para el tratamiento de una enfermedad o afección médica acompañada por déficits de la memoria de trabajo.

En consecuencia, el problema de la presente invención también se resuelve mediante un compuesto según la fórmula (I) para uso en la mejora de las funciones cognitivas en individuos humanos, en particular en individuos que envejecen. Preferentemente, dicho compuesto para uso se usa en la mejora de la memoria a corto plazo y/o la memoria de trabajo en individuos humanos, en particular para uso en la mejora de la memoria de trabajo. El compuesto se puede usar, en particular, para mejorar las funciones cognitivas, en particular la memoria a corto plazo y/o de trabajo, con individuos humanos que no tienen defectos de las funciones cognitivas y/o déficits de memoria a corto plazo y/o déficits de memoria de trabajo, o cualquiera de tales defectos o déficits provocados por enfermedades del cerebro. Como alternativa, el compuesto según la fórmula (I) se puede usar para individuos humanos que tienen defectos de las funciones cognitivas y/o déficits de memoria a corto plazo y/o déficits de memoria de trabajo provocados por enfermedades del cerebro. Las causas para tales déficits de funciones cognitivas y/o déficits de memoria a corto plazo y/o déficits de memoria de trabajo son aquellas como se mencionan anteriormente.

En consecuencia, el problema de la presente invención también se resuelve mediante el uso de un compuesto según la fórmula (I) para la preparación de un medicamento para mejorar funciones cognitivas en individuos humanos, en particular en individuos que envejecen. Preferiblemente, dicho medicamento preparado se usa para mejorar la memoria a corto plazo y/o la memoria de trabajo en individuos humanos, en particular para uso en la mejora de la memoria de trabajo. Dicho medicamento preparado se puede usar, en particular, para mejorar funciones cognitivas, en particular memoria a corto plazo y/o de trabajo, con individuos humanos que no tienen defectos de funciones cognitivas y/o déficits de memoria a corto plazo y/o déficits de memoria de trabajo, o cualquiera de tales defectos o déficits causados por enfermedades del cerebro. Como alternativa, dicho medicamento preparado mediante uso del compuesto según la fórmula (I) se puede usar para tratar individuos humanos que tienen defectos de las funciones cognitivas y/o déficits de memoria a corto plazo y/o déficits de memoria de trabajo causados por enfermedades del cerebro. Las causas para tales defectos de las funciones cognitivas y/o déficits de memoria a corto plazo y/o déficits de memoria de trabajo son aquellas como se

mencionan anteriormente.

También se ha encontrado sorprendentemente que el compuesto según la fórmula (I) se puede usar para inhibir específicamente el transportador de dopamina (DAT) en mamíferos, en particular individuos humanos, mientras que el transportador de norepinefrina (NET) y el transportador de serotonina (SERT) no están inhibidos o no están significativamente inhibidos. Es decir, el compuesto según la fórmula (I) tiene actividad reducida o preferentemente no tiene esencialmente actividad sobre el transportador de norepinefrina (NET) ni sobre el transportador de serotonina (SERT). Esto es preferido puesto que la actividad sobre NET y SERT puede conducir a efectos secundarios indeseados. En consecuencia, la presente invención también se refiere al uso del compuesto según la fórmula (I) para mejorar o tratar una afección en individuos humanos susceptible a inhibir sustancialmente de forma selectiva el transportador de dopamina, preferentemente sin tener sustancialmente ninguna, o teniendo solamente ninguna actividad, o teniendo solamente actividad reducida, sobre el transportador de norepinefrina (NET) y/o sobre el transportador de serotonina (SERT). Y la presente invención también se refiere al uso del compuesto según la fórmula (I) para la preparación de un medicamento para mejorar o tratar una afección en individuos humanos susceptible a inhibir sustancialmente de forma selectiva el transportador de dopamina (DAT), preferentemente sin que tenga sustancialmente ninguna actividad, o teniendo solamente una actividad reducida, sobre el transportador de norepinefrina (NET) y/o sobre el transportador de serotonina (SERT).

“Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a cualquier sal de un compuesto proporcionado en la presente memoria que retiene sus propiedades biológicas y que no es tóxica o de otro modo indeseable para uso farmacéutico. Tales sales pueden derivar de una variedad de contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica, e incluyen: (1) sales de adición de ácidos formados con ácidos orgánicos o inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, sulfámico, acético, trifluoroacético, tricloroacético, propiónico, hexanoico, ciclopentilpropiónico, glicólico, glutárico, pirúvico, láctico, malónico, succínico, sórbico, ascórbico, málico, maleico, fumárico, tartárico, cítrico, benzoico, 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, pícrico, cinámico, mandélico, ftálico, láurico, metanosulfónico, etanosulfónico, 1,2-etano-disulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, 4-clorobencenosulfónico, 2-naftalenosulfónico, 4-toluenosulfónico, canfórico, canfosulfónico, 4-metilbiciclo[2.2.2]-oct-2-en-1-carboxílico, glucoheptónico, 3-fenilpropiónico, trimetilacético, terc-butilacético, lauril sulfúrico, glucónico, benzoico, glutámico, hidroxinaftoico, salicílico, esteárico, ciclohexilsulfámico, quínico, mucónico, y ácidos similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto progenitor (a) se sustituye por un ion metálico, por ejemplo un ion de metal alcalino, un ion alcalino-térreo o un ion de aluminio, o hidróxidos de metales alcalinos o metales alcalino-térreos, tales como hidróxido de sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, litio, cinc, y bario, amoníaco, o (b) se coordina con una base orgánica, tal como aminas orgánicas alifáticas, alicíclicas o aromáticas, tales como amoníaco, metilamina, dimetilamina, dietilamina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N’-dibenciletilen-diamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-bencilfenetilamina, N-metilglucamina, piperazina, tris(hidroximetil)-aminometano, hidróxido de tetrametilamonio, y similares. Las formas de sal específicamente preferidas son sales de hexafluorofosfato y cloruro.

Tales sales incluyen además, a título de ejemplo solamente, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio, y similares, y cuando el compuesto contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos, tales como hidrocloruro, hidrobromuro, tartrato, mesilato, besilato, acetato, maleato, oxalato, y similares. La expresión “catión fisiológicamente aceptable” se refiere a un contraión catiónico no tóxico, fisiológicamente aceptable, de un grupo funcional ácido. Tales cationes se ejemplifican mediante cationes de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio y tetraalquilamonio, y similares.

Los compuestos según la presente invención también se pueden proporcionar como solvatos. “Solvato” se refiere a un compuesto proporcionado en la presente memoria, o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente unido mediante fuerzas intermoleculares no covalentes. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un hidrato.

La invención se describe además mediante los siguientes ejemplos proporcionados en las figuras, aunque sin limitarse a los mismos.

Figura 1 representa el esquema (1) para la síntesis de compuestos como se ejemplifica mediante 2-(difenilmetanosulfinilmetil}-1,3-tiazol (C1);

Figura 2 representa el esquema (2) para la síntesis de compuestos como se ejemplifica mediante 4-(difenilmetanosulfinilmetil)-1,3-tiazol (C2);

Figura 3 representa la RMN H de 4-(difenilmetanosulfinilmetil)-1,3-tiazol (C2);

Figura 4 representa la RMN H de 2-(difenilmetanosulfinilmetil}-1,3-tiazol (C1);

Figura 5 representa la RMN H de 2-(difenilmetanosulfinilmetil)-4-metil-1,3-tiazol (C3);

Figura 6 representa los resultados de la administración del compuesto C1 según la presente invención en un modelo de animal aceptado, y

Figura 7 representa la evaluación de Figura 6, incluyendo la desviación estándar.

Ejemplos

Materiales:

Se adquirieron los siguientes compuestos:

1. Difenilmetano (Sigma Aldrich Chemie GmbH, Alemania)
2. Ácido tioglicólico (Sigma Aldrich Chemie GmbH, Alemania)
3. Cloruro de tionilo (Sigma Aldrich Chemie GmbH, Alemania)
4. LR, reactivo de Lawesson (Sigma Aldrich Chemie GmbH, Alemania)
5. Dioxano (Sigma Aldrich Chemie GmbH, Alemania)
6. Ácido trifluoroacético (Sigma Aldrich Chemie GmbH, Alemania)
7. Peróxido de hidrógeno (Sigma Aldrich Chemie GmbH, Alemania)
8. Éter 1,2-dicloroetílico (ABCR GmbH & Co. KG, Alemania)
9. 4-(Clorometil)-1,3-tiazol (Sigma Aldrich Chemie GmbH, Alemania)
10. Acetal dimetílico de cloroacetaldehído (MerckSchuchardt OHG, Alemania)
11. Terc-butóxido de potasio (Sigma Aldrich Chemise GmbH, Alemania)
12. Disolventes generalmente (Sigma Aldrich Chemie GmbH, Alemania)

A. Síntesis

Analítica:

Abreviaturas: min., minuto(s); h, hora(s); r.t., temperatura ambiente; Rt, tiempo de retención; ψ, pseudo; s, singlete; t, triplete, quint, quintete; br., ancho; J, constante de acoplamiento; pTLC, cromatografía de capa fina preparativa; DMAP, 4-dimetilaminopiridina.

TLC analítica: láminas de aluminio Merck, gel de sílice 60 F254.

TLC preparativa: placas de PLC Merck, gel de sílice 60 F254, 0,5 mm, 1,0 mm o 2,0 mm.

Cromatografía ultrarrápida: Acros silica gel 60A, 0,035 - 0,070 mm. Flash Master Personal o Flash Master II, Jones Chromatography, UK.

Espectros de RMN: Bruker Avance 400 MHz. Los espectros de RMN ^{1}H se registraron a 400 MHz; concentración, 1 a 5 mg/ml; temperatura, 305 K. Los picos de disolvente residual se usaron como los patrones internos (DMSO-d_6: δ H 2,49, δ_C 39,5; $CDCl_3$: δ_H 7,24, δ_C 77,0; CD_3OD: δ_H 3,30, δ_C 49,0). Como alternativa, se usó TMS como un patrón (indicado con TMS).

LC analítica/ESI-MS: automuestreador Waters 2700. 2 x Sistema de Suministro Waters 600 Multidisolvente, Controlador Waters 600. Bucle de muestra 50 µl. Columna, Chromolith Speed ROD RP18e (Merck, Darmstadt), 50 x 4,6 mm, con un prefiltro de 2 µm (Merck). Eluyente A, H_2O + 0,1% de HCO_2H; eluyente B, MeCN. Gradiente, 2% de B hasta 100% de B en 4 min., después isocrático durante 0,90 min., después nuevamente hasta 2% de B en 0,15 min., después isocrático durante 0,50 min.; caudal, 3 ml/min. Espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo Waters LCZ con fuente de electropulverización. Método de MS, MS8minPM-80-800-20V; barrido en modo de ion positivo/negativo, m/z 80 - 800 o 80 - 900 en 1 s; capilar, 3,5 kV; voltaje del cono, 20 V; voltaje multiplicador, 400 V; temperatura de la sonda y del gas de desolvatación, 120ºC y 350ºC, respectivamente. Detector de absorbancia Waters 2487 Dual 280/254 nm, ajustado a 254 nm. Software, Waters Masslynx V 4.0.

1. Síntesis de 4-(difenilmetanosulfinilmetil)-1,3-tiazol (C2)

Mercaptobenzhidrilo

Una mezcla de benzhidrol (2,0 g, 10,8 mmoles) y reactivo de Lawesson (3,7 g, 9,1 mmoles) en dioxano anhidro (50 ml) se puso a reflujo durante 3 h en argón. El disolvente se evaporó hasta sequedad. El aceite resultante se disolvió en DCM, y se lavó con agua. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (hexano) para dar mercaptobenzhidrilo 1,36 g, rendimiento 62%.

4-{[(difenilmetil)sulfanil]metil}-1,3-tiazol

A una disolución de tiol (2,3 g, 11,5 mmoles) en DMF (10 ml) se le añadió t-BuOK potásico (1,68 g) y 4-(clorometil)-1,3-tiazol (1,25 g, 9,3 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Al día siguiente, se añadió NH_4Cl acuoso saturado, y la mezcla de reacción se extrajo con Et_2O. Tras eliminar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano, hexano:CH_2Cl_2 1:1) para dar 4-[(benzhidriltio)metil]-1,3-tiazol 5 (2 g, 59%).

4-(difenilmetanosulfinilmetil)-1,3-tiazol

Se añadió H_2O_2 al 27,6% (0,74 ml) a la disolución de tiazol 5 (0,0067 moles, 2,0 g) en ácido acético glacial (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se evaporó a vacío hasta sequedad. El residuo se diluyó con agua, el precipitado se separó por filtración y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (hexano:CH_2Cl_2 1:1) para producir 4-(difenilmetanosulfinilmetil)-1,3-tiazol, 1,87 g como un sólido blanco, rendimiento 89%. La RMN H de 4-(difenilmetanosulfinilmetil)-1,3-tiazol (C2) se muestra en la figura 3.

2. Síntesis de 2-(difenilmetanosulfinilmetil}-1,3-tiazol (C1):

Ácido 2-(benzhidriltio)acético

Se añadió gota a gota ácido tioglicólico (10,5 g, 7,92 ml (d = 1,325), 0,114 moles) a la disolución de difenilmetanol en ácido trifluoroacético (100 ml). La formación del precipitado se observó en 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con agua (3 x 50 ml) y hexanos. El producto bruto se recristalizó en EtOAc/hexanos para obtener un precipitado incoloro de ácido 2-(benzhidriltio)acético. Rendimiento: 17,93 g (64%). P.f. 121ºC.

2-(Benzhidriltio)acetamida

Se suspendió ácido 2-(benzhidriltio)acético (12,05 g, 0,0466 moles) en benceno anhidro (60 ml), y la disolución de $SOCl_2$ (22,197 g, 13,41 ml (d = 1,655), 0,186 moles) en benceno (14 ml) se añadió a la suspensión lentamente. La mezcla se puso a reflujo durante 2 h. Después, el disolvente se evaporó, y el aceite resultante se redisolvió en DCM, se enfrió en un baño de hielo, y se burbujeó NH_3 seco (gaseoso) en la disolución durante 2 h. La suspensión resultante se diluyó mediante $NaHCO_3$ (disolución ac. al 10%), y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente se evaporó, y el precipitado incoloro formado de 2-(benzhidriltio)acetamida se lavó con éter. Rendimiento: 69% (8,25 g). P.f. 95-100ºC.

2-(Benzhidriltio)etanotioamida

La mezcla de amida 2-(benzhidriltio)acetamida (4 g, 0,0155 moles) y reactivo de Lawesson (3,44 g, 0,0085 moles, 0,55 eq.) en dioxano anhidro (50 ml) se puso a reflujo durante 2 h. El disolvente se evaporó hasta sequedad. El aceite amarillo resultante se disolvió en DCM, se lavó con agua y con salmuera. La disolución se secó sobre Na_2SO_4. El producto bruto se purificó con cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc/hexanos 1:2 $\rightarrow$ 1:1). Se obtuvo 2-(benzhidriltio)etanotioamida pura como un precipitado incoloro (62%, 2,63 g). P.f. 96-99ºC.

2-(Benzhidriltiometil)tiazol

La disolución de 2-(benzhidriltio)etanotioamida (1,0 g, mol, 1 eq.) y 1,2-dicloro-1-etoxietano (0,43 g, 0,37 ml, 0,003 moles, 2 eq.) en 10 ml de dimetilformamida anhidra (DMF) se calentó durante 2 h a 90-95ºC, y 2 h más a 120-125ºC. El disolvente se evaporó a vacío hasta sequedad. El residuo negro se disolvió en acetato de etilo caliente, y se filtró a través de gel de sílice. El filtrado se concentró a vacío, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida gel de sílice, EtOAc/hexano = 1/6) para producir 2-(benzhidriltiometil)tiazol en 34% como un precipitado parduzco. P.f. 72-74ºC.

2-(difenilmetanosulfinilmetil}-1,3-tiazol (C1)

A la disolución de 2-(benzhidriltiometil)tiazol (0,39 g, 0,0013 moles) en HOAc glacial (4 ml), se le añadió la disolución de H_2O_2 (27,6%, d = 1,105, 0,145 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo. El precipitado formado se separó por filtración. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc/hexano = 1/1) para producir **C1** con un 74% como precipitado incoloro. P.f. 119-122ºC.

RMN (400 MHz, DMSO-d_6+CCl_4): 3,98 (1H, d, J = 14 Hz, CH_2), 4,28 (1H, d, J = 14 Hz, CH2), 5,38 (1H, s, CH), 7,31-7,42 (6H, m, $H_{arom.}$), 7,47 (2H, d, J = 7,2 Hz, $H_{arom.}$), 7,53 (2H, d, J = 7,2 Hz, $H_{arom.}$), 7,59 (1H, d, J = 3,6 Hz, $H_{tiaz.}$), 7,81 (1H, d, J = 3,6 Hz, $CH_{tiaz.}$).

MS: [M+1] = 314,06

La RMN de 2-(difenilmetanosulfinilmetil}-1,3-tiazol (C1) se muestra en la figura 4.

3. Síntesis de 2-(difenilmetanosulfinilmetil)-4-metil-1,3-tiazol (C3).

2-(Benzhidriltiometil)-4-metiltiazol

Se añadió α-cloroacetona (0,41 ml, 0,00512 moles, 1,4 eq.) a la disolución de 2-(benzhidriltio)acetamida (1 g, 0,00366 moles, 1,0 eq.) en EtOH seco (16 ml), y la mezcla resultante se puso a reflujo durante 7 h. El disolvente se evaporó hasta sequedad, y se añadió una pequeña cantidad de EtOAc al aceite resultante. El aceite se transformó inmediatamente en un precipitado incoloro. El precipitado se separó por filtración, y se lavó con EtOAc para obtener 4-metiltiazol con un rendimiento de 76% (0,866 g). P.f. 154ºC.

2-(difenilmetanosulfinilmetil)-4-metil-1,3-tiazol (C3)

A la disolución de 4-metiltiazol (0,86 g, 0,00276 moles) en HOAc glacial (16 ml) se le añadió la disolución de H_2O_2 (27,6%, d = 1,105, 0,31 ml). La mezcla de reacción se agitó a 30-35ºC durante 5 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo, y el aceite resultante se extrajo con EtOAc, y se lavó con agua. La capa orgánica se secó, y se evaporó hasta sequedad. El aceite resultante se revistió con éter, y se formó un precipitado incoloro a baja temperatura. El producto bruto se recristalizó en EtOAc. Rendimiento 61% (0,553 g), P.f. 104-107ºC.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz): 3,48 (s, 3H, CH_3), 3,97 (d, 1H, J=13,6 Hz, CH_2), 4,18 (d, 1H, J=13,6 Hz, CH_2), 5,13 (s, 1H, CH), (6,89 (s, 1H, $CH_{tiazol.}$), 7,32-7,42 (m, 6H, $H_{arom.}$), 7,48-7,50 (m, 4H, $H_{arom.}$).

MS: [M+1] = 328,08

La RMN de 2-(difenilmetanosulfinilmetil)-4-metil-1,3-tiazol (C3) se muestra en la figura 5.

4. Síntesis de 4-(difenil-metanosulfinilmetil)-2-metil-1,3-tiazol

Hidrocloruro de 4-clorometil-2-metil-tiazol

El hidrocloruro de 4-clorometil-2-metil-tiazol se obtuvo de Acros Organics (New Jersey, USA; Geel, Bélgica). El compuesto también se puede preparar según los procedimientos de la bibliografía (Journal of Organic Chemistry, 1979, Volumen 44, Publicación 4, p. 497-501).

[(Difenilmetil)sulfanil]metanimidamida

Se añadieron difenilmetanol (13 g, 0,07 moles) y tiourea (6,5 g, 0,085 moles) a un matraz de 0,5 l, y se añadieron 32,5 ml de agua. La mezcla se calentó entonces hasta 95ºC (se obtuvo una emulsión), y entonces se añadieron gradualmente durante 0,5 h 26 g de HBr al 48% (0,322 moles, 4,6 equivalentes). La mezcla se calentó a reflujo (106-107ºC) durante 0,5 h, y se enfrió hasta 80-85ºC. La mezcla se enfrió entonces en hielo, y se formó un precipitado con cristales. Tras filtrar y lavar con agua, se obtuvo una sustancia cristalina incolora. El producto se secó entonces a alto vacío. Se obtuvieron 9,62 g del producto como un sólido cristalino blanco (rendimiento: 74%).

4-Benzhidrilsilfanilmetil-2-metil-tiazol

En un matraz de fondo redondo, se disolvieron 3,51 g (10,86 mmoles) de [(difenilmetil)sulfanil]metanimidamida en 75 ml de metanol. Después, se añadieron a la mezcla 2 g (10,86 mmoles) de 4-clorometil-2-metil-1,3-tiazol y 7,5 g (5 equivalentes) de carbonato potásico. La mezcla se dejó agitar toda la noche a temperatura ambiente.

Se evaporó el metanol, y se añadió agua. Después, la disolución se extrajo (3x) con 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se recogieron, se combinaron, se secaron con Na_2SO_4, y se filtraron. El acetato de etilo se eliminó mediante evaporación giratoria. Se obtuvo un producto semisólido. El producto bruto se purificó vía cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice. Como fase móvil, se usó metanol al 5% en diclorometano. Se obtuvieron 2,6 g del producto sólido bruto (rendimiento: 59,07%).

RMN (200 MHz, DMSO-d_6): 2,63 (3H, s, CH_3), 3,62 (2H, s, CH_2), 5,33 (1H, s, CH), 7,15 (1H, s, CH_{tiazol}), 7,21-7,46 (10H, m, $CH_{aromático}$).

Síntesis de 4-(difenil-metanosulfinilmetil)-2-metil-1,3-tiazol

En un matraz de fondo redondo, se disolvieron 1,44 g (4,62 mmoles) de 4-benzhidrilsilfanilmetil-2-metiltiazol en 10 ml de ácido acético glacial (174,82 mmoles). Se dejaron caer 0,55 ml (4,85 mmoles) en la disolución, y se agitó durante 12 h.

El ácido se neutralizó con bicarbonato sódico al 5% y hielo. La mezcla acuosa se extrajo (3x) con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se recogieron, se combinaron, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron, y el acetato de etilo se concentró en un evaporador giratorio.

El producto semisólido se purificó vía cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice. Como fase móvil, se usó metanol al 5% en diclorometano. El producto se secó a alto vacío. Mediante este procedimiento, se obtuvieron 1,12 g del producto puro final (rendimiento: 73,98%).

MS. $[M+H^+]$ = 328,00 (MW es 327,46), $[M+Na^+]$ = 350,13.

RMN (200 MHz, DMSO-d_6): 2,65 (3H, s, CH_3), 3,73-3,99 (2H, dd, CH_2), 5,43 (1H, s, CH), 7,32-7,58 (11H, CH aromático).

Es evidente que los compuestos según la presente invención se pueden proporcionar aplicando los métodos anteriores. Por ejemplo, los compuestos según la figura 5 se pueden preparar en consecuencia. En las Figs. 1 y 2, tales métodos se ejemplifican mediante los dos compuestos producidos anteriormente.

B. Experimentos que demuestran efectos mejoradores cognitivos

El compuesto de la presente invención se puede usar para la mejora cognitiva de la memoria de trabajo de individuos normales y envejecidos con y sin una variedad de enfermedades humanas, en el que es beneficiosa la inhibición de la mejora de la memoria de trabajo.

Se demostró que los compuestos de la presente invención tienen actividad mejoradora cognitiva, y más específicamente, actividad mejoradora de la memoria de trabajo en un modelo de animal. Uno de tales modelos de animal es el laberinto de brazos radiales que usa ratas y que se da en detalle en Timofeva O. *et al.*, Brain Res. 1308 (2010) 147-152: Wenk G. *et al.*; The Journal of Neuroscience (2004) 8, 5A, 1-8, 5A, 12; Akoto M. *et al.*; The Journal of Neuroscience (2000) 20 (189: 7116-7121: Levin ED *et al.*; Behavioral Brain Res. 208 (2010) 319-327. Li-Bo Z. *et al.*; Neuropharmacology 37, 1998) 323-330. Roegge, CS. *et al.*; Toxicological Sciences 57, 121-30 (2000).

Para los estudios, se usaron ratas macho Sprague Dawley con edades entre 12-14 semanas. Para este estudio, se usaron doce ratas por grupo. Todas las ratas se obtuvieron de Core Unit of Biomedical Research, Division of Laboratory Animal Science and Genetics, Medical University of Vienna, y se mantuvieron en jaulas hechas de makrolon y rellenas con virutas de madera sometidas a autoclave, y el agua en botellas estaba disponible a voluntad. La habitación se iluminó con luz artificial a una intensidad de alrededor de 200 lx en 2 m de 5 am a 7 pm. El entrenamiento en el laberinto de brazos radiales (RAM) se llevó a cabo entre 8:00 h y 13:00 h.

Todos los procedimientos se llevaron a cabo según las directrices del Comité de Ética, Universidad Médica de Viena, y fueron aprobados por el Ministerio Federal de Educación, Ciencia y Cultura, Austria (BMWF-). Se realizaron todos los esfuerzos para minimizar el sufrimiento de los animales y para reducir el número de animales usados.

Laberinto de brazos radiales:

Las ratas se entrenaron en el laberinto radial de 12 brazos. Las ratas se manipularon durante 5 días para la adaptación (30 min./día/rata) y también para reducir el peso corporal hasta 85%. Durante el entrenamiento, se proporcionó agua a voluntad. La cantidad de alimento se proporcionó para mantener un peso corporal sano, delgado, de aproximadamente 85% del peso de alimentación libre durante el entrenamiento.

El laberinto está realizado en plástico negro, y se mantiene a una elevación de 80 cm por encima del suelo en una habitación con numerosas pistas visuales. La plataforma central tiene un diámetro de 50 cm, y 12 brazos (12 cm x 60 cm) se proyectan radialmente hacia fuera. Se usa un cilindro de plástico para restringir los movimientos de las ratas en el centro antes de ser liberadas para el comienzo del entrenamiento. La elevación del cilindro está controlada por un sistema de poleas desde el extremo lejano de la habitación. De los 12 brazos, 8 brazos se cebaron con alimento durante el entrenamiento, y 4 brazos permanecieron sin cebo. La recompensa del alimento se colocó en los brazos con cebo, 1 cm desde el extremo distal.

Dosificación del compuesto

Antes del comienzo del entrenamiento, a las ratas se les dio dos sesiones de habituación en las que el alimento se colocó por todo el laberinto, y a las ratas se les dejó explorar el laberinto y consumir el laberinto durante 5 minutos. Durante la sesión de entrenamiento, los mismos brazos se cebaron para cada rata una vez al comienzo de cada sesión para evaluar la memoria de trabajo, mientras que los otros cuatro brazos se dejaron siempre sin cebar para estudiar la memoria de referencia. El patrón de los brazos cebados y sin cebar fue consistente a lo largo del ensayo para cada rata, pero difirió entre las ratas. Cada ensayo comenzó colocando la rata en la

plataforma central, después de 10 segundos el cilindro se elevó lentamente y se dejó que las ratas entraran en cualquier brazo. La sesión duró 8 minutos o hasta que se entró en los 8 brazos cebados. Un brazo se cebó solamente una vez, y una entrada repetida en un brazo cebado se contó como un error de memoria de trabajo, mientras que cualquier entrada en un brazo sin cebar se registró como un error de memoria de referencia. A las ratas se les dio 10 sesiones de entrenamiento a lo largo de un período de 10 días.

El análisis global de los errores de la memoria de trabajo y de referencia a lo largo de las 10 sesiones de adquisición se llevó a cabo entonces usando la estadística de ANOVA.

C. Resultados

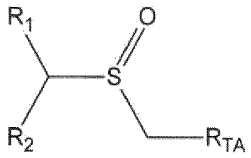
Los resultados se representan en la figura 6. Se puede observar que, con el compuesto según la presente invención, se puede lograr una reducción significativa en los errores de la memoria, tanto con la dosis de 1 mg como la dosis de 10 mg.

Las ratas que recibieron C1 se comportaron en un nivel comparable en el entrenamiento del RAM hasta el día séptimo, pero a partir del día octavo, los animales TDI se comportaron mejor en comparación con sus equivalentes a los que se les inyectó DMSO. Los datos analizados usaron ANOVA y la prueba post hoc de Bonferroni. Las ratas entrenadas mostraron una disminución en los errores de la memoria de trabajo a medida que progresaron los días ($F(9, 750) = 83{,}51$; $P < 0{,}0001$). Las ratas TDI continuaron disminuyendo los errores de la memoria de trabajo significativamente desde el día octavo hasta el décimo ($F(6, 750) = 7{,}630$; $P < 0{,}0001$). $^{*}p < 0{,}05$; $n = 10\text{-}12$ por grupo. El dato se representa como media ± SD en la figura 7.

Aunque el experto en la materia puede sugerir modificaciones y cambios, es la intención del solicitante personificar dentro de la patente justificada en la presente memoria todos los cambios y modificaciones como provengan razonable y probablemente dentro del alcance de esta contribución a la técnica. Las características de la presente invención que se cree que son nuevas se exponen con detalle en las reivindicaciones adjuntas. Las características descritas en la descripción, las figuras, así como las reivindicaciones, podrían ser esenciales solas y en cada combinación para la realización de la invención en sus diversas formas de realización.

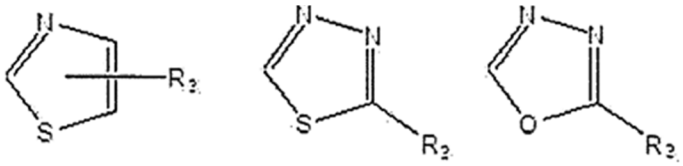
REIVINDICACIONES

1. Compuesto químico que presenta la fórmula general (I):



en el que R_1 y R_2 son, iguales o independientemente, arilo, heteroarilo, arilo condensado, heteroarilo condensado, arilo mono- o multisustituido, heteroarilo mono- o multisustituido, arilo condensado mono- o multisustituido, heteroarilo condensado mono- o multisustituido;

R_{TA} es un anillo de 2-1,3-, o 4-1,3- o 5-1,3-tiazol con la fórmula general (IIa), o un anillo de 1,3,4-tiadiazol con la fórmula general (IIb), o un anillo de 1,3,4-oxadiazol con la fórmula general (IIc),



Fórmula (IIa) Fórmula (IIb) Fórmula (IIc)

R_3 está presente en el anillo según la fórmula (IIa), (IIb) o (IIc) 1 o 2 veces, igual o independientemente,

en el que R_3 se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilamino, en particular dialquilamino, arilamino, en particular diarilamino, hidroxialquilamino, alcoxi, arilalquilo, hidroxialquilo, tioalquilo, haloalquilo, haloarilo, haloarilalquilo, haloalcoxi, alquilo mono- o multisustituido, cicloalquilo mono- o multisustituido, heterocicloalquilo mono- o multisustituido, alquilamino mono- o multisustituido, en particular dialquilamino, arilamino mono- o multisustituido, en particular diarilamino, hidroxialquilamino mono- o multisustituido, alcoxi mono- o multisustituido, arilalquilo mono- o multisustituido, hidroxialquilo mono- o multisustituido, tioalquilo mono- o multisustituido, haloalquilo mono- o multisustituido, haloarilo mono- o multisustituido, haloarilalquilo mono- o multisustituido, haloalcoxi mono- o multisustituido y éster de carboxilato,

en el que sustituido significa sustituido con un resto seleccionado de entre el grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, alquiltío, éter, hidroxilo, fluoruro, cloruro, bromuro y yoduro.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que por lo menos uno de, en particular ambos, R_1 y R_2 es/son arilo o arilo sustituido, preferentemente fenilo o fenilo sustituido.

3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que R_{TA} es un grupo tiazol, preferentemente un grupo 2-tiazol, en particular 2-tiazol, o un grupo 4-tiazol, en particular 2-metil-4-tiazol, o en el que R_{TA} se selecciona de entre el grupo que consiste en un grupo tiadiazol, preferentemente un 1,3,4-tiadiazol-5-oxialquilo, y un grupo 1,3,4-oxadiazol, preferentemente 1,3,4-oxadiazol.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el alquilo se selecciona de entre el grupo que consiste en metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo y terc-butilo, y/o en el que el hidroxialquilo es hidroximetilo.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R3 es alquilo sustituido con por lo menos un resto seleccionado de entre el grupo que consiste en heterocicloalquilo, ácido carboxílico, amida y éster, en particular metilo sustituido con heterocicloalquilo, preferentemente heterocicloalquilo que contiene por lo menos dos heteroátomos.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R3 es hidrógeno o alquilo, en particular metilo, u oxialquilo, en particular oximetilo.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que se selecciona de entre el grupo que consiste en 2-(difenilmetanosulfinilimetil)-1,3-tiazol, 4-(difenilmetanosulfinilmetil)-1,3-tiazol, 2-(difenilmetanosulfinilmetil)-4-metil-1,3-tiazol, 4-(difenilmetanosulfinilmetil)-2-metil-1,3-tiazol, 2-(difenilmetanosulfinilmetil)-4-oximetil-1,3,4-tiadiazol, y 2-(difenilmetanosulfinilmetil)-1,3,4-oxadiazol, preferentemente 4-(difenilmetanosulfinilmetil)-2-metil-1,3-tiazol.

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su utilización en terapia.

9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su utilización en la mejora de las funciones cognitivas en individuos humanos, en particular en individuos envejecidos.

10. Compuesto para su utilización según la reivindicación 9, en el que se utiliza en la mejora de la memoria a corto plazo y/o la memoria de trabajo en individuos humanos, en particular para su utilización en la mejora de la memoria de trabajo.

11. Compuesto para su utilización según la reivindicación 9 o 10, en el que el individuo humano no presenta defectos de funciones cognitivas y/o déficits de memoria a corto plazo y/o déficits de memoria de trabajo.

12. Compuesto para su utilización según la reivindicación 11, en el que el individuo humano no presenta defectos de funciones cognitivas y/o déficits de memoria a corto plazo y/o déficits de memoria de trabajo causados por enfermedades del cerebro.

13. Compuesto para su utilización según la reivindicación 9 o 10, en el que el individuo humano presenta defectos de funciones cognitivas y/o déficits de memoria a corto plazo y/o déficits de memoria de trabajo causados por enfermedades del cerebro.

14. Compuesto para su utilización según la reivindicación 13, en el que el individuo humano presenta defectos de funciones cognitivas y/o déficits de memoria a corto plazo y/o déficits de memoria de trabajo causados por Alzheimer; síndrome de Down; alteración cognitiva vascular; accidente cerebrovascular; demencia frontotemporal; demencia de comportamiento, semántica o de tipo afasia progresiva; demencia con cuerpos de Lewy; demencias subcorticales; demencia por enfermedad de Parkinson; demencia relacionada con el alcohol; demencia causada por lesión cerebral traumática; demencia relacionada con la enfermedad de Huntington; demencia relacionada con SIDA; trastornos de déficit de atención; deficiencias de la memoria de trabajo relacionadas con el envejecimiento; trastornos de la memoria de trabajo relacionados con infecciones víricas del cerebro; o esquizofrenia.

15. Compuesto para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 14, en el que el compuesto se suministra en forma unitaria de dosificación única o múltiple, seleccionada especialmente de entre el grupo que consiste en comprimidos; comprimidos oblongos; cápsulas; obleas; tabletas; pastillas; dispersiones; supositorios; ungüentos; cataplasmas (emplastos); pastas; polvos; vendajes; cremas; tiritas; disoluciones; parches; aerosoles; geles; formas de dosificación líquidas adecuadas para administración oral o mucosa a un paciente, en particular suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua, emulsiones líquidas de agua en aceite, disoluciones, o elixires; formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente; y sólidos estériles que se pueden reconstituir para proporcionar unas formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente, más preferentemente en forma de una cápsula o un comprimido.

16. Compuesto para su utilización según la reivindicación 15, en el que la cápsula es una cápsula de gelatina que comprende uno o más agentes emulsionantes y en el que el compuesto se disuelve en por lo menos un aceite en dicha cápsula.

17. Compuesto para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 16, en el que el compuesto se administra en una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, y/o se administra en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 g, preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1 g, y más preferentemente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg.

18. Compuesto para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 17, en el que el compuesto se administra solo o en combinación con uno o más compuestos seleccionados de entre el grupo que consiste en rivastigmina, donepezilo, galantamina, memantina, clozapina, risperidona, olanzapina, aripiprazol, quitiapina, agonistas de D1, agonistas nicotínicos de alfa 7, d-serina, d-cicloserina, inhibidores de PDE2,4,9, agonistas de AMPA, lamotrigina, N-desmetilclozapina, agonistas del receptor mGlu, agonistas del receptor GABA A, y agonistas muscarínicos 1 y 4.

19. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su utilización en la mejora de las funciones cognitivas en individuos humanos, que no presentan defectos de funciones cognitivas y/o déficits de memoria a corto plazo y/o déficits de memoria de trabajo, en particular para mejorar las funciones cognitivas en individuos humanos, que no presentan déficits de memoria de trabajo.

20. Compuesto para su utilización según la reivindicación 19, en el que la función cognitiva que debe mejorarse es la memoria a corto plazo y/o la memoria de trabajo, en particular la memoria de trabajo.

21. Preparación farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptables.

22. Preparación farmacéutica según la reivindicación 21, en la que la preparación comprende además uno o más compuestos seleccionados de entre el grupo que consiste en rivastigmina, donepezilo, galantamina, memantina, clozapina, risperidona, olanzapina, aripiprazol, quitiapina, agonistas de D1, agonistas nicotínicos de alfa 7, d-serina, d-cicloserina, inhibidores de PDE2,4,9, agonistas de AMPA, lamotrigina, N-desmetilclozapina, agonistas del receptor mGlu, agonistas del receptor GABA A, y agonistas muscarínicos 1 y 4.

23. Preparación farmacéutica según la reivindicación 21 o 22, en la que la preparación es una forma unitaria de dosificación única o múltiple, en particular una forma unitaria de dosificación única, seleccionada de entre el grupo que consiste en comprimidos; comprimidos oblongos; cápsulas; obleas; tabletas; pastillas; dispersiones; supositorios; ungüentos; cataplasmas (emplastos); pastas; polvos; vendajes; cremas; tiritas; disoluciones; parches; aerosoles; geles; formas de dosificación líquidas adecuadas para administración oral o mucosa a un paciente, en particular suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua, emulsiones líquidas de agua en aceite, disoluciones, o elixires; formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente; y sólidos estériles que se pueden reconstituir para proporcionar unas formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente; más preferentemente en forma de una cápsula o un comprimido.

24. Preparación farmacéutica según la reivindicación 23, en la que la cápsula es una cápsula de gelatina que comprende uno o más agentes emulsionantes y en la que el compuesto se disuelve en por lo menos un aceite en dicha cápsula.

25. Preparación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 24, en la que la preparación contiene una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y/o en la que la preparación contiene una cantidad de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 g, preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1 g, y más preferentemente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg, del compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

26. Preparación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 25, para su utilización en terapia.

27. Preparación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 25, para su utilización en la mejora de las funciones cognitivas en individuos humanos, en particular para su utilización en la mejora de la memoria a corto plazo y/o la memoria de trabajo en individuos humanos, en particular para su utilización en la mejora de la memoria de trabajo, en particular en individuos envejecidos.

28. Procedimiento para la preparación de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende

hacer reaccionar diarilmetanol, en particular benzhidrol, con reactivo de Lawesson, tratar el producto de la reacción diarilmetanotiol con un derivado de clorometil-tiazol, -tiadiazol u -oxadiazol, en particular con 2-(clorometil)-1,3-tiazol, 4-(clorometil)-1,3-tiazol, 2-(clorometil)-4-metil-1,3-tiazol, 4-(clorometil)-2-metil-1,3-tiazol, 2-(clorometil)-4-oximetil-1,3,4-tiadiazol, o 2-(clorometil)-1,3,4-oxadiazol, y oxidar el derivado de ((diarilmetil)sulfanil)metil-tiazol, -tiadiazol u -oxadiazol al compuesto de diarilmetanosulfinilmetilo correspondiente, o que comprende

hacer reaccionar diarilmetanol, en particular benzhidrol, con ácido tioglicólico para formar ácido 2-(diarilmetiltio) acético, convertir dicho derivado de ácido acético en 2-(diarilmetiltio) acetamida, convertir dicho derivado de acetamida, en particular mediante tratamiento con el reactivo de Lawesson, en el derivado de etanotioamida correspondiente, convertir dicho derivado de etanotioamida en un derivado de (((diarilmetil)sulfanil)metil)tiazol, en particular en 2-(difenilmetanosulfanilmetil)-1,3-tiazol, 4-(difenilmetanosulfanilmetil)-1,3-tiazol, 2-(difenilmetanosulfanilmetil)-4-metil-1,3-tiazol o 4-(difenilmetanosulfanilmetil)-2-metil-1,3-tiazol, y oxidar dicho compuesto de tiazol al derivado de (diarilmetanosulfinilmetil)tiazol correspondiente.

Figura 1

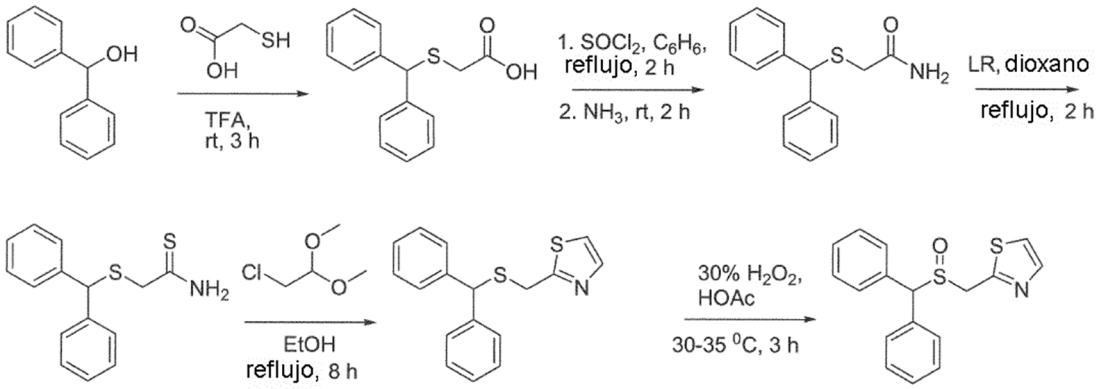
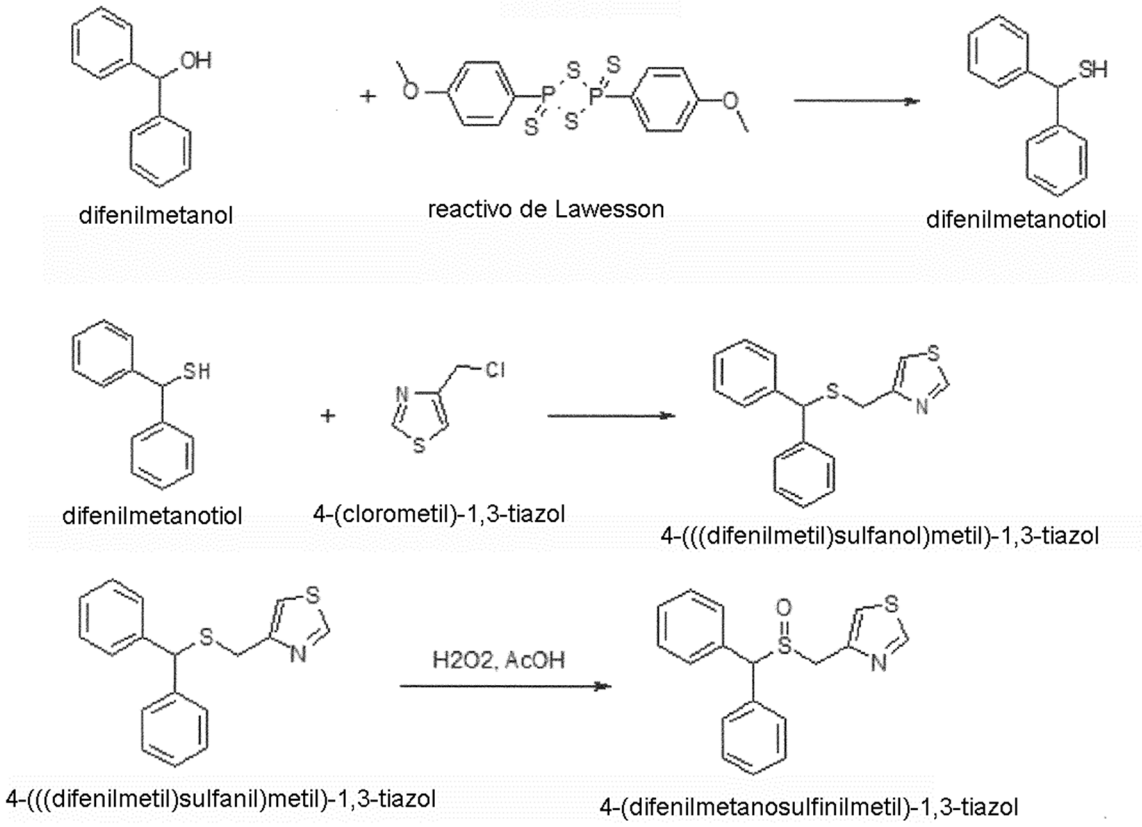
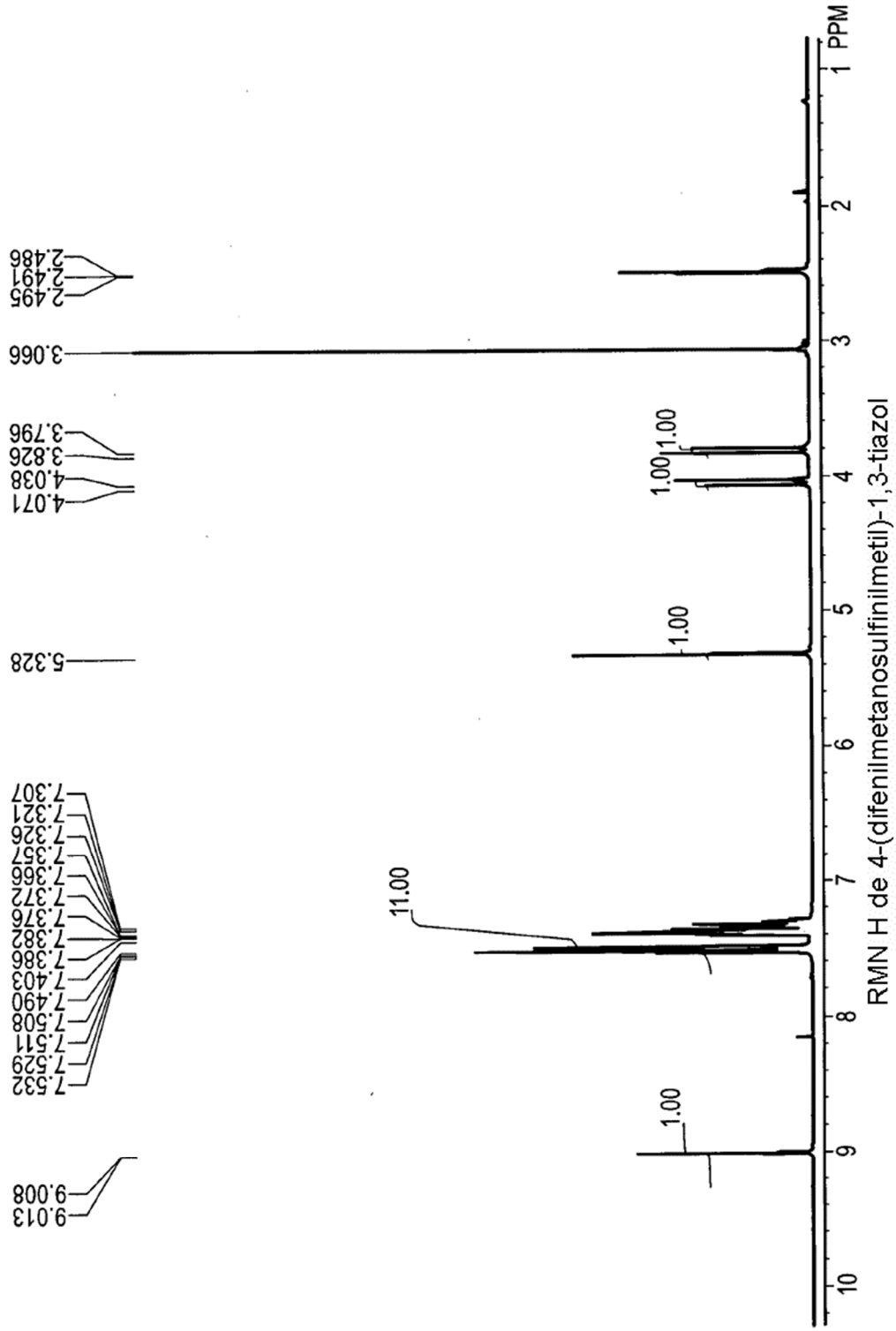

OH
O
SH
OH
TFA,
rt, 3 h
S
O
OH
1. SOCl2, C6H6,
reflujo, 2 h
2. NH3, rt, 2 h
NH2
LR, dioxano
reflujo, 2 h
Cl
EtOH
reflujo, 8 h
N
30% H2O2,
HOAc
30-35 0C, 3 h

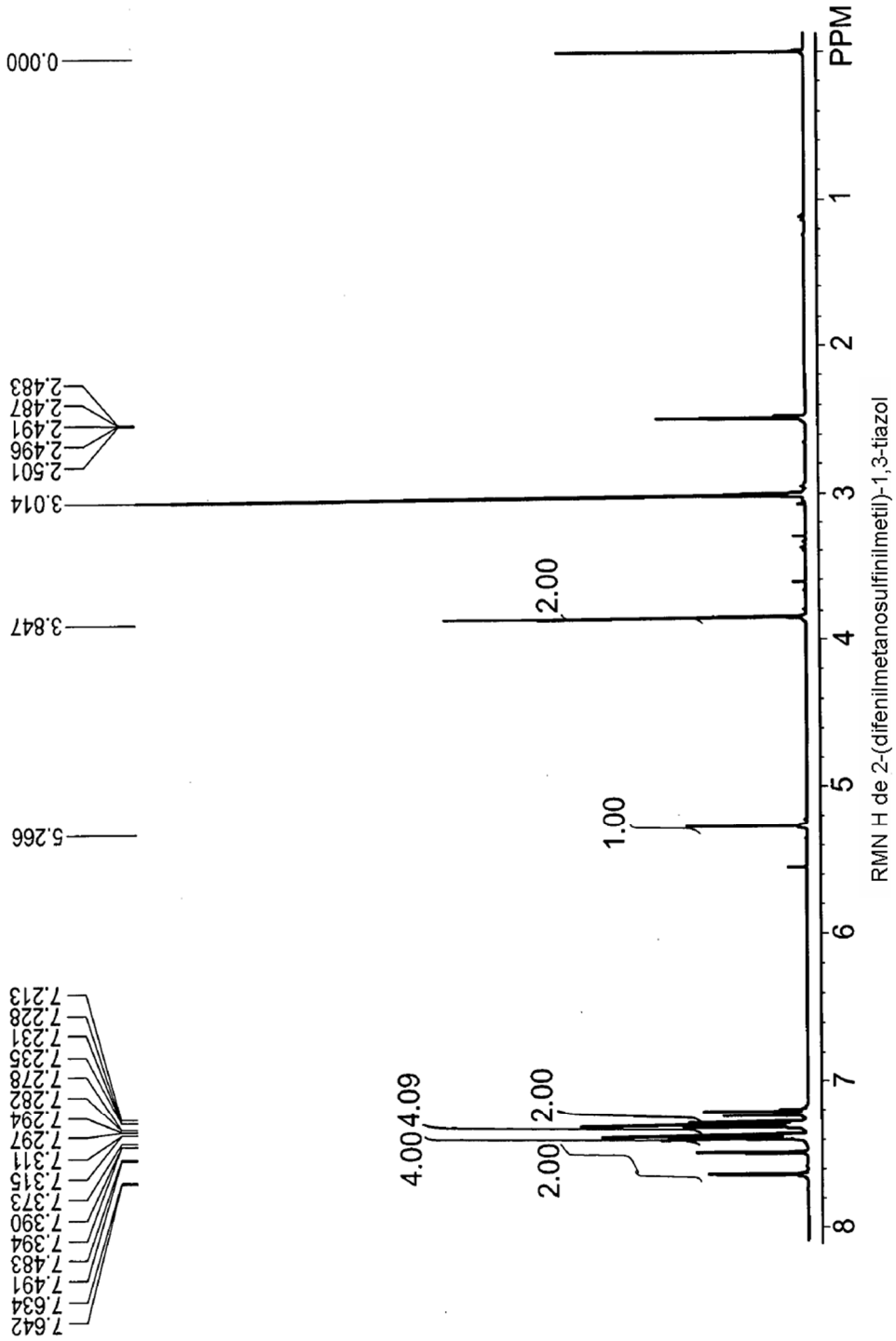
Figura 2


OH
difenilmetanol
reactivo de Lawesson
SH
difenilmetanotiol
difenilmetanotiol
Cl
4-(clorometil)-1,3-tiazol
4-(((difenilmetil)sulfanol)metil)-1,3-tiazol
4-(((difenilmetil)sulfanil)metil)-1,3-tiazol
H2O2, AcOH
4-(difenilmetanosulfinilmetil)-1,3-tiazol



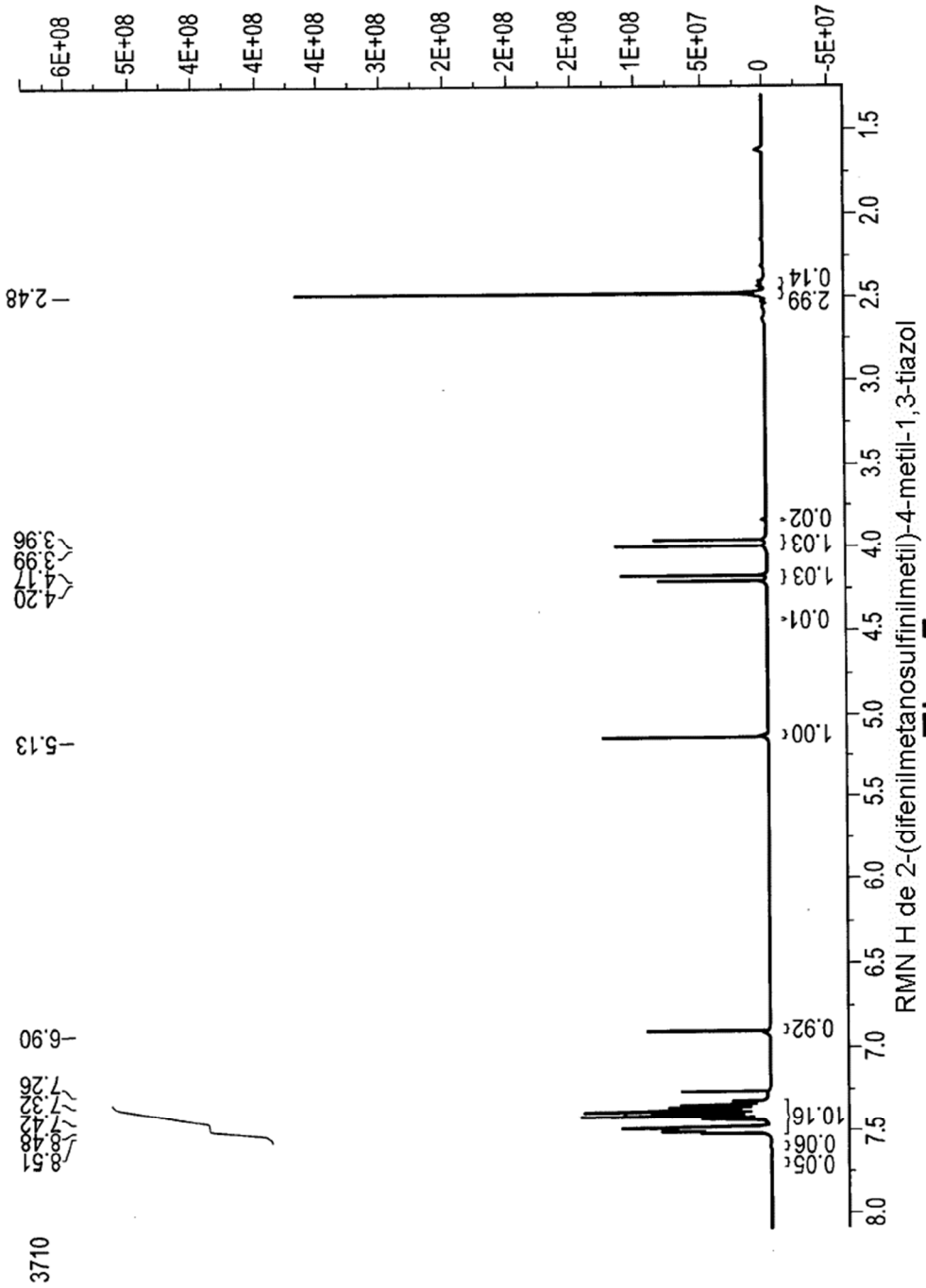
RMN H de 4-(difenilmetanosulfinilmetil)-1,3-tiazol

Fig. 3



RMN H de 2-(difenilmetanosulfinilmetil)-1,3-tiazol

Fig. 4



RMN H de 2-(difenilmetanosulfinilmetil)-4-metil-1,3-tiazol

Fig. 5

Figura 6

Errores de la memoria de trabajo - C1

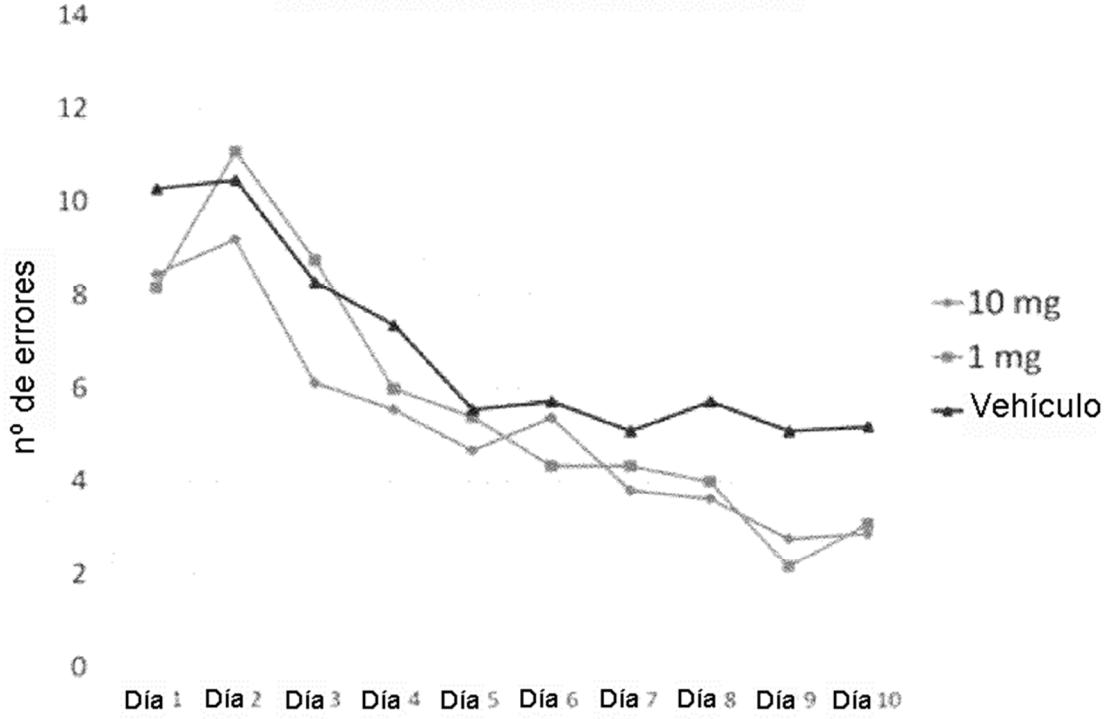
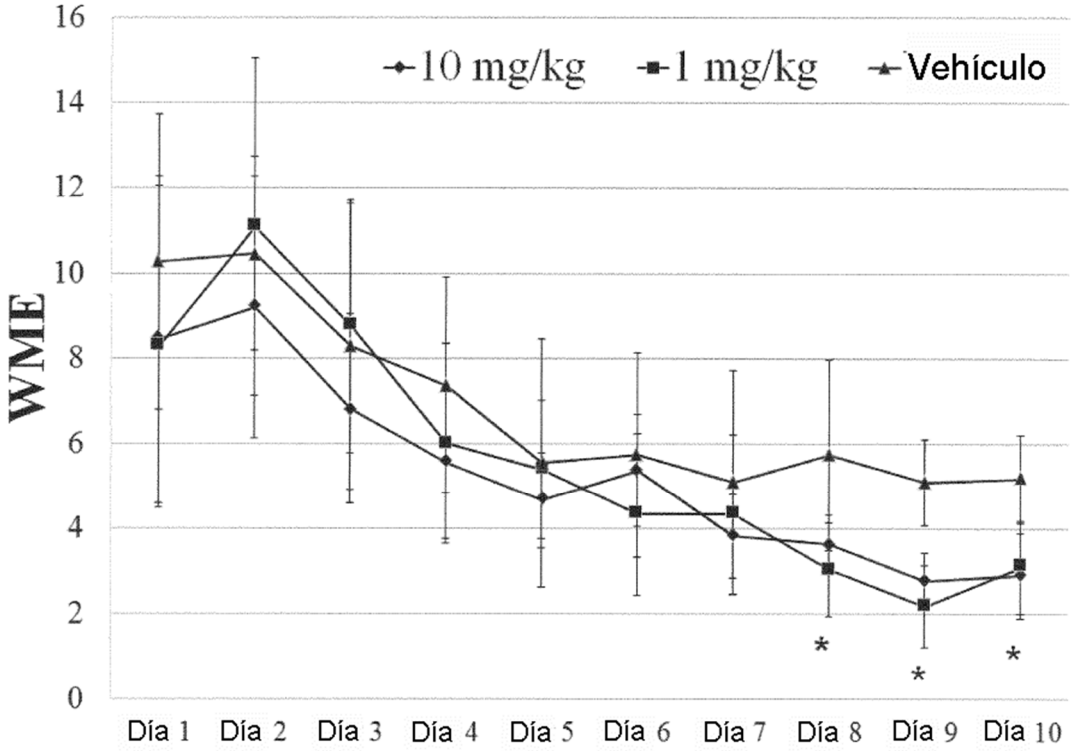


Figura 7


16
14
12
10
8
6
4
2
0
WME
10 mg/kg
1 mg/kg
Vehículo
*
*
*
Día 1
Día 2
Día 3
Día 4
Día 5
Día 6
Día 7
Día 8
Día 9
Día 10