(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 678 119**

(51) Int. CI.:

C07D 417/14	(2006.01)	***A61P 25/16***	(2006.01)
A61K 31/435	(2006.01)	***A61P 43/00***	(2006.01)
A61K 31/4355	(2006.01)	***C07D 491/048***	(2006.01)
A61K 31/436	(2006.01)	***C07D 491/052***	(2006.01)
A61K 31/4365	(2006.01)	***C07D 495/04***	(2006.01)
A61K 31/4439	(2006.01)	***A61K 31/198***	(2006.01)
A61K 31/4709	(2006.01)	***A61K 31/427***	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01)		
A61K 31/5377	(2006.01)		
A61P 25/14	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.04.2010 PCT/JP2010/057563**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **04.11.2010 WO10126082**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2010 E 10769780 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018 EP 2433938**

(54) Título: **Agente terapéutico para trastornos de la movilidad**

(30) Prioridad:

28.04.2009 JP 2009109434

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.08.2018

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

UESAKA NORIAKI;
SAWADA, TAKASHI y
KANDA, TOMOYUKI

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Agente terapéutico para trastornos de la movilidad

Campo técnico

La presente invención se refiere a un agente específico para usar en el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno de la movilidad, en el que el trastorno de la movilidad es una complicación de la movilidad seleccionada entre el fenómeno de deterioro de fin de dosis (también conocido por la denominación "*wearing-off*"), y las fluctuaciones de la movilidad, (también conocidas por la denominación fluctuaciones "*on-off*"), que aparece(n) tras la administración de terapia con L-DOPA y/o agonista de dopamina.

Estado anterior de la técnica

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad cerebral caracterizada por temblor, bradicinesia, dificultad para caminar y movimiento coordinado, y similares. Esta enfermedad está asociada con el daño en una parte del cerebro que gobierna los movimientos musculares. Generalmente, el primer síntoma de la enfermedad de Parkinson es un temblor en las extremidades (sacudida o temblor), particularmente cuando el cuerpo está en reposo. El temblor comienza a menudo en la mitad del cuerpo, y se produce frecuentemente en una de las manos. Otros síntomas comunes incluyen movimiento lento (bradicinesia), una incapacidad para moverse (acinesia), una rigidez del tronco y las extremidades, una marcha arrastrando los pies, y una postura encorvada, y similares. Los pacientes con la enfermedad de Parkinson tienen una pobre expresión facial, y tienden a hablar en voz tenue. La enfermedad de Parkinson puede provocar síntomas secundarios tales como depresión, ansiedad, cambio de personalidad, discapacidad cognitiva, demencia, trastornos del sueño, alteraciones del habla o disfunción sexual. La terapia con fármacos de la enfermedad de Parkinson empleada en la actualidad controla clínicamente de manera principal los síntomas parkinsonianos controlando el desequilibrio entre neurotransmisores. Pacientes de la enfermedad de Parkinson en la primera etapa responden bien en su mayoría a una terapia sintomática mediante una terapia de reemplazo de dopamina; sin embargo, la discapacidad aumenta con la progresión de la enfermedad.

Aunque las medicaciones disponibles en la actualidad para la enfermedad de Parkinson proporcionan generalmente un control sintomático adecuado durante varios años, sin embargo, muchos pacientes desarrollan fluctuaciones de la movilidad y discinesias que comprometen la respuesta clínica (The New England Journal of Medicine (N. Eng. J. Med.), vol. 342, pág. 1484 (2000) y similares).

Aunque han pasado más de treinta años desde el descubrimiento de la L-DOPA, es aún el mejor agente para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. En las primeras etapas de la enfermedad de Parkinson, los pacientes disfrutan de una buena respuesta a la L-DOPA. Según la enfermedad progresa, sin embargo, la L-DOPA tiende a volverse menos útil. Esto no es debido a la pérdida de eficacia de la L-DOPA, sino, por ejemplo, al desarrollo de complicaciones de la movilidad tales como deterioro de final de dosis o fluctuación adversa en la respuesta de la movilidad, que incluyen los fenómenos de deterioro de fin de dosis, fluctuaciones de la movilidad, y discinesias.

Las fluctuaciones de la movilidad es un evento en el que el beneficio terapéutico de una medicación (estado "activo", también conocido como estado "*on*"), en el que los pacientes están relativamente libres de los síntomas de la enfermedad de Parkinson) se pierde súbita e inaceptablemente, y aparece el estado parkinsoniano (estado inactivo, también conocido como estado "*off*"). Tal trastorno se produce cuando los pacientes con la enfermedad de Parkinson están con la terapia de L-DOPA y expuestos a la L-DOPA en una cantidad suficiente para expresar la eficacia. Sin embargo, incluso si tales síntomas se expresan, el efecto del tratamiento puede recuperarse de repente.

El fenómeno de deterioro de fin de dosis es un fenómeno en el que la duración de la acción de la L-DOPA se reduce en pacientes con la enfermedad de Parkinson, incluso aunque estén en tratamiento con L-DOPA y expuestos a la L-DOPA en una cantidad suficiente para expresar su eficacia. El fenómeno se caracteriza por la reaparición gradual del estado inactivo, y el acortamiento del estado activo. Esto es, se refiere a un fenómeno en el que la duración del efecto del tratamiento de la L-DOPA se vuelve gradualmente más breve (la duración del efecto del tratamiento después de la administración de la L-DOPA se vuelve más breve), que se ve notablemente en una etapa avanzada de la enfermedad en pacientes con la enfermedad de Parkinson en tratamiento con L-DOPA.

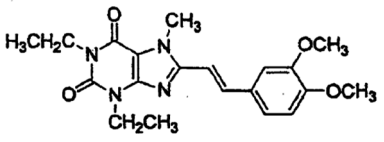
La discinesia se puede clasificar ampliamente dentro de los síntomas similares a la corea (hiperactividad, movimiento sin finalidad similar a la danza) y distonía (contracción muscular anormal y sostenida). En 1974, Duvoisin centró la atención en primer lugar en estos movimientos involuntarios anormales, y encontró que la mitad o más de los pacientes con enfermedad de Parkinson desarrollaban discinesia dentro de los 6 meses de tratamiento. Aumentando el periodo de tratamiento, tanto la frecuencia como la gravedad de la discinesia aumentaron. En un estudio de los beneficios potenciales de posibles neuroprotectores para la enfermedad de Parkinson –ensayo DATATOP–, se observó discinesia inducida por L-DOPA en 20-30% de los pacientes que recibieron tratamiento con L-DOPA durante una media de 20,5 meses. Finalmente, la mayoría de los pacientes tratados con L-DOPA experimentaron discinesia; hasta 80% de los pacientes desarrollaron discinesia en 5 años. (Annals of Neurology (Ann. Neurol.) vol. 39, pág. 37 (1966); The New England Journal of Medicine (N. Eng. J. Med.) vol. 342, pág. 1484 (2000)). La mayor parte de las discinesias se producen cuando la L-DOPA u otro agonista de los receptores de dopamina tienen una concentración en el cerebro suficiente para los receptores hipersensibles a la dopamina en el putamen (discinesia de pico de dosis). Sin embargo,

la discinesia también se produce cuando la concentración de dopamina es baja (distonía del periodo inactivo), o en una etapa en la que la concentración de dopamina sube o baja (discinesia bifásica).

Por otra parte, es conocido que la adenosina está ampliamente distribuida por todo el cuerpo, y muestra una variedad de acciones fisiológicas sobre el sistema nervioso central, el músculo cardíaco, los riñones, el músculo liso, y similares, a través de sus receptores (véase el documento distinto de patente 1), y que uno de sus antagonistas es útil para el tratamiento y/o profilaxis de diversas enfermedades.

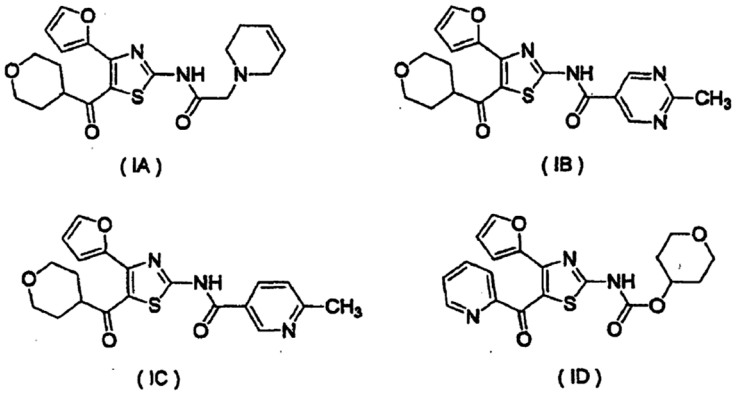
Por ejemplo, se conoce que los antagonistas A_1 de adenosina facilitan la defecación (The Japanese Journal of Pharmacology (Jpn. J. Pharmacol.), vol. 68, pág. 119 (1995)). Además, se conoce que los receptores A_{2A} de adenosina están implicados particularmente en el sistema nervioso central, y se conoce que los antagonistas de los receptores A_{2A} de adenosina son útiles como, por ejemplo, fármacos terapéuticos para la enfermedad de Parkinson, etc. (véase el documento distinto de patente 2), fármacos terapéuticos para trastornos del sueño (véase Nature Neuroscience, pág. 858 (2005); documento de patente 1), y similares. Hay muchos artículos relativos a la relación entre los receptores de adenosina y la enfermedad de Parkinson (véanse, por ejemplo, los documentos que no son una patente 3 y 4).

Además, son conocidos (i) un método para reducir o suprimir los efectos secundarios de la terapia con L-DOPA, (ii) un método de tratamiento reduciendo la dosis de L-DOPA en la terapia con L-DOPA, (iii) un método para prolongar la duración de la eficacia del tratamiento de la enfermedad de Parkinson en la terapia con L-DOPA, (iv) un método para tratar un trastorno de la movilidad y similares, usando cada uno un antagonista de los receptores A_{2A} de adenosina (véase el documento de patente 2). Para ser específico, es conocido que los trastornos de la movilidad tales como temblor, bradicinesia, alteración de la marcha, acinesia, y similares, pueden suprimirse administrando un antagonista de los receptores A_{2A} de adenosina representado por la fórmula (A) y L-DOPA a pacientes con la enfermedad de Parkinson, y el antagonista de los receptores A_{2A} de adenosina representado por la fórmula (A) suprime la discinesia desarrollada por la administración de L-DOPA, y similares. Además, es conocido que un antagonista de los receptores A_{2A} de adenosina representado por la fórmula (A) muestra un efecto antiparkinsoniano en titi común tratado con MPTP (véase el documento distinto de patente 5), no provoca discinesia (véase el documento distinto de patente 6), y no provoca discinesia pero potencia un efecto antiparkinsoniano cuando se usa en combinación con L-DOPA y/o un agonista de dopamina (véase el documento distinto de patente 7).



(A)

Por otra parte, por ejemplo, se conoce que los compuestos representados por las fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID) y similares tienen afinidad por los receptores A_{2A} de adenosina y tienen un efecto terapéutico para la enfermedad de Parkinson (véase el documento de patente 3). Además, se conocen derivados de tiazol con una actividad agonista de los receptores A_{2A} de adenosina (véase el documento de patente 4). También se conoce que estos compuestos son útiles como agentes para el tratamiento y/o profilaxis del trastorno del sueño (véase el documento de patente 1), un agente para el tratamiento y/o profilaxis de la la migraña (véase el documento de patente 5), un inhibidor de la tolerancia analgésica (véase el documento de patente 6) y similares.



(IA) (IB)

(IC) (ID)

El documento de patente 7 describe derivados de 2-aminotiazol sustituido útiles en el tratamiento de trastornos en los que una función de receptor A2a actúa como mediadora, que incluyen enfermedades neurodegenerativas.

El documento de patente 8 describe compuestos que son ligandos de receptores A2a y son útiles en el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos.

El documento de patente 9 se refiere a antagonistas de receptores A2a de adenosina para usar en el tratamiento de trastornos de la movilidad.

El documento de patente 10 describe derivados de tiazolopirimidina con una acción antagonista de los receptores A2a de adenosina para usar en la prevención y/o tratamiento de trastornos de movimiento.

El documento de patente 11 describe compuestos específicos para usar en el tratamiento de enfermedades del SNC tales como enfermedad de Parkinson.

El documento 8 distinto de patente, describe que el uso combinado del antagonista A2a de adenosina KW 6002 con L-DOPA o con agonistas selectivos D1 o D2 de dopamina aumenta la actividad antiparkinsoniana pero no la discinesia en monos tratados con MPTP.

El documento 9 distinto de patente, describe que el antagonista de los receptores A2a de adenosina istradefilina (KW-6002) reduce el tiempo inactivo, también conocido como periodo inactivo, en la enfermedad de Parkinson.

El documento 10 distinto de patente, describe que el nuevo antagonista de los receptores A2a de adenosina ST 1535 potencia los efectos de una dosis umbral de L-DOPA en ratas lesionadas unilateralmente con 6-OHDA.

El documento 11 distinto de patente, describe el efecto del antagonista de los receptores A2a de adenosina 8-(3-cloroestiril)cafeína sobre la biotransformación de L-DOPA en el cuerpo estriado de las ratas.

El documento 12 distinto de patente, describe que el SCH-58261, un antagonista de los receptores A2a de adenosina, contrarresta la rigidez muscular parkinsoniana en ratas.

El documento 13 distinto de patente, se refiere al antagonista de los receptores A2a de adenosina ST 1535, que potencia los efectos de una dosis umbral de L-DOPA en titís comunes tratados.

Lista de documentos del estado anterior de la técnica

Documentos de patente

Documento de patente 1: WO 2007/015528

Documento de patente 2: WO 2003/063876

Documento de patente 3 : WO 2005/063743 (también publicado como EP 1700856 A1)

Documento de patente 4: WO 2006/137527 (también publicado como EP 1894930 A1)

Documento de patente 5: WO 2010/010908

Documento de patente 6: WO 2009/145289

Documento de patente 7: WO 2007/022415 A2

Documento de patente 8: WO 2006/032273 A1

Documento de patente 9: WO 03/063876 A2

Documento de patente 10: EP 1902716 A1

Documento de patente 11: WO 2008/002596 A2

Documentos distintos de patentes

Documento 1 distinto de patente: Nature Reviews Drug Discovery, 2006, vol. 5, pág. 247

Documento 2 distinto de patente: Progress in Neurobiology, 2007, vol. 83, pág. 332

Documento 3 distinto de patente: Nature Reviews Drug Discovery, 2006, vol. 5, pág. 845

Documento distinto de patente: Current Pharmaceutical Design, 2008, vol. 14, pág. 1475

Documento 5 distinto de patente: Neurology, 1999, vol. 52, pág. 1673

Documento 6 distinto de patente: Annals of Neurology, 1998, vol. 43, pág. 507

Documento 7 distinto de patente: Experimental Neurology, 1999, vol. 162, pág. 321

Documento 8 distinto de patente: Kanda T et al.: Experimental Neurology, Academic Press, Nueva York, NY, EE.UU., vol. 162, nº 2, págs. 321-327

Documento 9 distinto de patente: Peter A. Lewitt et al.: Annals of Neurology, vol. 63, nº 3, págs. 295-302

Documento 10 distinto de patente: Rose et al.: Amsterdam, NL, vol. 1133, págs. 110-114

Documento 11 distinto de patente: Krystyna Goaembioswka et al.: Brain Research, vol. 998, nº 2, págs. 208-217

Documento 12 distinto de patente: Wardas J et al.: Synapse, Wiley and Sons, Chichester, GB, vol. 41, nº 2, págs. 160-171

Documento 13 distinto de patente: Rose S et al.: European Journal of Pharmacology, Elsevier Science, NL, vol. 546, nº 1-3, págs. 82-87

Compendio de la invención

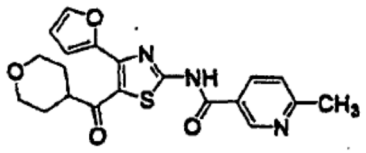
Problemas que ha de solucionar la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un agente para usar en el tratamiento y/o profilaxis de trastornos específicos del movimiento.

Medios para solucionar los problemas

La presente invención se refiere a los siguientes puntos (1) - (12)

(1) El derivado de tiazol representado mediante la fórmula (IC)



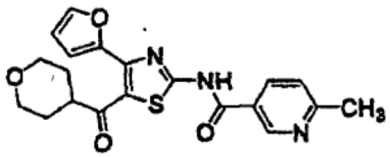
(IC)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno de la movilidad, en el que el trastorno de la movilidad es una complicación de la movilidad seleccionada del fenómeno de deterioro de fin de dosis y fluctuaciones "on-off", que aparece(n) tras la administración de terapia con L-DOPA y/o agonista de dopamina.

(2) El derivado de tiazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables conforme a (1), en el que la complicación de la movilidad es un fenómeno de deterioro de fin de dosis.

(3) El derivado de tiazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables conforme a (1), en el que la complicación de la movilidad es fluctuaciones de la movilidad.

(4) El derivado de tiazol representado mediante la fórmula (IC)



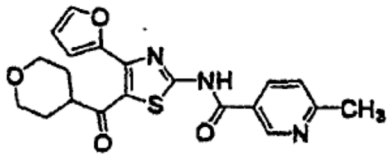
(IC)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en la supresión o reducción de un trastorno de la movilidad, en el que el trastorno de la movilidad es una complicación de la movilidad seleccionada del fenómeno de deterioro de fin de dosis y fluctuaciones de la movilidad, que aparece(n) tras la administración de L-DOPA y/o terapia agonista de dopamina.

(5) El derivado de tiazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables conforme a (4), en el que la complicación de la movilidad es un fenómeno de deterioro de fin de dosis.

(6) El derivado de tiazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables conforme a (4), en el que la complicación de la movilidad es fluctuaciones de la movilidad.

(7) Uso de un derivado de tiazol representado mediante la fórmula (IC)



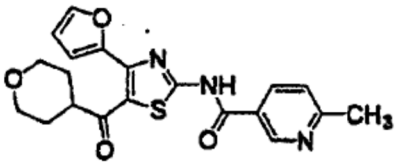
(IC)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno de la movilidad, en el que el trastorno de la movilidad es una complicación de la movilidad seleccionada del fenómeno de deterioro de fin de dosis y fluctuaciones de la movilidad, que aparece(n) tras la administración de terapia con L-DOPA y/o agonista de dopamina.

(8) El uso conforme a (7), en el que la complicación de la movilidad es un fenómeno de deterioro de fin de dosis.

(9) El uso conforme a (7), en el que la complicación de la movilidad es fluctuaciones de la movilidad.

(10) Uso de un derivado de tiazol representado mediante la fórmula (IC)



(IC)

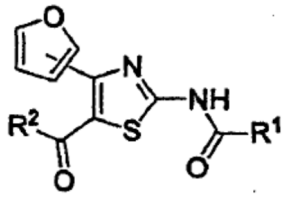
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un agente para la supresión o reducción de un trastorno de la movilidad, en el que el trastorno de la movilidad es una complicación de la movilidad seleccionada del fenómeno de deterioro de fin de dosis y fluctuaciones de la movilidad, que aparece(n) tras la administración de terapia con L-DOPA y/o agonista de dopamina.

(11) El uso conforme a (10), en el que la complicación de la movilidad es un fenómeno de deterioro de fin de dosis.

(12) El uso conforme a (10), en el que la complicación de la movilidad es fluctuaciones de la movilidad.

En la presente memoria se describe además:

Un agente para el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno de la movilidad, que comprende un derivado de tiazol representado mediante la fórmula (I)



(I)

en la que R^1 representa arilo, aralquilo, un grupo heterocíclico aromático, heterociclo aromático-alquilo, heterociclo alifático-alquilo o tetrahidropiraniloxi, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior sustituido opcionalmente con alcoxi inferior o morfolino, alcoxi inferior, alcanoílo inferior, y vinilo, y R^2 representa piridilo o tetrahidropiranilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como ingrediente activo.

Efecto de la invención

La presente invención proporciona un agente para usar en el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno de la movilidad como se ha definido anteriormente, que comprende un derivado de tiazol representado mediante la fórmula (IC) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como ingrediente activo, una composición farmacéutica que comprende

(a) un derivado de tiazol representado mediante la fórmula (IC) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y (b) L-DOPA y/o un agonista de dopamina;

un kit que comprende (a) un primer componente que comprende una derivado de tiazol representado mediante la fórmula (IC) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y (b) un segundo componente que comprende L-DOPA y/o un agonista de dopamina,

y similares

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra el efecto del compuesto (IC) sobre la puntuación de discapacidad de la movilidad en el ejemplo de ensayo 3. El eje vertical muestra la puntuación de discapacidad motora, y el eje horizontal muestra el tiempo (min) después de la administración. O muestra una combinación de disolvente y L-DOPA y ● muestra una combinación de compuesto (IC) y L-DOPA.

La figura 2 muestra el efecto del compuesto (IC) sobre la acción máxima (mínima puntuación de discapacidad motora) en el ejemplo de ensayo 3. El eje vertical muestra la mínima puntuación de discapacidad motora, y el eje horizontal muestra la dosificación de L-DOPA. O muestra una combinación de disolvente y L-DOPA y ● muestra una combinación de compuesto (IC) y L-DOPA.

Modo para llevar a cabo la invención

El trastorno de la movilidad es una enfermedad neurológica caracterizada por un trastorno del control motor tal como insuficiencia o falta de movimiento, síndrome extrapiramidal o similares, hipermovilidad (por ejemplo, distonía, discinesia, discinesia tardía, temblor, corea, balismo, acatisia, atetosis, bradicinesia, alteración de la marcha, bloqueo motor, rigidez, inestabilidad postural, mioclonía, tics o síndrome de Gilles de la Tourette, alteraciones de reflejos posturales o similares) o similares.

El trastorno de la movilidad en el agente para el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno de la movilidad de la presente invención significa el trastorno de la movilidad mencionado anteriormente, y significa complicaciones de la movilidad seleccionadas de fenómeno de deterioro de fin de dosis y fluctuaciones de la movilidad.

Es conocido que aunque la L-DOPA proporciona beneficios consistentes y rápidos en la enfermedad de Parkinson, con el tiempo aparecen reacciones adversas importantes y molestas que incluyen complicaciones de la movilidad tales como el fenómeno de deterioro de fin de dosis, fluctuaciones de la movilidad, discinesia y similares (Mardsen et al., “Fluctuations in disability in Parkinson’s disease: clínical aspects” en: Mardsen, CD, Fahn S., eds. Movement disorders. New York: Butterworth Scientific, págs. 96-122 (1982)). También es conocido que una administración de L-DOPA sola provoca efectos secundarios tales como náuseas, vómitos, anorexia y similares.

Un agonista de dopamina puede inducir también discinesia. El uso de un agonista de dopamina está limitado a menudo debido a efectos secundarios neuropsiquiátricos, particularmente alucinaciones y psicosis. Aunque un agonista de dopamina proporciona ventajas cuando se usa como auxiliar en el tratamiento con L-DOPA, el control de este modo de la complicación de la movilidad provocada por la L-DOPA es extremadamente difícil o incluso imposible, como se ha mencionado anteriormente (Olanow, Watts and Kollereds., An Algorithm (Decision Tree) for the Management of Parkinson’s Disease: Treatment Guidelines, Neurology 56, Suppl. 5 (2001). Además, se ha informado de que una somnolencia diurna excesiva asociada con la enfermedad de Parkinson puede agravarse con L-DOPA y/o un agonista de dopamina (Neurology, vol. 67, pág. 853 (2006)).

Los efectos secundarios en la terapia con L-DOPA y/o agonista de dopamina en la presente invención hacen referencia a los efectos secundarios mencionados anteriormente que se producen en el tratamiento y/o profilaxis de la enfermedad de Parkinson y similares, usando L-DOPA y/o un agonista de dopamina. Incluyen complicaciones de la movilidad tales como el fenómeno de deterioro de fin de dosis y fluctuaciones de la movilidad.

Esto es, el agente para el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno de la movilidad de la presente invención puede reducir o suprimir un efecto secundario que aparece tras la administración de L-DOPA y/o un agonista de dopamina, específicamente, una complicación de la movilidad tal como fenómeno de deterioro de fin de dosis y fluctuaciones de la movilidad.

Según progresa la enfermedad de Parkinson, mueren más células de dopamina, y las células restantes no pueden almacenar suficiente dopamina para mantener sus beneficios en la terapia con L-DOPA y/o agonista de dopamina. Como resultado, la duración de acción en cada dosis disminuye, y los pacientes necesitan dosis mayores o más frecuentes. Después de 2-5 años, entre 50-75% de los pacientes experimentan fluctuaciones en sus respuestas a la L-DOPA, por ejemplo, en la duración del periodo de movilidad o respuesta, más conocido como periodo “*on-time*”, como se emplea en la memoria, y similares. Junto con las fluctuaciones, los pacientes desarrollan el fenómeno de deterioro de fin de dosis, fluctuaciones de la movilidad, discinesia (movimiento involuntario) o similares que acompañan las fluctuaciones en la duración de acción. De este modo, la continuación de la terapia con L-DOPA y/o agonista de

dopamina puede ser difícil debido a la aparición de tales efectos secundarios y similares. Por lo tanto, el agente para el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno de la movilidad de la presente invención puede prolongar el tiempo efectivo del tratamiento con L-DOPA y/o un agonista de dopamina, reduciendo o suprimiendo los efectos secundarios mencionados anteriormente. Particularmente, el agente para el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno de la movilidad de la presente invención puede suprimir eficazmente el fenómeno de deterioro de fin de dosis o similares, que son problemáticos en la terapia con L-DOPA de pacientes con la enfermedad de Parkinson en una etapa avanzada.

La L-DOPA usada para la terapia mencionada anteriormente con L-DOPA y/o agonista de dopamina puede contener L-DOPA o una sal, hidrato, profármaco o similar de la misma como ingrediente activo, y sus ejemplos incluyen preparaciones que contiene estos como ingrediente activo y similares. Los ejemplos de los productos disponibles comercialmente incluyen Menesit (marca registrada), EC Doparl (marca registrada), Doparl (marca registrada), Madopar (marca registrada) y similares. El agonista de dopamina puede contener un agonista de dopamina o una sal, hidrato, profármaco o similar del mismo como ingrediente activo, y sus ejemplos incluyen preparaciones que contienen pramipexol, talipexol, ropinirol, cabergolina, pergolida o similares, o un clorhidrato, mesilato o profármaco de los mismos o similares como ingrediente activo, y similares. Los ejemplos del producto disponible comercialmente incluyen Domin (marca registrada), Permax (marca registrada), Cabaser (marca registrada) y similares.

El agente de la presente invención comprende de manera característica un derivado de tiazol representado mediante la fórmula (IC) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y L-DOPA y/o un agonista de dopamina en combinación, y no sólo puede reducir o suprimir cada síntoma de la enfermedad de Parkinson, sino que también puede retrasar la aparición del efecto secundario provocado por la administración de los anteriormente mencionados L-DOPA y/o un agonista de dopamina (por ejemplo, fenómeno de deterioro de fin de dosis, fluctuaciones de la movilidad, discinesia o similares), o suprimir los síntomas.

En lo siguiente, se hace referencia al compuesto representado mediante la fórmula (I) como compuesto (I). También se hace referencia a los compuestos con otros números de fórmula de la misma manera.

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

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

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

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

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

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

Los ejemplos del heterociclo alifático-alquilo incluyen un grupo en el que el grupo heterocíclico alifático está unido a alquileno. Los ejemplos del grupo heterocíclico alifático incluyen un grupo heterocíclico alifático monocíclico de 5 o 6 miembros, que contiene al menos un átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, un grupo heterocíclico alifático fusionado bicíclico o tricíclico en el que están fusionados anillos de 3 a 8 miembros, con al menos un átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre, y similares. Ejemplos más específicos del mismo incluyen aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidino, piperidinilo, azepanilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo,

pirazolinilo, oxiranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidro-2H-piranilo, 5,6-dihidro-2H-piranilo, 5,6-dihidro-2H-piridilo, oxazolidinilo, morfolino, morfolinilo, tioxazolidinilo, tiomorfolinilo, 2H-oxazolilo, 2H-tioxazolilo, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, dihidrobenzofuranilo, bencimidazolidinilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrobenzotioxazolilo, benzodioxolinilo, tetrahidroquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, dihidro-2H-cromanilo, dihidro-1H-cromanilo, dihidro-2H-tiocromanilo, dihidro-1H-tiocromanilo, tetrahidroquinoxalinilo, tetrahidroquinazolinilo, dihidrobenzodioxanilo, y similares. Los ejemplos del alquileno incluyen alquileno con de 1 a 10 átomos de carbono, y ejemplos específicos del mismo incluyen metileno, etileno, trimetileno, propileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, octametileno, nonametileno, decametileno, y similares. Ejemplos específicos del heterociclo alifático-alquilo incluyen 5,6-dihidro-2H-piridilmetilo, 5,6-dihidro-2H-piridiletilo, tetrahidro-2H-piranilmetilo, 5,6-dihidro-2H-piranilmetilo, 5,6-dihidro-2H-piraniletilo, morfolinometilo, morfolinoetilo, piperazinilmetilo, oxazolidinilmetilo, y similares.

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

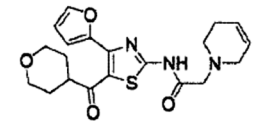
El compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables es preferiblemente un compuesto con una potente actividad antagonista frente a los receptores A_{2A} de adenosina de entre diversos subtipos de receptores de adenosina (por ejemplo, receptores A_1, A_{2A}, A_{2B} y A_3 de adenosina).

Por consiguiente, el compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables es preferible un compuesto con una fuerte afinidad por los receptores A_{2A} de adenosina. Por ejemplo, el compuesto es preferiblemente uno con una actividad inhibidora de 50% o más a una concentración del compuesto de ensayo de 3×10^{-8} mol/l, más preferiblemente uno con una actividad inhibidora de 50% o más a una concentración del compuesto de ensayo de 1×10^{-8} mol/l, todavía más preferiblemente uno con una actividad inhibidora de 50% o más a una concentración del compuesto de ensayo de 3×10^{-9} mol/l, más preferiblemente uno con una actividad inhibidora de 50% o más a una concentración del compuesto de ensayo de 1×10^{-9} mol/l, en el ensayo de unión al receptor A_{2A} de adenosina mostrado en el ejemplo de ensayo 1 mencionado más adelante. Además, el compuesto es preferiblemente uno con una actividad inhibidora de 30 nmol/l o inferior en una constante de inhibición (valor de Ki), más preferiblemente uno con una actividad inhibidora de 10 nmol/l o inferior, aún más preferiblemente uno con una actividad inhibidora de 3 nmol/l o inferior, más preferiblemente uno con una actividad inhibidora de 1 nmol/l o inferior.

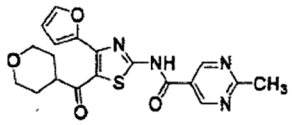
Además, el compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables es preferiblemente un compuesto con una afinidad selectiva por los receptores A_{2A} de adenosina de entre diversos subtipos de los receptores de adenosina. Por ejemplo, es preferible un compuesto con una mayor afinidad por los receptores A_{2A} de adenosina que por los receptores A_1 de adenosina. Específicamente, por ejemplo, el compuesto es preferiblemente un compuesto con 5 veces o más afinidad, más preferiblemente 10 veces o más afinidad, más preferiblemente 50 veces o más afinidad, aún más preferiblemente 100 veces o más afinidad, lo más preferiblemente 500 veces o más afinidad por los receptores A_{2A} de adenosina que por los receptores A_1 de adenosina.

La afinidad por los receptores de adenosina puede determinarse conforme a un método convencional, por ejemplo, conforme al método del ejemplo de ensayo 1 que ha de mencionarse más adelante, o los métodos descritos en, por ejemplo, un documento [por ejemplo, Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 355 (1), pág. 59 (1987); Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 355 (2), pág. 204 (1987); Br. J. Pharmacol. 117 (8), pág. 1645 (1996), y similares].

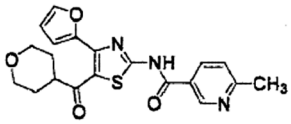
Más específicamente, el compuesto (I) es preferiblemente un compuesto en el que R^1 es fenilo sustituido opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con alcoxi C_{1-6} o morfolino, alcanoílo C_{1-6}, vinilo y alcoxi C_{1-6}; piridilo sustituido opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con alcoxi C_{1-6} o morfolino, alcanoílo C_{1-6}, vinilo y alcoxi C_{1-6}; pirimidilo sustituido opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido opcionalmente con alcoxi C_{1-6} o morfolino, alcanoílo C_{1-6}, vinilo y alcoxi C_{1-6}; 5,6-dihidro-2H-piridilmetilo sustituido opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6}; 2,3,4,5-tetrahidropiraniloxi, pirrolilo, indolilo, oxazolopiridilo, quinolilo, 1H-3,4-dihidropiranopiridinilo, 1H-3,4-dihidrotiopiranopiridinilo, ciclopentapiridilo o piridilmetilo, más preferiblemente un compuesto en el que R^1 es fenilo sustituido opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro, metilo y metoxi, piridilo sustituido opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro, metilo y metoxi, pirimidilo sustituido opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro, metilo y metoxi, 5,6-dihidro-2H-piridilmetilo sustituido opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de flúor, un átomo de cloro, metilo y metoxi, o 2,3,4,5-tetrahidropiraniloxi, aún más preferiblemente un compuesto en el que R^1 es piridilo sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de cloro, metilo y metoxi; pirimidinilo sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de cloro, metilo y metoxi; 5,6-dihidro-2H-piridilmetilo o 2,3,4,5-tetrahidropiraniloxi. Más específicamente, el compuesto (I) es preferiblemente, por ejemplo, compuestos de las fórmulas siguiente (IA) - (IAA), y similares (el compuesto usado en la presente invención es el compuesto de fórmula (IC):



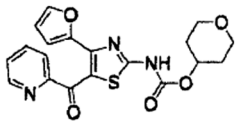
(IA)



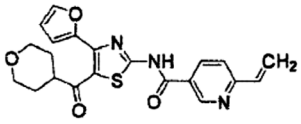
(IB)



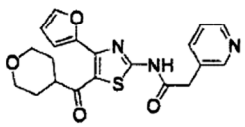
(IC)



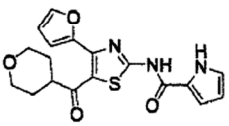
(ID)



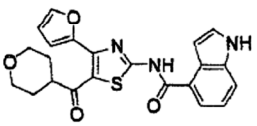
(IE)



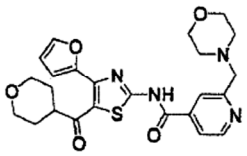
(IF)



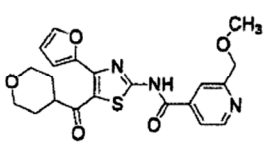
(IG)



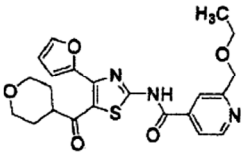
(IH)



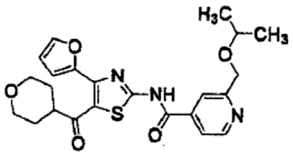
(II)



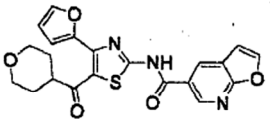
(IJ)



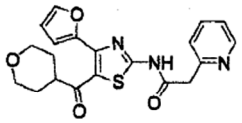
(IK)



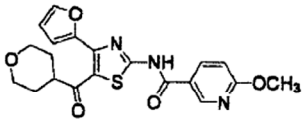
(IL)



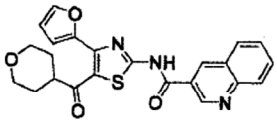
(IM)



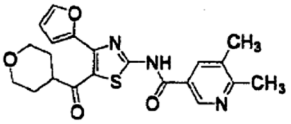
(IN)



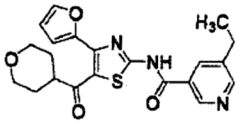
(IO)



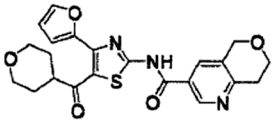
(IP)



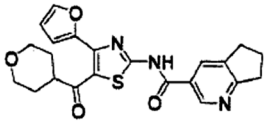
(IQ)



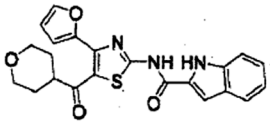
(IR)



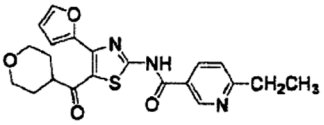
(IS)



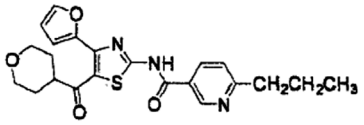
(IT)



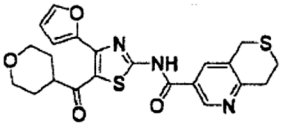
(IU)



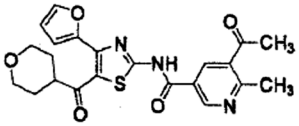
(IV)



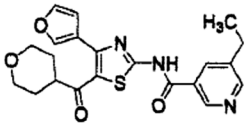
(IW)



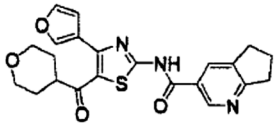
(IX)



(IY)



(IZ)

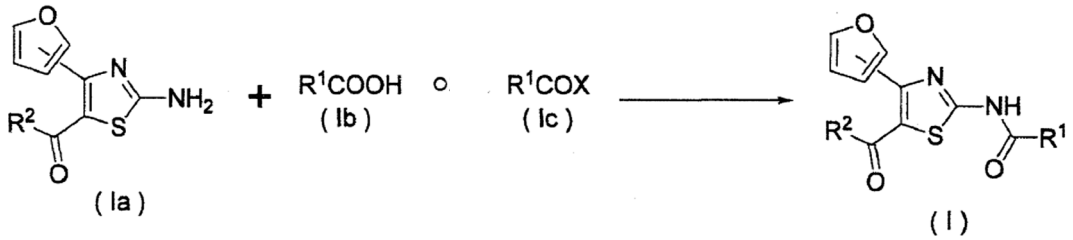


(IAA)

Las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto (I) incluyen, por ejemplo, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales metálicas, sales de amonio, sales de adición de aminas orgánicas, sales de adición de aminoácidos, y similares. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del compuesto (I) incluyen, por ejemplo, sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, bromhidrato, nitrato, sulfato y fosfato; sales

orgánicas tales como acetato, oxalato, maleato, fumarato, citrato, benzoato y metanosulfonato, y similares. Los ejemplos de las sales metálicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de metales alcalinos tales como una sal de sodio y una sal de potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como una sal de magnesio y una sal de calcio, una sal de aluminio, una sal de cinc, y similares. Los ejemplos de las sales de amonio farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, tetrametilamonio, y similares. Los ejemplos de sales de adición de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de morfolina, piperidina, o similares. Los ejemplos de las sales de adición de aminoácidos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de lisina, glicina, fenilalanina, ácido aspártico, ácido glutámico, o similares.

El compuesto (I) puede prepararse conforme a un método conocido, por ejemplo, el método descrito en el documento de patente WO 2005/063743 y similares.



en el que R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente, y X es un átomo de cloro, un átomo de bromo o similares.

Específicamente, como se conoce en la fórmula mencionada anteriormente, el compuesto (I) puede prepararse, por ejemplo, por reacción del compuesto (Ia) descrito en el documento de patente WO 2005/063743 con preferiblemente de 0,5 a 5 equivalentes de compuesto (Ib) en un disolvente tal como metanol, diclorometano, cloroformo, tolueno, acetato de etilo, acetonitrilo, tetrahidrofurano (THF), N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), piridina, agua, o un disolvente mixto de los mismos y similares, preferiblemente en presencia de 1 a 5 equivalentes de un agente de condensación tal como 1,3.diciclohexanocarbodiimida (DCC), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) y similares, si es necesario, en presencia de preferiblemente de 1 a 5 equivalentes de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) monohidratado, 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y similares, a una temperatura entre -20ºC y la temperatura de ebullición del disolvente usado, durante de 5 min a 72 h.

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

El compuesto (i) puede existir como estereoisómeros tales como isómeros geométricos o isómeros ópticos, o tautómeros.

Todos los posibles isómeros, incluyendo esos y sus mezclas, pueden usarse para un agente para el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno de la movilidad, una composición farmacéutica, un agente para el tratamiento y/o profilaxis de la enfermedad de Parkinson, un kit, un método para el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno de la movilidad, un método para el tratamiento y/o profilaxis de la enfermedad de Parkinson, una combinación, el uso para la fabricación de un agente para el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno de la movilidad y el uso para la fabricación de un agente para el tratamiento y/o profilaxis de la enfermedad de Parkinson.

Para obtener una sal del compuesto (I), cuando se obtiene el compuesto (I) en forma de una sal, puede purificarse como está. Además, cuando el compuesto se obtiene en la forma libre, el compuesto puede disolverse o suspenderse en un disolvente adecuado, seguido de adición de un ácido o base para formar una sal. Luego, la sal resultante puede aislarse y purificarse.

El compuesto (IC) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables puede existir en forma de un aducto con agua o diversos disolventes. Tal aducto también está incluido en el derivado de tiazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención.

La L-DOPA usada para una composición farmacéutica, un agente para el tratamiento y/o profilaxis de la enfermedad de Parkinson, un kit, un método para el tratamiento y/o profilaxis de la enfermedad de Parkinson, una combinación y uso para la fabricación de un agente para el tratamiento y/o profilaxis de la enfermedad de Parkinson puede contener, como ingrediente activo, L-DOPA o una sal, hidrato, profármaco o similar de la misma y, por ejemplo, una preparación y similar que contiene estos como ingredientes activos puede usarse. Tal L-DOPA puede obtenerse, por ejemplo, como un producto disponible comercialmente, o puede prepararse mediante un método conocido. Ejemplos

específicos del producto disponible comercialmente incluyen Menesit (marca registrada), EC Doparl (marca registrada), Doparl (marca registrada), Madopar (marca registrada) y similares.

El agonista de dopamina usado para una composición farmacéutica, un agente para el tratamiento y/o profilaxis de la enfermedad de Parkinson, un kit, un método para el tratamiento y/o profilaxis de la enfermedad de Parkinson, una combinación y el uso para la fabricación de un agente para el tratamiento y/o profilaxis de la enfermedad de Parkinson puede contener, como ingrediente activo, un agonista de dopamina o una sal, hidrato, profármaco o similar de la misma y, por ejemplo, una preparación y similar que contiene estos como ingredientes activos puede usarse. Sus ejemplos específicos incluyen pramipexol, talipexol, ropinirol, cabergolina, pergolida y similares, o un clorhidrato, mesilato, profármaco de los mismos y similares, y puede usarse también una preparación y similar que contiene estos como ingredientes activos. Tal agonista de dopamina puede obtenerse, por ejemplo, como un producto disponible comercialmente, o puede prepararse mediante un método conocido. Ejemplos específicos del producto disponible comercialmente incluyen Domin (marca registrada), Permax (marca registrada), Cabaser (marca registrada) y similares.

La preparación farmacéutica conforme a un agente para el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno de la movilidad, y uso para la fabricación de un agente para el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno de la movilidad, de la presente invención, puede contener, como ingrediente activo, el compuesto (IC) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o solo o como una mezcla con cualquier otro ingrediente activo terapéutico. Además, estas preparaciones farmacéuticas se preparan mezclando el ingrediente activo con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, diluyentes, disolventes, excipientes, o similares), y luego sometiendo la mezcla a cualquier método bien conocido en el campo técnico de los productos farmacéuticos.

Como vía de administración, es preferible seleccionar la vía más eficaz de administración para el tratamiento. Los ejemplos de la vía de administración incluyen administración oral, y administración parenteral, por ejemplo, tal como administración intravenosa o transdérmica, o similar.

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

Las formas farmacéuticas adecuadas para la administración oral, por ejemplo, comprimidos, pueden prepararse usando excipientes tales como lactosa, disgregantes como el almidón, lubricantes tales como estearato magnésico, o aglutinantes como hidroxipropilcelulosa, o similares.

Las formas farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral, por ejemplo, inyecciones, pueden prepararse usando diluyentes o disolventes tales como una disolución salina, una disolución de glucosa, o una mezcla de salmuera y disolución de glucosa, o similares. Una forma farmacéutica adecuada para preparación externa no está particularmente limitada y, por ejemplo, pueden incluirse pomada, crema, linimento, loción, cataplasma, emplasto, esparadrapo y similares. Por ejemplo, la pomada, crema y similares pueden prepararse, por ejemplo, disolviendo o mezclando-dispersando el ingrediente activo en una base tal como vaselina filante y similares.

La dosis y frecuencia de administración del compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables varía dependiendo de la eficacia, dosis y/o forma de administración, edad y peso corporal de los pacientes, propiedades o gravedad de los síntomas que han de tratarse, y similares. Para una administración oral general, se administran 0,001 - 1000 mg, preferiblemente 0,05 - 100 mg, a un adulto en de una a varias porciones al día. Para una administración parenteral tal como administración intravenosa y similares, se administran generalmente 0,001 - 1000 mg, preferiblemente 0,01 - 100 mg, a un adulto en de una a varias porciones al día. Para una administración transdérmica, se aplica generalmente una preparación externa que contiene 0,001 - 10% de compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de una a varias veces al día. Sin embargo, estas dosis y frecuencias de administración varían dependiendo de los diversos trastornos mencionados anteriormente.

El agente para el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno de la movilidad, y el derivado de tiazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno de la movilidad de la presente invención, muestra un efecto terapéutico y/o profiláctico superior, o reductor y/o supresor sobre un trastorno de la movilidad tal como síndrome extrapiramidal, bradicinesia, alteración de la marcha, distonía, discinesia, discinesia tardía o similar, y un efecto secundario de la terapia con L-DOPA y/o agonista de dopamina tal como fenómeno de deterioro de fin de dosis, fluctuaciones de la movilidad, discinesia o similar. Particularmente, muestra un efecto terapéutico y/o profiláctico superior, o reductor y/o supresor sobre la enfermedad mencionada anteriormente desarrollada en la enfermedad de Parkinson en una etapa avanzada (por ejemplo, un trastorno de la movilidad tal como síndrome extrapiramidal, bradicinesia, alteración de la marcha, distonía, discinesia, discinesia tardía o similar, y un efecto secundario de la terapia con L-DOPA y/o agonista de dopamina tal como fenómeno de deterioro de fin de dosis, fluctuaciones de la movilidad, discinesia o similar).

Como se ha mencionado anteriormente, el compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables puede usarse en combinación con uno o más componentes farmacéuticos.

Los ejemplos de los otros componentes farmacéuticos usados en combinación incluyen fármacos conocidos útiles como fármaco terapéutico y/o profiláctico para la enfermedad de Parkinson y similares, y similares, y similares (Iyaku (Medicine and Drug) Journal, vol. 44, pág. 91 (2008). Específicamente, por ejemplo, pueden incluirse inhibidores de

COMT (por ejemplo, entacapona, tolcapona y similares), inhibidores de MAO (por ejemplo, selegilina, rasagilina y similares) y similares.

Cuando se usa el compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en combinación con otro(s) componente(s) farmacéutico(s), el compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y otro(s) componente(s) farmacéutico(s) pueden administrarse simultáneamente o de manera separada en un intervalo. Las dosis varían dependiendo del sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad, y las combinaciones del componente farmacéutico, y similares, y debe decidirse conforme a las dosis usadas en la clínica.

(a) El compuesto (IC) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y (b) L-DOPA y/o un agonista de dopamina usado para la formulación farmacéutica, y el kit de la presente invención, pueden usarse o administrarse como una única preparación (agente de combinación) o como una combinación de más de una preparación, con tal de que estas preparaciones se formulen conjuntamente con, por ejemplo, un vehículo farmacéuticamente aceptable para contener estos ingredientes activos. En particular, es preferida una combinación de dos o más preparaciones. Cuando se usan o administran como una combinación de más de una preparación, las preparaciones pueden usarse o administrarse simultánea o separadamente en un intervalo. Preferiblemente, estas preparaciones se usan en forma de, por ejemplo, comprimidos, inyecciones, preparaciones externas o similares.

La relación de dosis (peso/peso) entre (a) compuesto (IC) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y (b) L-DOPA y/o un agonista de dopamina puede ajustarse apropiadamente conforme a una combinación de (a) compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y (b) L-DOPA y/o un agonista de dopamina usados, la eficacia de cada uno de (a) compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y (b) L-DOPA y/o un agonista de dopamina y similares. Específicamente, por ejemplo, es 1/100000 ((a) compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables/(b) L-DOPA y/o un agonista de dopamina) - 1000/1, preferiblemente 1/50000 - 500/1, más preferiblemente 1/6000 - 100/1, aún más preferiblemente 1/4000 - 15/1, todavía más preferiblemente 1/1000 - 10/1, lo más preferiblemente 1/100 - 10/1.

Estas preparaciones se preparan mezclando el ingrediente activo con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, diluyentes, disolventes, excipientes, o similares), y luego sometiendo la mezcla a cualquier método bien conocido en el campo técnico de los productos farmacéuticos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para administración oral, por ejemplo, comprimidos, pueden prepararse usando excipientes tales como lactosa, disgregantes tales como almidón, lubricantes tales como estearato magnésico, aglutinantes tales como hidroxipropilcelulosa, o similares.

Las formas farmacéuticas adecuadas para administración parenteral, por ejemplo, inyecciones, pueden prepararse usando diluyentes o disolventes tales como una disolución salina, una disolución de glucosa, o una mezcla de salmuera y disolución de glucosa, o similares. Una forma farmacéutica adecuada para preparación externa no está particularmente limitada y, por ejemplo, pueden incluirse pomada, crema, linimento, loción, cataplasma, emplasto, esparadrapo y similares. Por ejemplo, la pomada, crema y similares pueden prepararse, por ejemplo, disolviendo o mezclando-dispersando el ingrediente activo en una base tal como vaselina filante y similares.

Cuando se administran como una combinación de más de una preparación, por ejemplo, (a) un primer componente que comprende el compuesto (IC) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y (b) un segundo componente que comprende L-DOPA y/o un agonista de dopamina, pueden prepararse de manera separada en un kit, y pueden administrarse al mismo sujeto por la misma vía o por vías diferentes, de manera simultánea o separada en un intervalo, usando el kit.

Como kit, por ejemplo, se usa un kit que comprende contenidos y dos o más recipientes (por ejemplo, viales, bolsas, etc.) cuyo material, forma, y demás, no están limitados particularmente mientras los recipientes no provoquen deterioro de los componentes que son los contenidos, debido a la temperatura externa o la luz, ni provoquen elución de los componentes químicos de los recipientes durante el almacenamiento, y con una forma que permita la administración de los primeros y segundos componentes anteriores que son los contenidos a través de vías distintas (por ejemplo, tubos) o la misma vía. Ejemplos específicos de los mismos incluyen kits de comprimidos, kits de inyección, y similares.

Cuando (a) el compuesto (IC) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y (b) L-DOPA y/o un agonista de dopamina se usan o administran como una combinación de varias preparaciones para los objetos mencionados anteriormente, la dosis y la frecuencia de administración varían dependiendo de la eficacia de cada ingrediente activo, forma farmacéutica, edad y peso corporal de un paciente, síntoma, y similares. Es preferible administrar cada uno de (a) compuesto (IC) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y (b) L-DOPA y/o un agonista de dopamina, usualmente con las siguientes dosis por día.

Para administración oral como, por ejemplo, comprimido, se administran el (a) compuesto (IC) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y (b) L-DOPA y/o un agonista de dopamina se con 0,1-1000 mg y 0,1-10000 mg, preferiblemente 0,1-500 mg y 0,1-5000 mg, más preferiblemente 0,5-500 mg y 1-3000 mg, aún más preferiblemente

0,5-300 mg y 1-2000 mg, respectivamente para un adulto simultánea o separadamente en un intervalo, en de una a varias porciones por día usualmente.

Para administración parenteral, como por ejemplo inyección y similares, (a) el compuesto (IC) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y (b) L-DOPA y/o un agonista de dopamina se administran con 0,1-1000 mg y 0,1-10000 mg, preferiblemente 0,1-500 mg y 0,1-5000 mg, más preferiblemente 0,5-500 mg y 1-3000 mg, todavía más preferiblemente 0,5-300 mg y 1-2000 mg, respectivamente, por adulto simultánea o separadamente en un intervalo, en de una a varias porciones por día usualmente.

Cuando (a) el compuesto (IC) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y (b) L-DOPA y/o un agonista de dopamina se usan o administran como una preparación única para los objetos mencionados anteriormente, las dosis y La frecuencia de administración varían dependiendo de la eficacia de cada ingrediente activo, forma farmacéutica, edad y peso corporal de un paciente, síntoma, y similares. Es preferible preparar una preparación que contiene cada dosis en el uso o administración de una combinación de las varias preparaciones mencionadas anteriormente, y usar o administrar la misma.

Sin embargo, tales dosis y frecuencia de administración varían dependiendo de los diversos trastornos mencionados anteriormente.

Una composición farmacéutica, un kit, y una combinación de la presente invención pueden usarse para pacientes con enfermedad de Parkinson que desarrollan síntomas de fluctuaciones de la movilidad y fenómeno de deterioro de fin de dosis, debido a la terapia con L-DOPA o similares, y pueden tratar eficazmente estas enfermedades.

Después, el efecto terapéutico del compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables sobre los trastornos de la movilidad, el efecto de la administración combinada de (a) compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y (b) L-DOPA y/o un agonista de dopamina y similares se explican específicamente en los siguientes ejemplos de ensayo.

Ejemplo de ensayo 1. Acción de unión al receptor de adenosina

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

El ensayo puede llevarse a cabo conforme a, por ejemplo, el método de Varani et al. (British Journal of Pharmacology, 1996, 117, pág. 1693).

Específicamente, por ejemplo, receptores recombinados humanos son expresados en células HEK-293. Las membranas celulares de las células que expresan el receptor se recogen, y se prepara una suspensión de membrana celular. Después de dilución con tampón de clorhidrato de tris(hidroximetil)-aminometano (TRIS HCl), CGS-21680 marcado con tritio (^{3}H-2-[p-(2-carboxietil)fenetilamino)-5'-(N-etilcarboxamido)adenosina: 50 mmol/l) y una disolución de compuesto de ensayo (disolución en dimetilsulfóxido del compuesto de ensayo) se añaden a la suspensión de membrana celular para unión a los receptores. Después de la reacción, la mezcla se somete a una filtración por succión rápida, usando papel de filtro de fibra de vidrio, y se mide la radioactividad del papel de filtro de fibra de vidrio. De este modo, puede determinarse el % de inhibición del compuesto de ensayo para la unión al receptor humano A_{2A} de adenosina (unión a ^{3}H-CGS21680).

El ensayo también puede llevarse a cabo conforme al método de Bruns et al. (Molecular Pharmacology, vol. 29, pág. 331, 1986).

Específicamente, por ejemplo, cuerpo estriado de rata se suspende en 50 ml de tampón TRIS HCl enfriado en hielo (50 mmol/l pH 7,7), usando un homogeneizador Polytron, y la suspensión se centrifuga. El precipitado resultante se resuspende añadiendo tampón TRIS HCl (50 mmol/l), seguido por centrifugación del mismo modo. El precipitado resultante final se suspende en tampón TRIS HCl (50 mmol/l) [que contiene cloruro magnésico (10 mmol/l), y adenosina-desaminasa (0,02 unidades/mg de tejido)] para preparar la suspensión a la concentración de tejido de 5 m (peso en húmedo)/ml. Se añaden CGS-21680 marcado con tritio (concentración final de 6,0 mmol/l), y la disolución del compuesto de ensayo (disolución de dimetilsulfóxido del compuesto de ensayo diluida con tampón TRIS HCl). La mezcla se deja a 25ºC durante 120 minutos, seguido por filtración por succión rápida usando papel de filtro de fibra de vidrio, luego se lava inmediatamente con tampón TRIS HCl enfriado con hielo (50 mmol/l). El papel de filtro de fibra de vidrio se coloca luego en un vial, y se añade MicroScinti (PKI). Luego, se mide la radioactividad con un TopCount (PerkinElmer), por lo que puede determinarse el % de inhibición para la unión al receptor A_{2A} de adenosina de rata (unión a ^{3}H-CGS21680) del compuesto de ensayo.

El % de inhibición puede calcularse mediante la siguiente ecuación.

$$\%\ \text{de inhibición} = \left(1 - \frac{\text{Cantidad de unión en presencia de fármaco} - \text{cantidad de unión no específica}}{\text{Cantidad total de unión} - \text{cantidad de unión no específica}}\right) \times 100$$

En la ecuación la cantidad total de unión se refiere a la radioactividad unida de ^{3}H-CGS21680 en ausencia del compuesto de ensayo. La cantidad de unión no específica se refiere a la radioactividad unida de ^{3}H-CGS21680 en presencia de 50 µmol/l de 5'-N-etilcarboxamidadenosina (NECA) o 100 µmol/l de ciclopentiladenosina (CPA). La cantidad de unión en presencia de fármaco se refiere a la radioactividad unida de ^{3}H-CGS21680 en presencia del compuesto de ensayo.

En el ensayo anterior, pueden calcularse el % de inhibición para el receptor A_{2A} de adenosina a diferentes concentraciones del compuesto de ensayo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y la concentración del compuesto de ensayo a la que el compuesto de ensayo inhibe la unión de 50% (CI_{50}), ajustando aproximadamente la concentración del compuesto de ensayo.

La constante de inhibición (valor Ki) del compuesto de ensayo para la unión al receptor A_{2A} de adenosina puede calcularse conforme a la siguiente ecuación:

$$Ki = CI_{50} / (1 + L/Kd)$$

En la ecuación, L denota la concentración del ^{3}H-CGS21680 en el ensayo, y Kd es la constante de disociación del ^{3}H-CGS21680 usado en el ensayo.

Puede usarse, en vez de ^{3}H-CGS21680, ^{3}H-SCH58261 (^{3}H-5-amino-7-(2-feniletil)-2-(2-furil)pirazolo[4,3-e]-1,2,4-triazolo[1,5-c]pirimidina) y similares.

(2) Ensayo de unión al receptor A_1 de adenosina

La constante de inhibición (valor de Ki) del compuesto de ensayo para el receptor A_1 de adenosina puede calcularse de la misma manera que en (1), usando los materiales siguientes.

Específicamente, por ejemplo, se usan membranas celulares CHO que expresan receptores humanos A_1, y, como compuesto marcado, se usa DPCPX (1,3-dipropil-8-ciclopentilxantina) marcada con tritio. La cantidad de unión no específica puede determinarse midiendo la radioactividad unida de ^{3}H-DPCPX, en presencia de, por ejemplo, 100 µmol/l de R(-)-PIA((-)-N^6-2-fenilisopropiladenosina). La afinidad del compuesto de ensayo por los receptores humanos A_1 de adenosina puede confirmarse de esta manera.

Alternativamente, por ejemplo, se usa membrana celular que expresa receptores A_1 de rata (PerkinElmer), y como compuesto marcado, se usa, por ejemplo, CHA (N^6-ciclohexiladenosina) marcada con tritio. Para la medida de la cantidad de unión no específica, se mide la radioactividad unida de ^{3}H-CHA en presencia de, por ejemplo, 10 µmol/l de DPCPX, y puede confirmarse la afinidad del compuesto de ensayo por el receptor A_1 de adenosina de rata.

Mediante los ensayos anteriores (1) y (2), pueden confirmarse las afinidades selectivas del derivado de tiazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables usado en esta invención por el receptor A_{2A} de adenosina.

(3) Afinidad del compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables por los receptores de adenosina.

Se presentan a continuación alguno de los ejemplos de las afinidades del compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables por el receptor A_1 de adenosina y el receptor A_{2A} de adenosina. Nótese que los resultados de ensayo siguientes son los medidos por MDS Pharma Services Inc. conforme a los métodos anteriores (compuestos (IA), (IAB) y (ID) son ejemplos de referencia).

Tabla 1. Las afinidades por los receptores de adenosina

Compuesto nº	% de inhibición para el receptor humano A_{2A} de adenosina (unión a ^{3}H-CGS21680)*	% de inhibición para el receptor humano A_1 de adenosina (unión a ^{3}H-DPCPX)*
(IA)	92 %	14 %
(IB)	98 %	4 %
(IC)	88 %	29 %
(ID)	100 %	28 %
* % de inhibición para el compuesto a 100 nmol/l		

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

De la misma manera que en el ejemplo de ensayo 1 mencionado anteriormente, se confirmó la actividad del compuesto (IE)-(IAA) (ejemplos de referencia) por el receptor de adenosina (los resultados de los ensayos fueron los medido por Ricerca Biosciences, LLC conforme a los métodos anteriores).

Tabla 2. Las afinidades por los receptores de adenosina

Compuesto nº	% de inhibición para el receptor humano A_{2A} de adenosina (unión a ^{3}H-CGS21680)*	% de inhibición para el receptor humano A_1 de adenosina (unión a ^{3}H-DPCPX)*	compuesto nº	% de inhibición para el receptor humano A_{2A} de adenosina (unión a ^{3}H-CGS21680)*	% de inhibición para el receptor humano A_1 de adenosina (unión a ^{3}H-DPCPX)*
(IE)	93 %	33 %	(IF)	107 %	50 %
(IG)	102 %	91 %	(IH)	98 %	67 %
(II)	85 %	19 %	(IJ)	93 %	21 %
(IK)	92 %	24 %	(IL)	85 %	20 %
(IM)	98 %	47 %	(IN)	93 %	21 %
(1O)	97 %	56 %	(IP)	98 %	18 %
(IQ)	100 %	18 %	(IR)	107 %	30 %
(IS)	90 %	10 %	(IT)	91 %	37 %
(IU)	110 %	36 %	(IV)	98 %	23 %
(IW)	98 %	23 %	(IX)	101 %	18 %
(IY)	97 %	8 %	(IZ)	102 %	21 %
(IAA)	98 %	9 %			
* % de inhibición para el compuesto a 100 nmol/l					

De los ensayos anteriores, se confirma que el compuesto (I) muestra una afinidad selectiva por el receptor A_{2A} de adenosina.

Ejemplo de ensayo 3. Efecto terapéutico de la combinación de L-DOPA y el derivado de tiazol de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables sobre tití común que desarrolló síntomas de la enfermedad de Parkinson mediante tratamiento con 1-metil-4-fenil-1,2,3-6-tetrahidropiridina (MPTP)

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad basada en la degeneración progresiva y pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra del cuerpo estriado. En primates, un tratamiento de MPTP, que es una neurotoxina de la dopamina, provoca una degeneración selectiva y pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra del cuerpo estriado e induce síntomas de acinesia, rigidez muscular y similares. Los primates tratados con MPTP se conocen como el modelo de la enfermedad de Parkinson [Proceedings of the National Academy of Science USA, vol. 80, pág. 4546 (1983)]. Además, el tití común pertenece a los haplorrinos, y se conoce que muestra los síntomas de la enfermedad de Parkinson mediante MPTP, como otros haplorrinos [Neuroscience Letter, vol. 57, pág. 37 (1985)]. Se administraron 2 mg/kg de MPTP (Sigma-Aldrich Co. Ltd.) por vía subcutánea en el lomo de un tití común (CLEA Japan, Inc.) una vez diaria durante 5 días, y se administraron 1-2 mg/kg de MPTP adicionalmente por vía subcutánea uno o dos veces en el lomo aproximadamente 3 semanas después de la primera administración, para preparar que el tití común mostrara síntomas parkinsonianos crónicos (actividad locomotora inferior, bradicinesia, alteración de la marcha, posturas anormales, movimientos menos coordinados, vocalización disminuida, y similares) (tití tratado con MPTP), y el tití se usó para el ensayo. Los síntomas parkinsonianos se juzgaron usando el índice descrito en una publicación previa [Annales of Neurology, vol. 43, pág. 507 (1998)]. Los puntos de observación y las puntuaciones se muestran en la tabla 2. Todos los compuestos se usaron como una suspensión en 0,5% de MC400,

disolución acuosa de sacarosa al 10%. El sujeto animal se colocó en una jaula de observación (con aparato de medición de la actividad locomotora) un día antes de la administración del compuesto de ensayo para precondicionamiento al entorno. Se siguieron continuamente los síntomas de la enfermedad de Parkinson a través de un espejo de una sola dirección, y se puntuó la puntuación de discapacidad cada 10 min durante 6 h.

Tabla 3. Escala de clasificación de discapacidad usada en el tití común

Puntos	Puntuación				
	0	1	2	3	4
Alerta	normal	reducida	adormilado	-	-
Movimiento de comprobación	presente	reducido	ausente	-	-
Parpadeo de atención	normal	anormal	-	-	-
Postura	normal	anormalidad del tronco, extremidad superior, cola: cada uno 1 punto			Extremadamente anormal
Equilibrio/Coordinación	normal	alterado	inestable	cae	-
Reacción a los estímulos	normal	reducida	lenta	ausente	-
Vocalización	normal	reducida	ausente	-	-

La actividad locomotora se midió automáticamente usando un ordenador, mediante un aparato de medición con una fotocélula. Cuando se administraron cada uno de 2,5, 5,0, 7,5 y 10,0 mg/kg de L-DOPA (conteniendo cada uno 1/4 de cantidad de inhibidor de DOPA-descarboxilasa (clorhidrato de benserazida), los síntomas parkinsonianos en tití tratado con MPTP disminuyeron con el aumento de la dosificación. Se administraron simultáneamente 1 mg/kg del compuesto (IC) y L-DOPA por vía oral. La coadministración de compuesto (IC) (1 mg/kg) con las diversas dosis de L-DOPA (2,5, 5,0, 7,5 y 10,0 mg/kg: conteniendo cada una 1/4 de cantidad de clorhidrato de benserazida) prolongaron la actividad antiparkinsoniana de la L-DOPA, y también mejoraron los efectos máximos de la L-DOPA sola. El curso temporal de la influencia sobre la puntuación de discapacidad motora cuando 1 mg/kg de compuesto (IC) y 10 mg/kg de L-DOPA se administraron simultáneamente por vía oral en combinación se muestra en la figura 1. Cuando se administraron simultáneamente por vía oral 1 mg/kg de compuesto (IC) y 10 mg/kg de L-DOPA en combinación, el periodo de movilidad (*on-time*) aumentó cuando se comparó con el tratamiento con 10 mg/kg de L-DOPA sola. Además, los máximos valores de mejora de la puntuación de discapacidad motora cuando se administraron simultáneamente por vía oral en combinación, 1 mg/kg de compuesto (IC) y cada dosis de L-DOPA (2,5, 5,0, 7,5 y 10,0 mg/kg: conteniendo cada una 1/4 de la cantidad de clorhidrato de benserazida), y cuando se trataron con L-DOPA sola, se muestran en la figura 2. Cuando se administraron simultáneamente por vía oral en combinación, 1 mg/kg de compuesto (IC) y cada dosis de L-DOPA, aumentó la intensidad de los efectos máximos de máxima mejora con cada dosis de L-DOPA.

Del ensayo mencionado anteriormente, el compuesto (I) se considera que tiene efectos de mejorar el efecto terapéutico de la L-DOPA en la enfermedad de Parkinson, y de prolongar la duración del efecto terapéutico de la L-DOPA en la enfermedad de Parkinson.

Ejemplo de ensayo 4. Efecto terapéutico de la combinación de L-DOPA y el derivado de tiazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención en tití común tratado con MPTP que desarrolló una complicación de la movilidad

Se administraron mediante alimentación forzada 10 mg/kg de L-DOPA (que contenían 2,5 mg/kg de clorhidrato de benserazida) a un tití común que desarrolló síntomas parkinsonianos crónicos por tratamiento con MPTP, mediante el método descrito en el ejemplo de ensayo 3 (tití tratado con MPTP), dos veces al día con intervalos de aproximadamente 6 h. Se administró repetidamente L-DOPA durante más de 3 semanas para inducir una complicación de la movilidad (síntoma de discinesia, fenómeno de deterioro de fin de dosis, fluctuaciones de la movilidad, y similares) en un tití tratado con MPTP además de los síntomas parkinsonianos, y el tití se usó para el ensayo. Los síntomas parkinsonianos se juzgaron usando la escala de clasificación descrita en una publicación previa [Annales of Neurology, vol. 43, pág. 507 (1998)], como en el ejemplo de ensayo 2. La actividad locomotora se midió automáticamente usando

un ordenador, mediante un aparato de medición con una fotocélula. Todos los compuestos usaron como una suspensión en 0,5% de MC400, disolución acuosa de sacarosa al 10%. El sujeto animal se colocó en una jaula de observación (con un aparato de medición de la actividad locomotora) un día antes de la administración del compuesto de ensayo para precondicionamiento al entorno. Se siguieron continuamente los síntomas de la enfermedad de Parkinson a través de un espejo de una sola dirección, y se puntuó la puntuación de discapacidad cada 10 min durante 6 h. Cuando se administraron 2,5 mg/kg o 10 mg/kg de L-DOPA (que contenían 2,5 o 0,625 mg/kg de clorhidrato de benserazida), los síntomas parkinsonianos del tití tratado con MPTP disminuyeron con el aumento de la dosificación. Se administraron simultáneamente en combinación, mediante alimentación forzada, 1 mg/kg de compuesto (IC) y 2,5 mg/kg de L-DOPA. Como resultado, se observaron prolongación de la duración (*on-time*) de actividades antiparkinsonianas de la L-DOPA (aproximadamente 50 minutos mediante tratamiento con L-DOPA, 2,5 mg/kg, sola, aproximadamente 150 min mediante administración combinada de 1 mg/kg de compuesto (IC), y mejora de la potencia (puntuación de discapacidad mínima, 5,33 ± 0,80 mediante tratamiento con L-DOPA, 2,5 mg/kg, sola, 3,83 ± 0,17 mediante administración combinada de 1 mg/kg de compuesto (IC)).

De los resultados del ejemplo de ensayo 4 mencionado anteriormente, el compuesto (I) se considera que tiene un efecto de suprimir el fenómeno de deterioro de fin de dosis, que es el efecto secundario de la L-DOPA.

Ejemplo de ensayo 5. Influencia de la combinación de L-DOPA y el derivado de tiazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención en la discinesia, en tití común tratado con MPTP que desarrolló una complicación de la movilidad

Se administraron 10 mg/kg de L-DOPA (que contenían 2,5 mg/kg de clorhidrato de benserazida) a un tití común que desarrolló síntomas parkinsonianos crónicos por tratamiento con MPTP, mediante el método descrito en el ejemplo de ensayo 3 (tití tratado con MPTP), dos veces al día con intervalos de aproximadamente 6 h. Se administró repetidamente L-DOPA durante más de 3 semanas para inducir una complicación de la movilidad (síntoma de discinesia, fenómeno de deterioro de fin de dosis, fluctuaciones de la movilidad, y similares) en un tití tratado con MPTP además de los síntomas parkinsonianos, y el tití se usó para el ensayo. La gravedad de la discinesia se juzgó usando la escala de clasificación descrita en una publicación previa [Annales of Neurology, vol. 43, pág. 507 (1998)], como en el ejemplo de ensayo 2. Los puntos de evaluación y puntuaciones se muestran en la tabla 3. Todos los compuestos usaron como una suspensión en 0,5% de MC400, disolución acuosa de sacarosa al 10%. El sujeto animal se colocó en una jaula de observación (con un aparato de medición de la actividad locomotora) un día antes de la administración del compuesto de ensayo para precondicionamiento al entorno. Los síntomas de discinesia de observaron a través de un espejo de una sola dirección, y se puntuaron cada 20 min durante 6 h.

Tabla 4. Escala de clasificación de discinesia usada en tití común

Punto de evaluación	puntuación	
Discinesia	ausente	0
Postura discinéticas breves y raras	suave	1
Movimientos anormales más prominentes, pero que no interfieren significativamente con el comportamiento normal	moderado	2
Apariencia continua de comportamiento anormal que influye en el movimiento normal	notable	3
La mayor parte ocupado por un comportamiento anormal, y no hay movimiento animal normal	severo	4

Se midió la actividad locomotora automáticamente usando un ordenador, mediante un aparato de medición con una fotocélula. Cuando se administraron cada uno de 1,25, 2,5, 5,0, 7,5 y 10,0 mg/kg de L-DOPA (conteniendo cada uno 0,3125, 0,625, 1,25, 1,875 y 2,5 mg/kg de clorhidrato de benserazida, respectivamente), se indujo discinesia en tití tratado con MPTP con dosis crecientes de L-DOPA. Se administraron simultáneamente una combinación de 1 mg/kg del compuesto (IC) y L-DOPA por vía oral. La administración combinada de 1 mg/kg de compuesto (IC) con cada dosis de L-DOPA (1,25, 2,5, 5,0, 7,5 y 10,0 mg/kg: conteniendo cada una 1/4 de cantidad de clorhidrato de benserazida) no agravaron la gravedad de la discinesia, problemática para la administración de cada dosis de L-DOPA sola. Cuando se administró el compuesto (IC) solo desde 0,1 hasta 10 mg/kg no se indujo discinesia.

Del ensayo mencionado anteriormente, se consideró que el compuesto (I) no agrava la discinesia, que es un efecto secundario de la L-DOPA. De los resultados de los ejemplos de ensayo 3-5, se consideró que un uso combinado de L-DOPA y un derivado de tiazol tal como el compuesto (I) y similares no agrava la discinesia, que es un efecto

secundario de la L-DOPA, pero mejora un efecto terapéutico de la L-DOPA en la enfermedad de Parkinson (mejora y prolongación del efecto de la L-DOPA).

De los ejemplos de ensayo 3-5 mencionados anteriormente, se considera que la administración del compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables suprime o reduce los efectos secundarios (por ejemplo, fenómeno de deterioro de fin de dosis, fluctuaciones de la movilidad, discinesia o similares) de la terapia con L-DOPA y/o agonista de dopamina para la enfermedad de Parkinson o similar. Particularmente, se considera que el compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables es eficaz para reducir el fenómeno de deterioro de fin de dosis en la terapia con L-DOPA y/o agonista de dopamina.

Además, Se considera un uso combinado del compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y L-DOPA para tratar de manera eficaz síntomas parkinsonianos (trastornos de la movilidad que se refieren a bradicinesia, marcha, acinesia, o similares). Además, cuando el compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se usa en combinación con L-DOPA, un efecto mejorado sobre los síntomas parkinsonianos y actividad locomotora se vuelve más fuerte que el de mediante el uso de L-DOPA sola. De este modo, un uso combinado del compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y L-DOPA puede reducir la dosis de L-DOPA necesaria para lograr el mismo nivel de mejora que un tratamiento con L-DOPA sola, y puede suprimir o retrasar la expresión de efectos secundarios en los sistemas circulatorios y gastrointestinales, así como la aparición de la discinesia y complicación de la movilidad debidas a la L-DOPA.

Lo siguiente describe más específicamente la presente invención por medio de ejemplos.

Ejemplo 1 (ejemplo de referencia)

Se preparan comprimidos con las siguientes formulaciones conforme al modo convencional. Se mezclan el compuesto (IA) (40 g), lactosa (286,8 g) y almidón de patata (60 g), y luego se añade una disolución acuosa al 10% de hidroxipropilcelulosa (120 g). La mezcla resultante se amasa conforme al modo convencional, se granula y se seca, para formar granulados para formar comprimidos. Después de añadir 1,2 g de estearato magnésico seguido de mezclamiento, la mezcla se troquela con una máquina de comprimidos con un troquel de 8 mm diámetro (Model RT-15, Kikusui) para obtener comprimidos (que contienen 20 mg de un ingrediente activo por comprimido).

Tabla 5

Formulación	
Compuesto (IA)	20 mg
lactosa	143,4 mg
almidón de patata	30 mg
hidroxipropilcelulosa	6 mg
estearato de magnesio	0,6 mg
	200 mg

Ejemplo 2 (ejemplo de referencia)

Se preparan comprimidos con la siguiente formulación del mismo modo que en el ejemplo 1.

Tabla 6

Formulación	
Compuesto (IB)	20 mg
lactosa	143,4 mg
almidón de patata	30 mg
hidroxipropilcelulosa	6 mg
estearato de magnesio	0,6 mg
	200 mg

Ejemplo 3

Se preparan comprimidos con la siguiente formulación del mismo modo que en el ejemplo 1.

Tabla 7

Formulación	
Compuesto (IC)	20 mg
lactosa	143,4 mg
almidón de patata	30 mg
hidroxipropilcelulosa	6 mg
estearato de magnesio	0,6 mg
	200 mg

Ejemplo 4 (ejemplo de referencia)

Se preparan comprimidos con la siguiente formulación conforme al modo convencional. Se mezclan el compuesto (IA) (40 g), L-DOPA (40 g), lactosa (246,8 g) y almidón de patata (60 g), y luego se añade una disolución acuosa al 10% de hidroxipropilcelulosa (120 g). La mezcla resultante se amasa conforme al modo convencional, se granula y se seca, para formar granulados para formar comprimidos. Después de añadir 1,2 g de estearato magnésico seguido de mezclamiento, la mezcla se troquela con una máquina de comprimidos con un troquel de 8 mm diámetro (Model RT-15, Kikusui) para obtener comprimidos (que contienen el compuesto (IA) (20 mg) y L-DOPA (20 mg) por comprimido).

Tabla 8

Formulación	
Compuesto (IA)	20 mg
L-DOPA	20 mg
lactosa	123,4 mg
almidón de patata	30 mg
hidroxipropilcelulosa	6 mg
estearato de magnesio	0,6 mg
	200 mg

Ejemplo 5 (ejemplo de referencia)

Se preparan comprimidos con la siguiente formulación del mismo modo que en el ejemplo 4.

Tabla 9

Formulación	
Compuesto (IB)	20 mg
L-DOPA	20 mg
lactosa	123,4 mg
almidón de patata	30 mg
hidroxipropilcelulosa	6 mg
estearato de magnesio	0,6 mg
	200 mg

Ejemplo 6

Se preparan comprimidos con la siguiente formulación del mismo modo que en el ejemplo 4.

Tabla 10

Formulación	
Compuesto (IC)	20 mg
L-DOPA	20 mg
lactosa	123,4 mg
almidón de patata	30 mg
hidroxipropilcelulosa	6 mg
estearato de magnesio	0,6 mg
	200 mg

Ejemplo 7 (ejemplo de referencia)

Se preparan inyecciones con la siguiente formulación conforme al modo convencional. El compuesto (IA) (1 g) se añade a agua destilada para inyección, seguido de mezclamiento. Después de ajustar el pH de la mezcla a 7 mediante adición de ácido clorhídrico y una disolución acuosa de hidróxido sódico, el volumen total se ajusta a 1000 ml, con agua destilada para inyección. La mezcla resultante se carga de manera estéril en viales de vidrio en porciones de 2 ml, para obtener inyecciones (que contienen 2 mg de un ingrediente activo por vial).

Tabla 11

Formulación	
Compuesto (IA)	2 mg
ácido clorhídrico	cantidad apropiada
disolución acuosa de hidróxido sódico	cantidad apropiada
agua destilada para inyección	cantidad apropiada
	2,00 ml

Ejemplo 8 (ejemplo de referencia)

Se preparan inyecciones con la siguiente formulación del mismo modo que en el ejemplo 7.

Tabla 12

Formulación	
Compuesto (IB)	2 mg
ácido clorhídrico	cantidad apropiada
disolución acuosa de hidróxido sódico	cantidad apropiada
agua destilada para inyección	cantidad apropiada
	2,00 ml

Ejemplo 9 (ejemplo de referencia)

Se preparan inyecciones con la siguiente formulación del mismo modo que en el ejemplo 7.

Tabla 13

Formulación	
L-DOPA	2 mg
ácido clorhídrico	cantidad apropiada
disolución acuosa de hidróxido sódico	cantidad apropiada
agua destilada para inyección	cantidad apropiada
	2,00 ml

Ejemplo 10 (ejemplo de referencia)

Se preparan inyecciones con la siguiente formulación conforme al modo convencional. El compuesto (IA) (1 g) y L-DOPA (1 g) se añaden a agua destilada para inyección, seguido de mezclamiento. Después de ajustar el pH de la mezcla a 7 mediante adición de ácido clorhídrico y una disolución acuosa de hidróxido sódico, el volumen total se ajusta a 1000 ml, con agua destilada para inyección. La mezcla resultante se carga de manera estéril en viales de vidrio en porciones de 2 ml, para obtener inyecciones (que contienen el compuesto (IA) (2 mg) y L-DOPA (2 mg) por vial).

Tabla 14

Formulación	
Compuesto (IA)	2mg
L-DOPA	2 mg
ácido clorhídrico	cantidad apropiada
disolución acuosa de hidróxido sódico	cantidad apropiada
agua destilada para inyección	cantidad apropiada
	2,00 ml

Ejemplo 11

Se preparan inyecciones con la siguiente formulación del mismo modo que en el ejemplo 10.

Tabla 15

Formulación	
Compuesto (IC)	2mg
L-DOPA	2 mg
ácido clorhídrico	cantidad apropiada
disolución acuosa de hidróxido sódico	cantidad apropiada
agua destilada para inyección	cantidad apropiada
	2,00 ml

Ejemplo 12 (ejemplo de referencia)

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

Etapa 1. Se disuelve 6-cloronicotinato de metilo (1,51 g, 8,79 mmoles) en DMF (35 ml), se añadieron viniltributilestaño (3,32 ml, 11,4 mmoles), diclorobis(tri-o-tolilfosfina)paladio (206 mg, 0,262 mmoles) y cloruro de litio (554 mg, 13,1 mmoles), y la mezcla se agitó a 100ºC durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se añadió una

disolución acuosa de fluoruro potásico. La mezcla se filtró a través de Celite y el residuo se lavó con acetato de etilo. Al filtrado obtenido se añadió una disolución saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 70:30), para proporcionar 6-vinilnicotinato de metilo (1,22 g, 85% como un aceite incoloro transparente.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, δ ppm): 3,95 (s, 3H), 5,63 (dd, J = 1,1, 10,8 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 1,1, 17,4 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 10,8, 17,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 2,1, 8,2 Hz, 1H), 9,15-9,18 (m, 1H).

Etapa 2. El 6-vinilnicotinato de metilo (491 mg, 2,97 mmoles) obtenido anteriormente se disolvió en una disolución acuosa de metanol al 50% (8 ml). Se añadió hidróxido de litio monohidratado (276 mg, 6,57 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se enfrió a 0ºC, luego se añadieron 3 mol/l de ácido clorhídrico (3 ml), y el sólido precipitado se recogió mediante filtración, para proporcionar ácido 6-vinilnicotínico (309 mg, 70%) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, δ ppm): 5,61 (dd, J = 1,5, 10,8 Hz, 1H), 6,37 (dd, J = 1,5, 17,4 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 10,8, 17,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 2,2, 8,2 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 13,35 (sa, 1H).

Etapa 3. La 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il=tetrahydropyran-4-il=cetona (301 mg, 1,08 mmoles) descrita en el documento de patente WO 2005/063743 se disolvió en DMF (1,5 ml), y se añadieron clorhidrato de EDC (412 mg, 2,15 mmoles), DMAP (66 mg, 0,54 mmoles) y ácido 6-vinilnicotínico (306 mg, 1,65 mmoles), y la mezcla se agitó a 50ºC durante 5 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 50:50), y se recristalizó en etanol-agua para proporcionar el compuesto IE (1,22 g, 85%) como cristales blancos.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, δ ppm): 1,80-2,01 (m, 4H), 3,11-3,25 (m, 1H), 3,51 (ddd, J = 3,1, 11,4, 11,4 Hz, 2H), 4,02-4,11 (m, 2H), 5,71 (dd, J = 0,8, 10,7 Hz, 1H), 6,43 (dd, J = 0,8, 17,5 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 1,7, 3,8 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 10,7, 17,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 0,5, 1,7 Hz), 7,84 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 2,4, 8,2 Hz, 1H), 9,13 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,84 (sa, 1H).

ESI-MS m/z: $[M+H]^+$ 410.

Ejemplo 13 (ejemplo de referencia)

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

La 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il=tetrahydropyran-4-il=cetona (105 mg, 0,377 mmoles) descrita en el documento de patente WO 2005/063743 se disolvió en DMF (2,0 ml), y se añadieron clorhidrato de EDC (421 mg, 2,20 mmoles), HOBt monohidratado (340 mg, 2,21 mmoles) y clorhidrato de ácido 3-piridilacético (370 mg, 2,14 mmoles), y la mezcla se agitó a 80ºC durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se añadieron agua y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. El sólido precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 50:50), y se recristalizó en etanol-agua para proporcionar el compuesto IF (112 mg, 75%) como cristales blancos.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, δ ppm): 1,80-2,01 (m, 4H), 3,05-3,16 (m, 1H), 3,45 (ddd, J = 2,8, 11,4, 11,4 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,97-4,06 (m, 2H), 6,54 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,52-7,54 (m, 1H), 7,62-7,68 (m, 2H), 8,55-8,64 (m, 2H), 9,21 (s, 1H).

APCI-MS m/z: $[M+H]^+$ 398.

Ejemplo 14 (ejemplo de referencia)

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

De mismo modo que en el ejemplo 13, se obtuvo el compuesto IG (86,0 mg, 65%) como cristales de color marrón pálido a partir de la 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il=tetrahydropyran-4-il=cetona (100 mg, 0,360 mmoles) descrita en el documento de patente WO 2005/063743 y ácido pirrol-2-carboxílico (240 mg, 2,18 mmoles).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, δ ppm): 1,80-2,01 (m, 4H), 3,08-3,24 (m, 1H), 3,47 (ddd, J = 2,7, 11,5, 11,5 Hz, 2H), 4,00-4,09 (m, 2H), 6,34-6,36 (m, 1H), 6,56 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 6,86-6,88 (m, 1H), 7,06-7,10 (m, 1H), 7,55-7,57 (m, 1H), 7,71 (dd, J = 0,7, 3,7 Hz, 1H), 9,49 (sa, 1H), 9,65 (sa, 1H).

APCI-MS m/z: $[M+H]^+$ 372.

Ejemplo 15 (ejemplo de referencia)

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

De mismo modo que en el ejemplo 13, se obtuvo el compuesto IH (97,6 mg, 63%) como cristales de color blanco lechoso a partir de la 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il=tetrahydropyran-4-il=cetona (102 mg, 0,367 mmoles) descrita en el documento de patente WO 2005/063743 y ácido indol-4-carboxílico (331 mg, 2,05 mmoles).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, δ ppm): 1,80-2,01 (m, 4H), 3,17-3,28 (m, 1H), 3,50 (ddd, J = 3,0, 11,2, 11,2 Hz, 2H), 4,02-4,11 (m, 2H), 6,58 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,23-7,36 (m, 2H), 7,43-7,48 (m, 1H), 7,58-7,60 (m, 1H), 7,67 (dd, J = 4,2, 7,7 Hz, 2H), 7,76 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 8,46 (sa, 1H), 9,70 (sa, 1H).

APCI-MS m/z: $[M+H]^+$ 422.

Ejemplo 16 (ejemplo de referencia)

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

Etapa 1. La 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il=tetrahydropyran-4-il=cetona (2,00 g, 7,19 mmoles) descrita en el documento de patente WO 2005/063743 se disolvió en DMF (35 ml), y se añadieron clorhidrato de EDC (5,50 g, 28,6 mmoles), HOBt monohidratado (4,40 g, 28,8 mmoles) y ácido 2-(clorometil)isonicotínico (4,93 g, 28,7 mmoles) obtenido mediante el método descrito en el documento de patente WO 03/043636 y la mezcla se agitó a 80ºC durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se añadieron agua y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. El sólido precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 50:50), para proporcionar 2-(clorometil)-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]piridina-4-carboxamida (700 mg, 23%) como un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, δ ppm): 1,84-1,97 (m, 4H), 3,12-3,23 (m, 1H), 3,46-3,57 (m, 1H), 4,02-4,11 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 6,52 (dd, J = 3,6, 1,7 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 1,7, 0,7 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 5,1, 1,7 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 3,6, 0,7 Hz, 1H), 7,92-7,95 (m, 1H), 8,79 (dd, J = 5,1, 0,7 Hz, 1H).

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

^{1}H RMN ($CDCl_3$, δ ppm): 1,80-2,01 (m, 4H), 2,51-2,59 (m, 4H), 3,10-3,24 (m, 1H), 3,51 (ddd, J = 3,0, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,75-3,82 (m, 6H), 4,01-4,13 (m, 2H), 6,59 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 1,8, 5,1 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 0,7, 3,6 Hz, 1H), 7,93-7,95 (m, 1H), 8,82 (dd, J = 0.7, 5,1 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: $[M+H]^+$ 483.

Ejemplo 17 (ejemplo de referencia)

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

Se disolvió hidruro sódico al 60% (10,0 mg, 0,250 mmoles) en DMF (1,0 ml) con enfriamiento con hielo, se añadió lentamente metanol (110 µl, 2,72 mmoles) gota a gota, y la mezcla se agitó a 0ºC durante 10 min. Luego, la 2-(clorometil)-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]piridina-4-carboxamida (81,0 mg, 0,189 mmoles) obtenida en la etapa 1 del ejemplo 16, que se disolvió en DMF (1,0 ml), se añadió lentamente gota a gota, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadieron a la mezcla agua y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 50:50), y se recristalizó en etanol-agua para proporcionar el compuesto IJ (45,0 mg, 56%) como cristales blancos.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, δ ppm): 1,80-2,01 (m, 4H), 3,52 (ddd, J = 3,0, 11,2, 11,2 Hz, 2H), 3,53 (s, 3H), 4,02-4,18 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,52 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 1,3, 5,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,77 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 10,41 (sa, 1H).

APCI-MS m/z: $[M+H]^+$ 428.

Ejemplo 18 (ejemplo de referencia)

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

De la misma manera que en el ejemplo 17, se obtuvo el compuesto IK (47,0 mg, 57%) como cristales blancos a partir de 2-(clorometil)-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]piridina-4-carboxamida (80,0 mg, 0,185 mmoles) y etanol (200 µl, 3,54 mmoles).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, δ ppm): 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,80-2,01 (m, 4H), 3,11-3,28 (m, 1H), 3,51 (ddd, J = 3,2, 11,4, 11,4 Hz, 2H), 3,72 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,00-4,12 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 6,58 (dd, J = 1,7, 3,6 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 0,7, 1,7 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 1,7, 5,0 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 0.7, 3,6 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 0.7, 1,7 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 9,95 (sa, 1H).

APCI-MS m/z: $[M+H]^+$ 442.

Ejemplo 19 (ejemplo de referencia)

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

De la misma manera que en el ejemplo 17, se obtuvo el compuesto IL (30,2 mg, 36%) como cristales blancos a partir de 2-(clorometil)-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]piridina-4-carboxamida (80,1 mg, 0,185 mmoles) y 2-propanol (350 µl, 4,60 mmoles).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, δ ppm): 1,31 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,80-2,01 (m, 4H), 3,15-3,22 (m, 1H), 3,51 (ddd, J = 2,8, 11,4, 11,4 Hz, 2H), 3,78-3,86 (cc, J = 6,0, 6,0 Hz, 1H), 4,01-4,11 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 6,58 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 0,6, 1,8 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 1,5, 5,1 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 0.4, 3,5 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,79 (dd, J = 0,4, 5,1 Hz, 1H), 9,91 (sa, 1H).

APCI-MS m/z: $[M+H]^+$ 456.

Ejemplo 20 (ejemplo de referencia)

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

La 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il=tetrahydropyran-4-il=cetona (125 mg, 0,450 mmoles) descrita en el documento de patente WO 2005/063743 se disolvió en DMF (35 ml), y se añadieron clorhidrato de EDC (173 mg, 0,900 mmoles), HOBt monohidratado (138 mg, 0,900 mmoles) y ácido furo[2,3-b]piridina-5-carboxílico (147 mg, 0,900 mmoles) obtenido en el método descrito en *Tetrahedron Letters*, vol. 35, pág. 9355 (1994), y la mezcla se agitó a 50ºC durante 2 h, luego a 70ºC durante 1 h. A la mezcla se añadieron clorhidrato de EDC (173 mg, 0,900 mmoles), HOBt monohidratado (138 mg, 0,900 mmoles) y ácido furo[2,3-b]piridina-5-carboxílico (147 mg, 0,900 mmoles), y la mezcla se agitó a 70ºC durante 1,5 h. La mezcla se añadió a agua-una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (1:1), y el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó. El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 50:50), y se recristalizó en etanol-agua para proporcionar el compuesto IM (81,2 mg, 43%).

^{1}H RMN (DMSO-d_6, δ ppm): 1,56-1,77 (m, 4H), 3,16-3,26 (m, 1H), 3,37-3,47 (m, 2H), 3,87-3,92 (m, 2H), 6,71 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 0,9, 3,5 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 0,9, 1,9 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: $[M+H]^+$ 424.

Ejemplo 21 (ejemplo de referencia)

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

De la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 12, se obtuvo el compuesto IN (125 mg, 58%) como cristales blancos a partir de 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il=tetrahydropyran-4-il=cetona (154 mg, 0,553 mmoles) descrita en el documento de patente WO 2005/063743 y clorhidrato del ácido 2-piridilacético (196 mg, 1,13 mmoles).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, δ ppm): 1,78-1,95 (m, 4H), 3,01-3,21 (m, 1H), 3,47 (ddd, J = 2,6, 11,4, 11,4 Hz, 2H), 3,98-4,09 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 6,57 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,25-7,34 (m, 2H), 7,59 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,74 (ddd, J = 1,8, 7,7, 7,7 Hz, 1H), 8,69-8,73 (m, 1H), 12,09 (sa, 1H).

APCI-MS m/z: $[M+H]^+$ 398.

Ejemplo 22

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

De la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 12, se obtuvo el compuesto IO (121 mg, 54%) como cristales blancos a partir de 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il=tetrahydropyran-4-il=cetona (150 mg, 0,539 mmoles) descrita en el documento de patente WO 2005/063743 y ácido 6-metoxinicotínico (101 mg, 0,659 mmoles).

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

APCI-MS m/z: $[M+H]^+$ 414.

Ejemplo 23 (ejemplo de referencia)

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

De la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 12, se obtuvo el compuesto IP (178 mg, 76%) como cristales de color amarillo pálido a partir de 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il=tetrahydropyran-4-il=cetona (151 mg, 0,543 mmoles) descrita en el documento de patente WO 2005/063743 y ácido quinolina-3-carboxílico (142 mg, 0,820 mmoles).

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

APCI-MS m/z: $[M+H]^+$ 434.

Ejemplo 24 (ejemplo de referencia)

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

Etapa 1. Se suspendió 5,6-dimetilpiridina-3-carbonitrilo (502 mg, 3,79 mmoles) obtenido mediante el método descrito en J. Heterocyclic Chem. vol. 24, pág. 351 (1987) en etanol acuoso al 70% (4,5 ml), se añadió hidróxido sódico (444 mg, 11,1 mmoles) y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió en hielo hasta 0ºC, y se añadieron 6 mol/l de ácido clorhídrico (1,9 ml). La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se suspendió en cloroformo-metanol. La sal inorgánica se retiró por filtración, y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 5,6-dimetilpiridina-3-carboxílico (569 mg, 99%) como un sólido en bruto de color rosa pálido.

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

Etapa 2. De la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 12, se obtuvo el compuesto IQ (112 mg, 49%) como cristales blancos a partir de 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il=tetrahydropyran-4-il=cetona (151 mg, 0,550 mmoles) descrita en el documento de patente WO 2005/063743 y ácido 5,6-dimetilpiridina-3-carboxílico (166 mg, 1,10 mmoles) obtenido anteriormente.

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

ESI-MS m/z: $[M+H]^+$ 412.

Ejemplo 25 (ejemplo de referencia)

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

De la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 12, se obtuvo el compuesto IR (145 mg, 65%) como cristales blancos a partir de 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il=tetrahydropyran-4-il=cetona (151 mg, 0,543 mmoles) descrita en el documento de patente WO 2005/063743 y ácido 5-etilnicotínico (128 mg, 0,814 mmoles).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, δ ppm): 1,32 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,83-2,01 (m, 4H), 2,77 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,11-3,26 (m, 1H), 3,51 (ddd, J = 2,9, 11,4, 11,4 Hz, 2H), 4,01-4,11 (m, 2H), 6,54 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,51-7,53 (m, 1H), 7,80 (dd, J = 0,7, 3,6 Hz, 1H), 8,03-8,06 (m, 1H), 8,70 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,24 (sa, 1H).

ESI-MS m/z: $[M+H]^+$ 412.

Ejemplo 26 (ejemplo de referencia)

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

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

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

^{1}H RMN ($CDCl_3$, δ ppm): 2,89 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,99 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,54 (s, 2H), 7,59 (s, 1H).

APCI-MS m/z: $[M-H]^-$ 175.

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

^{1}H RMN ($CDCl_3$, δ ppm): 3,07 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,07 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,75-4,76 (m, 2H), 7,63 (s, 1H).

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

^{1}H RMN ($CDCl_3$, δ ppm): 3,10 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,79 (s, 2H), 7,59 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 1,7 Hz, 1H).

APCI-MS m/z: $[M+H]^+$ 161.

Etapa 4. De la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 24, se obtuvo ácido 7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-b]piridina-3-carboxílico (318 mg, 47%) como un sólido blanco a partir del 7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-b]piridina-3-carbonitrilo (609 mg, 3,80 mmoles) obtenido anteriormente.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, δ ppm): 2,86 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,95 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,70 (s, 2H), 7,80 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 1,7 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: $[M-H]^-$ 178.

Etapa 5. De la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 12, se obtuvo el compuesto IS (178 mg, 74%) como cristales blancos a partir de la 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il=tetrahydropyran-4-il=cetona (152 mg, 0,546 mmoles) descrita en el documento de patente WO 2005/063743 y ácido 7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-b]piridina-3-carboxílico (432 mg, 2,00 mmoles) obtenido anteriormente

^{1}H RMN ($CDCl_3$, δ ppm): 1,80-2,01 (m, 4H), 3,10 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,13-3,24 (m, 1H), 3,51 (ddd, J = 2,8, 11,4, 11,4 Hz, 2H), 4,03-4,14 (m, 4H), 4,79 (s, 2H), 6,50 (dd, J = 1,7, 3,6 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 0,6, 1,7 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 0,6, 3,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 10,58 (s, 1H).

ESI-MS m/z: $[M+H]^+$ 440.

Ejemplo 27 (ejemplo de referencia)

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

Etapa 1. Se suspendió 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-carbonitrilo (901 mg, 6,25 mmoles) obtenido mediante el método descrito en J. Heterocyclic Chem. vol. 24, pág. 351 (1987) en 6 mol/l de ácido clorhídrico (9 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 5 h. La mezcla se enfrió en hielo hasta 0ºC, y el sólido precipitado se recogió por filtración para proporcionar clorhidrato del ácido 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-carboxílico (543 mg, 44%) como un sólido de color marrón pálido.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, δ ppm): 2,16 (tt, J = 7,4, 7,8 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,10 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,92 (s, 1H).

Etapa 2. De la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 12, se obtuvo el compuesto IT (134 mg, 58%) como cristales blancos a partir de la 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il=tetrahydropyran-4-il=cetona (152 mg, 0,546 mmoles) descrita en el documento de patente WO 2005/063743 y clorhidrato del ácido 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]5,6-piridina-3-carboxílico (165 mg, 0,827 mmoles) obtenido anteriormente

^{1}H RMN ($CDCl_3$, δ ppm): 1,78-2,01 (m, 4H), 2,16-2,28 (m, 2H), 3,01 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 3,11-3,25 (m, 1H), 3,51 (ddd, J = 3,0, 11,4, 11,4 Hz, 2H), 4,00-4,10 (m, 2H), 6,52 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 0,7, 1,7 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 0,7, 3,6 Hz, 1H), 7,95-8,00 (m, 1H), 8,87-8,91 (m, 1H), 10,20 (sa, 1H).

ESI-MS m/z: $[M+H]^+$ 424.

Ejemplo 28 (ejemplo de referencia)

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

De la misma manera que en el ejemplo 13, se obtuvo el compuesto IU (97,5 mg, 63%) como cristales de color marrón pálido a partir de la 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il=tetrahydropyran-4-il=cetona (102 mg, 0,366 mmoles) descrita en el documento de patente WO 2005/063743 y ácido indol-2-carboxílico (350 mg, 2,17 mmoles).

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

APCI-MS m/z: $[M+H]^+$ 422.

Ejemplo 29 (ejemplo de referencia)

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

El compuesto IE (90,0 mg, 0,220 mmoles) obtenido en el ejemplo 12 se disolvió en etanol (10 ml) en atmósfera de argón, se añadió paladio sobre carbón al 10% (10%-Pd/C; contiene agua) (88,9 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (hexano:acetato de etilo = 30:70), y se recristalizó en etanol-agua para proporcionar el compuesto IV (70,0 mg mg, 77%) como cristales blancos.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, δ ppm): 1,36 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,80-2,01 (m, 4H), 2,94 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,11-3,27 (m, 1H), 3,51 (ddd, J = 3,0, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,99-4,13 (m, 2H), 6,54 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 0,7, 3,7 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 0,7, 3,6 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 2,2, 8,2 Hz, 1H), 9,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 10,13 (sa, 1H).

ESI-MS m/z: $[M+H]^+$ 412.

Ejemplo 30 (ejemplo de referencia)

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

Etapa 1. De la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 12, se obtuvo 6-(1-propenil)nicotinato de metilo (327 mg, 37%) como un aceite incoloro transparente a partir de 6-cloronicotinato de metilo (862 mg, 6,48 mmoles) y aliltributilestaño (2,20 ml, 7,09 mmoles).

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

Etapa 2. De la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 12, se obtuvo ácido 6-(1-propenil)nicotínico (251 mg, 84%) como cristales de color blanco lechoso a partir del 6-(1-propenil)nicotinato de metilo (326 mg, 1,84 mmoles) obtenido anteriormente.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, δ ppm): 1,91 (dd, J = 1,8, 6,8 Hz, 3H), 6,58 (dc, J = 1,8, 15,5 Hz, 1H), 6,91 (dc, J = 6,8, 15,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 0,5, 8,3 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 2,2, 8,3 Hz, 1H), 8,95 (dd, J = 0,5, 2,2 Hz, 1H), 13,24 (sa, 1H).

ESI-MS m/z: $[M+H]^+$ 164.

Etapa 3. De la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 12, se obtuvo N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]-6-(1-propenil)piridina-3-carboxamida (125 mg, 33%) como cristales blancos a partir de la 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il=tetrahydropyran-4-il=cetona (257 mg, 0,908 mmoles) descrita en el documento de patente WO 2005/063743 y ácido 6-(1-propenil)nicotínico (251 mg, 1,26 mmoles) obtenido anteriormente.

^{1}H RMN ($CDCl_3$, δ ppm): 1,82-1,96 (m, 4H), 2,01 (dd, J = 1,4, 6,8 Hz, 3H), 3,12-3,23 (m, 1H), 3,52 (ddd, J = 3,0, 11,2, 11,2 Hz, 2H), 4,02-4,11 (m, 2H), 6,54-6,62 (m, 2H), 7,00 (dd, J = 6,8, 15,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 9,08 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 10,00 (sa, 1H).

ESI-MS m/z: $[M+H]^+$ 424.

Etapa 4. De la misma manera que en el ejemplo 29, se obtuvo el compuesto del título, compuesto IW, (96,0 mg, 76%) como cristales blancos a partir de la N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-carbonil)tiazol-2-il]-6-(1-propenil)piridina-3-carboxamida (125 mg, 0,296 mmoles) obtenida anteriormente.

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

ESI-MS m/z: $[M+H]^+$ 426.

Ejemplo 31 (ejemplo de referencia)

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

Etapa 1. De la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 26, se obtuvo 2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-5H-tiopirano[4,3-b]piridina-3-carbonitrilo (3,06 g, 37%) como un sólido de color amarillo pálido a partir de tetrahidro-4H-tiopiran-4-ona (5,00 g, 43,0 mmoles).

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

Etapa 2. De la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 26, se obtuvo 2-cloro-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-b]piridina-3-carbonitrilo (1,75 g, 58%) a partir del 2-oxo-1,5,7,8-tetrahidro-5H-tiopirano[4,3-b]piridina-3-carbonitrilo (2,78 g, 14,4 mmoles) obtenido anteriormente.

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

Etapa 3. De la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 26, se obtuvo 7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-b]piridina-3-carbonitrilo (804 mg, 55%) a partir del 2-cloro-7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-b]piridina-3-carbonitrilo (1,75 g, 8,31 moles) obtenido anteriormente.

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

Etapa 4. De la misma manera que en la etapa 1 del ejemplo 27, se obtuvo clorhidrato del ácido 7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-b]piridina-3-carboxílico (901 mg, 78%) a partir del 7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-b]piridina-3-carbonitrilo (874 mg, 4,96 mmoles) obtenido anteriormente.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, δ ppm): 3,01 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 8,27-8,36 (m, 1H), 8,92 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

ESI-MS m/z: $[M-H]^-$ 194.

Etapa 5. De la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 12, se obtuvo el compuesto IX (79.0 mg, 68%) como cristales de color marrón pálido a partir de la 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il=tetrahydropyran-4-il=cetona (70,7 mg, 0,254 mmoles) descrita en el documento de patente WO 2005/063743 y clorhidrato del ácido 7,8-dihidro-5H-tiopirano[4,3-b]piridina-3-carboxílico (90,9 mg, 0,392 mmoles) obtenido anteriormente

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

ESI-MS m/z: $[M+H]^+$ 456.

Ejemplo 32 (ejemplo de referencia)

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

Etapa 1. De la misma manera que en la etapa 2 del ejemplo 12, se obtuvo ácido 5-acetil-6-metipiridina-3-carboxílico (462 mg, cuantitativo) como un sólido amarillo a partir del 5-acetil-6-metilpiridina-3-carboxilato de etilo (561 mg, 2,71 mmoles) obtenido por el método descrito en Synthesis, vol. 5, pág. 400 (1986).

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

Etapa 2. Se disolvió 2-amino-4-(2-furil)tiazol-5-il=tetrahydropyran-4-il=cetona (71,2 mg, 0,256 mmoles) descrita en el documento de patente WO 2005/063743 en DMF (0,5 ml), y se añadieron hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP) (262 mg, 0,510 mmoles), diisopropiletilamina (DIPEA) (150 μl, 0,860 mmoles) y ácido 5-acetil-6-metipiridina-3-carboxílico (93,2 mg, 0,520 mmoles) obtenido anteriormente, y la mezcla se agitó a 80ºC durante la noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 50:50), y se resuspendió con etanol-agua para proporcionar el compuesto IY (87,4 mg, 77%) como un sólido de color amarillo pálido.

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

ESI-MS m/z: $[M+H]^+$ 440.

Ejemplo 33 (ejemplo de referencia)

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

De la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 12, se obtuvo el compuesto IZ (177 mg, 79%) como cristales blancos a partir de la 2-amino-4-(3-furil)tiazol-5-il=tetrahydropyran-4-il=cetona (151 mg, 0,541 mmoles) obtenida mediante el método descrito en el documento de patente WO 2005/063743 y ácido 5-etilnicotínico (249 mg, 1,64 mmoles).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, δ ppm): 1,34 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,81-2,01 (m, 4H), 2,80 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 3,11-3,18 (m, 1H), 3,51 (ddd, J = 2,8, 11,4, 11,4 Hz, 2H), 4,01-4,10 (m, 2H), 7,01 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,45-7,48 (m, 1H), 8,10-8,13 (m, 1H), 8,63 (dd, J = 0,7, 1,5 Hz, 1H), 8,71-8,76 (m, 1H), 9,02-9,05 (m, 1H).

ESI-MS m/z: $[M+H]^+$ 412.

Ejemplo 34 (ejemplo de referencia)

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

De la misma manera que en la etapa 3 del ejemplo 12, se obtuvo el compuesto IAA (71,1 mg, 39%) como cristales blancos a partir de la 2-amino-4-(3-furil)tiazol-5-il=tetrahydropyran-4-il=cetona (120 mg, 0,432 mmoles) clorhidrato del ácido 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina-3-carboxílico (172 mg, 0,870 mmoles).

^{1}H RMN ($CDCl_3$, δ ppm): 1,81-2,01 (m, 4H), 2,18-2,30 (m, 2H), 3,03-3,20 (m, 5H), 3,52 (ddd, J = 2,9, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 4,01-4,10 (m, 2H), 7,03 (dd, J = 0,6, 2,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 1,7, 1,7 Hz, 1H), 8,08-8,10 (m, 1H), 8,68-8,70 (m, 1H), 8,95-8,97 (m, 1H).

ESI-MS m/z: $[M+H]^+$ 424.

Ejemplo de referencia 1

Los compuestos (IA)-(ID) se obtuvieron conforme al método descrito en el documento de patente WO 2005/063743

Aplicabilidad industrial

La presente invención puede utilizarse para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos de la movilidad específicos.

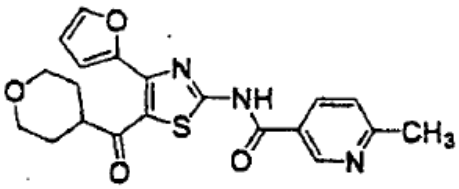
Explicación de los símbolos

O combinación de disolvente y L-DOPA.

• combinación de compuesto (IC) y L-DOPA.

REIVINDICACIONES

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



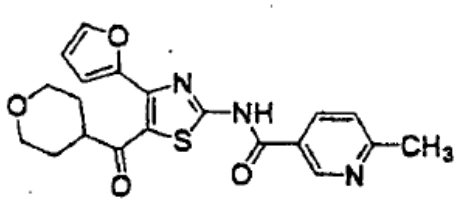
(IC)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno de la movilidad, en el que el trastorno de la movilidad es una complicación de la movilidad seleccionada del fenómeno de deterioro de final de dosis deterioro de fin de dosis y fluctuaciones de la movilidad, que aparece(n) tras la administración de terapia con L-DOPA y/o agonista de dopamina.

2. El derivado de tiazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables conforme a la reivindicación 1, en el que la complicación de la movilidad es el fenómeno de deterioro de fin de dosis.

3. El derivado de tiazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables conforme a la reivindicación 1, en el que la complicación de la movilidad es fluctuaciones de la movilidad.

4. El derivado de tiazol representado por la fórmula (IC)



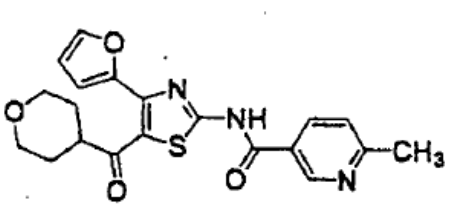
(IC)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en la supresión o reducción de un trastorno de la movilidad, en el que el trastorno de la movilidad es una complicación de la movilidad seleccionada del fenómeno de deterioro de final de dosis deterioro de fin de dosis y fluctuaciones de la movilidad, que aparece(n) tras la administración de terapia con L-DOPA y/o agonista de dopamina.

5. El derivado de tiazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables conforme a la reivindicación 4, en el que la complicación de la movilidad es el fenómeno de deterioro de fin de dosis.

6. El derivado de tiazol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables conforme a la reivindicación 4, en el que la complicación de la movilidad es fluctuaciones de la movilidad.

7. Uso de un derivado de tiazol representado por la fórmula (IC)



(IC)

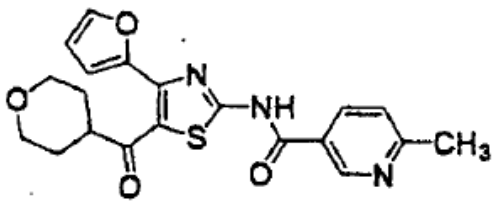
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un agente para el tratamiento y/o profilaxis de un trastorno de la movilidad, en el que el trastorno de la movilidad es una complicación de la movilidad seleccionada

del fenómeno de deterioro de final de dosis deterioro de fin de dosis y fluctuaciones de la movilidad, que aparece(n) tras la administración de terapia con L-DOPA y/o agonista de dopamina.

8. El uso conforme a la reivindicación 7, en el que la complicación de la movilidad es el fenómeno de deterioro de fin de dosis.

9. El uso conforme a la reivindicación 7, en el que la complicación de la movilidad es fluctuaciones de la movilidad.

10. Uso de un derivado de tiazol representado por la fórmula (IC)



(IC)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un agente para la supresión o reducción de un trastorno de la movilidad, en el que el trastorno de la movilidad es una complicación de la movilidad seleccionada del fenómeno de deterioro de final de dosis deterioro de fin de dosis y fluctuaciones de la movilidad, que aparece(n) tras la administración de terapia con L-DOPA y/o agonista de dopamina.

11. El uso conforme a la reivindicación 10, en el que la complicación de la movilidad es el fenómeno de deterioro de fin de dosis.

12. El uso conforme a la reivindicación 10, en el que la complicación de la movilidad es fluctuaciones de la movilidad.

FIG. 1

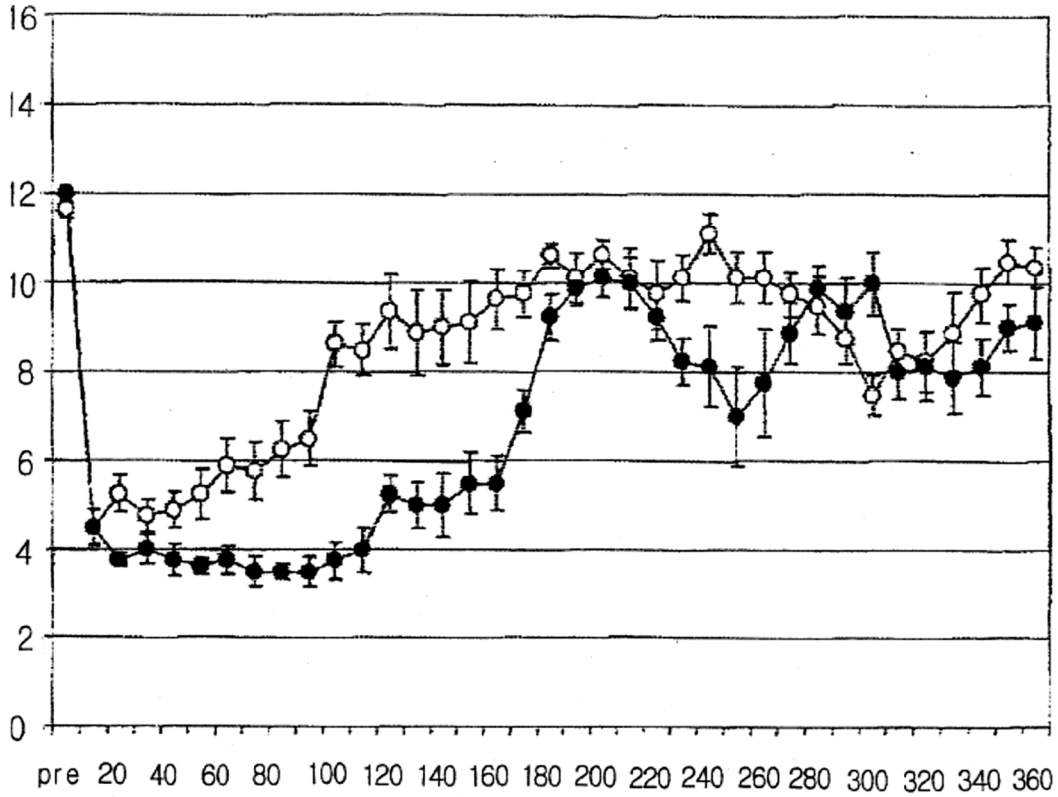
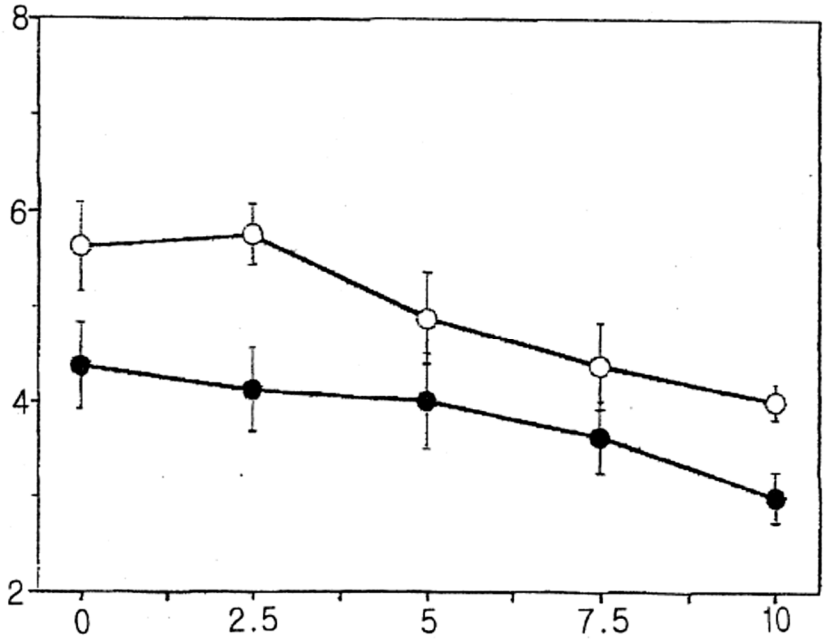

16
14
12
10
8
6
4
2
0
pre 20 40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 360

FIG. 2


8
6
4
2
0
2.5
5
7.5
10