



No. 12-065796- -00000-0000

Fecha: 2012-04-20 16:47:26
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 151



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **“MORFOLINOTIAZOLES COMO
MODULADORES ALOSTÉRICOS
POSITIVOS ALFA 7”.**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 417/14**

71. SOLICITANTE **JANSSEN PHARMACEUTICA NV.**

DOMICILIO **BEERSE,BELGICA**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. **20 ABR 2012**

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-065796- -00000-0000 Fecha: 2012-04-20 16:47:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 151
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2010/068193	Fecha 25/11/10
Publicación Internacional No.		WO 2011/064288 A1	Fecha 03/06/11
3	(54) TÍTULO DE LA INVENCIÓN: "MORFOLINOTIAZOLES COMO MODULADORES ALOSTÉRICOS POSITIVOS ALFA 7"		
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP		
C07D 417/14			
5	(71) SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELIDOS O RAZÓN SOCIAL NOMBRE IDENTIFICACIÓN TIPO			
4.	JANSSEN PHARMACEUTICA NV		
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica.		No. TELÉFONO 3264270	
CIUDAD Beerse.		E-MAIL jllcco@lloredacamacho.com	
DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN Estado de Delaware, Estados Unidos de América	
PAÍS DE RESIDENCIA Bélgica			
7	(72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. MACDONALD	Gregor, James.		
2. DE BOECK	Benoît, Christian, Albert Ghislain.		
3. LEENAERTS	Joseph, Elisabeth		
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: jllcco@lloredacamacho.com			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Belgica		Beerse	c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse
2.			
3.			
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	(74) ☒ REPRESENTANTE ☒ APODERADO		
APELIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LLOREDA RICAURTE		ALICIA	C.C 39.690.713 T.P.53.215
DIRECCIÓN Calle 72 No 5-83 Piso 5to		No. TELÉFONO 3264270	
CIUDAD Bogotá		E-MAIL jllcco@lloredacamacho.com	
PAÍS Colombia		No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA	

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
1. Europa		EP	09177347.3
(32) FECHA (AAAA/MM/DD) 09-11-27			

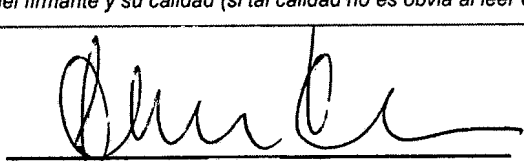
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS <i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.
-----------	--

12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES <i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.
-----------	--

13	REDUCCIÓN DE TASAS <i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
<table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 33%; vertical-align: top;"> Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. </td> <td style="width: 33%; vertical-align: top;"> Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias. </td> <td style="width: 33%; vertical-align: top;"> Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar </td> </tr> </table>		Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar		

14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.
-----------	--

14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO N° <u>12-0029739</u> Fecha <u>26-03-12</u>
-----------	--

15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>  ALICIA LLOREDÁ RICAURTE Representante C.C 39.690.713 T.P 53215 Apoderada
-----------	--

16	ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD		
<table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 104 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 15 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☒ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital. </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> Documentación Jurídica 9. ☒ Poderes, si fuera el caso. 10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica. 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10. </td> </tr> </table>		Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 104 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 15 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☒ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poderes, si fuera el caso. 10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica. 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 104 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 15 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☒ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poderes, si fuera el caso. 10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica. 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

MORFOLINOTIAZOLES COMO MODULADORES ALOSTÉRICOS POSITIVOS ALFA 7

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados morfolinotiazol y sus sales farmacéuticamente aceptables, a los procesos para prepararlos, composiciones farmacéuticas que los contienen y sus usos en tratamiento. La invención particularmente se refiere a moduladores alostéricos positivos de receptores acetilcolina nicotínico, que tengan dichos moduladores alostéricos positivos la
10 capacidad de aumentar la eficacia de agonistas del receptor nicotínico.

Antecedentes de Arte Previo

WO-2004/091480 revela derivados triazol que inhiben, regulan y/o modulan las quinasas, en particular Tie-2, y que pueden ser de utilidad para tratar o
15 prevenir cáncer y enfermedades relacionadas con cáncer.

Antecedentes de la invención

Los receptores colinérgicos normalmente ligan el neurotransmisor endógeno de acetilcolina (ACh), accionando de este modo la apertura de los canales iónicos.
20 Los receptores ACh en el sistema nervioso central de los mamíferos pueden dividirse en subtipos muscarínico (mAChR) y nicotínico (nAChR) en base a las actividades agonistas de muscarina y nicotina, respectivamente. Los receptores acetilcolina nicotínicos son canales iónicos dependientes de ligandos que contienen cinco subunidades. Los miembros de la familia génica subunidad
25 nAChR han sido divididos en dos grupos en base a sus secuencias de aminoácidos; un grupo contiene las denominadas subunidades alfa, y un segundo grupo contiene las subunidades beta. Tres tipos de subunidades alfa, alfa 7, alfa 8 y alfa 9, han demostrado formar receptores funcionales cuando se

expresan solas y por lo tanto se presume que forman receptores pentaméricos homooligoméricos.

Un modelo en estado de transición alostérica de la nAChR ha sido desarrollado
5 que implica al menos un estado de reposo, un estado activado y un estado de canal cerrado “desensibilizado”, un proceso por medio del cual los receptores se tornan insensibles al agonista. Diferentes ligandos nAChR pueden estabilizar el estado de conformación de un receptor al cual se ligan de manera preferencial. Por ejemplo, los agonistas ACh y (–)-nicotina respectivamente
10 estabilizan los estados activo y desensibilizado.

Los cambios de la actividad de los receptores nicotínicos han sido involucrados en un número de enfermedades. Algunas de estas, por ejemplo miastenia gravis y epilepsia nocturna del lóbulo frontal autonómica dominante (ADNFLE, según sus siglas en inglés) se asocian con reducciones en la actividad de
15 transmisión nicotínica ya sea debido a una disminución en el número de receptor o aumento de desensibilización.

También se ha desarrollado la hipótesis de que las disminuciones en los receptores nicotínicos median los déficits cognitivos que se ven en
20 enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer y la esquizofrenia.

Los efectos de la nicotina del tabaco también se encuentran mediados por los receptores nicotínicos y dado que el efecto de la nicotina es el de estabilizar los receptores en un estado desensibilizado, una actividad aumentada de los
25 receptores nicotínicos pueden reducir el deseo de fumar.

Los compuestos que ligan nAChRs han sido sugeridos para el tratamiento de

una variedad de trastornos que incluyen función colinérgica reducida tal como déficit de aprendizaje, déficit cognitivo, déficit de atención y pérdida de la memoria. Se espera que la modulación la actividad del receptor nicotínico alfa 7 sea beneficiosa en un número de enfermedades incluyendo enfermedad de

5 Alzheimer, Demencia por cuerpos de Lewy, Trastorno de Hiperactividad con Déficit de Atención, ansiedad, esquizofrenia, manía, trastorno bipolar, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington, Síndrome de Tourette, trauma cerebral y otros trastornos neurológicos, degenerativos y psiquiátricos en donde existe una pérdida de la sinapsis colinérgica, incluyendo síndrome de

10 los husos horarios (*jetlag*), adicción a la nicotina, y dolor.

Sin embargo, el tratamiento con agonistas del receptor nicotínico que actúan en el mismo sitio que la ACh es problemático debido a que ACh no solamente activa, sino que también bloquea la actividad del receptor a través de procesos

15 que incluyen desensibilización y bloqueo poco competitivo. Además, la activación prolongada parece inducir una inactivación duradera. Por lo tanto, se espera que los agonistas de la ACh pierdan eficacia con la administración crónica.

20 En los receptores nicotínicos en general, y se observa en particular en el receptor nicotínico alfa 7, la desensibilización limita la duración de acción de un agonista aplicado.

Descripción de la invención

25 Hemos encontrado que ciertos derivados morfolinotiazol nuevos pueden aumentar la eficacia de los agonistas en los receptores acetilcolina nicotínicos (nAChR). Los compuestos que tienen este tipo de acción (en adelante

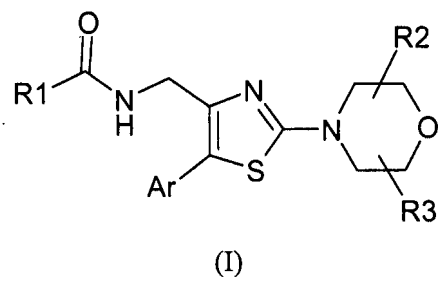
denominada como "moduladores alostéricos positivos") son probablemente de utilidad para tratamiento de afecciones asociadas con reducciones en la transmisión nicotínica. En un escenario terapéutico dichos compuestos pueden restaurar la comunicación interneuronal normal sin afectar el perfil temporal de
5 activación. Además, no se espera que los moduladores alostéricos positivos produzcan inactivación a largo plazo de los receptores como puede ocurrir con la aplicación prolongada de los agonistas.

Los moduladores nAChR positivos de la presente invención son de utilidad para
10 el tratamiento y profilaxis de trastornos psicóticos, trastornos y enfermedades del deterioro intelectual, enfermedades y afecciones inflamatorias en donde la modulación del receptor nicotínico alfa 7 es beneficiosa.

La presente invención se ocupa de los derivados morfolinotiazol que tienen
15 propiedades de modulador alostérico positivas, en particular aumentando la eficacia de agonistas en el receptor nicotínico alfa 7. La invención además se refiere a los métodos para su preparación y a las composiciones farmacéuticas que los contienen. La invención también se refiere al uso de estos derivados para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y profilaxis de
20 trastornos psicóticos, trastornos y enfermedades del deterioro intelectual, enfermedades inflamatorias y afecciones en donde la modulación del receptor nicotínico alfa 7 es beneficiosa. La invención además se refiere a estos derivados para usar en el tratamiento y profilaxis de trastornos psicóticos, trastornos y enfermedades del deterioro intelectual, enfermedades inflamatorias
25 y afecciones en donde la modulación del receptor nicotínico alfa 7 es beneficiosa.

Los compuestos de la presente invención difieren estructuralmente de los compuestos del arte previo y no presentan actividad quinasa.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto que
5 tiene la fórmula (I)



o un isómero estereoquímico del mismo, donde

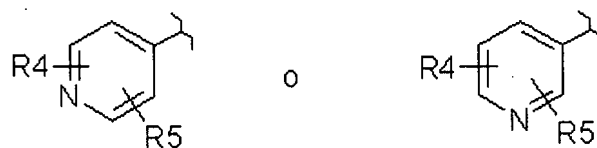
10 R¹ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos metilo, (cicloalquil C₃₋₆) alquilo C₁₋₆, (alquiloxi C₁₋₆) alquilo C₁₋₆, tetrahidrofurilo, arilo o heteroarilo;

arilo es 2,2-difluorobenzodioxanilo; fenilo; o fenilo sustituido con 1, 2 ó 3
15 sustituyentes seleccionados de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₄, y aminosulfonilo;

heteroarilo es un radical heterocíclico mono o bicíclico aromático que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, opcionalmente
20 sustituido con 1, 2 o de ser posible con 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, o trifluorometilo;

R² y R³ son de manera independiente H o alquilo C₁₋₄;

25 Ar es



5

R^4 y R^5 son de manera independiente H, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} o alquiloxi C_{1-4} ;

10 o una sal de adición ácida del mismo, o un solvato del mismo.

En un ejemplo, R^1 es alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , ciclopropilo sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos metilo, (cicloalquilo C_{3-6}) alquilo C_{1-2} , o metoximetilo; arilo es fenilo sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, y aminosulfonilo; heteroarilo es furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, piridiminilo, pirazinilo, piridazinilo o benzisoxazolilo, cada uno no sustituido o sustituido con 1, 2 o de ser posible 3 sustituyentes seleccionados de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter.butilo, 15 ciclopropilo, metoxi o trifluorometilo.

20

En otro ejemplo R^2 es hidrógeno o metilo.

En otro ejemplo, R^3 es metilo.

25

En otro ejemplo, R^4 es hidrógeno, metilo, ciclopropilo o metoxi.

En otro ejemplo, R⁵ es hidrógeno o metilo.

En otro ejemplo, R¹ es metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, ter.-butilo, ciclopropilo, 1-metilciclopropilo, 2,2,3,3-tetrametilpropilo, ciclobutilo, 5 ciclopentilo, (ciclopropil)etilo, (ciclopropil)metilo, (ciclobutil)metilo;

Het es 3-metil-isoxazol-5-ilo, 3-metil-isoxazol-4-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 2-metil-5-trifluorometil-oxazol-4-ilo, 2-metil-oxazol-4-il.

En otro ejemplo, R² y R³ son metilo y tienen la configuración cis.

10

En otro ejemplo R⁴ es hidrógeno, metilo, ciclopropilo o metoxi.

En otro ejemplo, R⁵ es metilo.

15 Son compuestos particulares

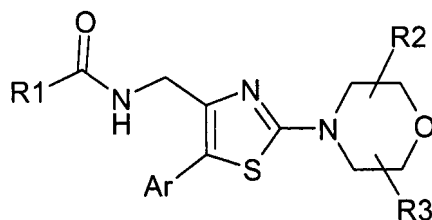
N-[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida;

N-[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolcarboxamida;

20 *N*-[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-5-isoxazolcarboxamida; y

N-[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-acetamida.

25 En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula (I)



(I)

o un isómero estereoquímico del mismo, donde

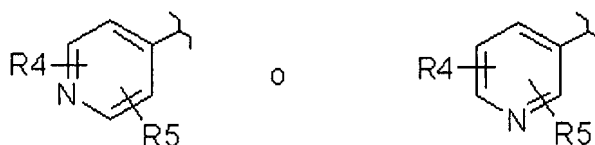
- 5 R¹ es alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1 grupo ciano, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1 grupo heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 1, 2, 3, ó 4 grupos metilo, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 1 grupo hidroxilo, (cicloalquilo C₃₋₆) alquilo C₁₋₆, (alquiloxi C₁₋₆) alquilo C₁₋₆, (halo alquiloxi C₁₋₄)
- 10 alquilo C₁₋₆, tetrahydrofurilo, arilo, heteroarilo, pirrolidinilo, pirrolidinilo sustituido con grupo 1 alquilo C₁₋₄, o tetrahydrofurilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de metil y oxo;
- 15 arilo es 2,2-difluoro-1,3-benzodioxolil; fenilo; o fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₄, y aminosulfonilo;

heteroarilo es un radical heterocíclico mono o bicíclico aromático que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionados de N, O y S, opcionalmente

20 sustituido con 1, 2 o de ser posible con 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, y trifluorometilo;

- R² y R³ son de manera independiente H, alquilo C₁₋₄ o trifluorometilo;
- 25 o R² y R³ se toman juntos para formar 1,2-etanodiilo o 1,3-propanodiil;

Ar es



- 5 R^4 y R^5 son de manera independiente H, alquilo C_{1-4} , trifluorometilo, cicloalquilo C_{3-6} o alquilo C_{1-4} ;

o una sal de adición ácida del mismo, o un solvato del mismo.

- 10 En un ejemplo, R^1 es alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , ciclopropilo sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos metilo, (cicloalquilo C_{3-6}) alquilo C_{1-2} , o metoximetilo; arilo es fenilo sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, y aminosulfonilo; heteroarilo es furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, piridiminilo, pirazinilo, piridazinilo o benzisoxazolilo, cada uno no sustituido o sustituido con 1, 2 o de ser posible 3 sustituyentes seleccionados de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter.butilo, ciclopropilo, metoxi, y trifluorometilo.

- 20 En otro ejemplo, R^1 es alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-4} sustituido con 3 sustituyentes fluoro, metilo sustituido con 1 grupo ciano, metilo sustituido con 3,5-dimetil-4-isoxazolilo, metilo sustituido con 3-metil-5-isoxazolilo, cicloalquilo C_{3-6} , ciclopropilo sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos metilo, ciclopropilo sustituido con 1 grupo hidroxilo, (cicloalquilo C_{3-6}) alquilo C_{1-2} , metoximetilo, metoxietilo, (2,2,2-
- 25

trifluoroetoxi)metilo, tetrahidrofurilo, arilo, heteroarilo, pirrolidinilo sustituido con 1 grupo metilo, o tetrahidrofurilo sustituido con 3 sustituyentes seleccionados de metilo y oxo;

5 arilo es 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il; 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il; fenilo; o fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, metilo, metoxi, y aminosulfonilo; en particular arilo es fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, metilo, metoxi, y
10 aminosulfonilo;

heteroarilo es furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, piridiminilo, pirazinilo, piridazinilo, tienilo, 1,2,3-tiadiazolilo, tiazolilo o benzisoxazolilo, cada uno no sustituido o sustituido con 1, 2 o de ser
15 posible 3 sustituyentes seleccionados de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter.butilo, ciclopropilo, metoxi y trifluorometilo; en particular heteroarilo es furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, tienilo, 1,2,3-tiadiazolilo, tiazolil o benzisoxazolilo, cada uno no sustituido o sustituido con 1, 2 o de ser posible 3 sustituyentes seleccionados de metilo, isopropilo, ter.butilo,
20 ciclopropilo, metoxi y trifluorometilo.

En otro ejemplo,

R^1 es alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-4} sustituido con 3 sustituyentes fluoro, metilo sustituido con 1 grupo ciano, metilo sustituido con 3,5-dimetil-4-isoxazolilo,
25 metilo sustituido con 3-metil-5-isoxazolilo, cicloalquilo C_{3-6} , ciclopropilo sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos metilo, ciclopropilo sustituido con 1 grupo hidroxilo, (cicloalquilo C_{3-6}) alquilo C_{1-2} , metoximetilo, metoxietilo, (2,2,2-

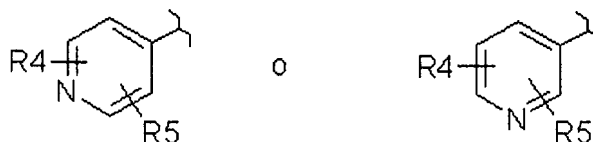
trifluoroetoxi)metilo, tetrahidrofurilo, arilo, heteroarilo, pirrolidinilo sustituido con 1 grupo metilo, o tetrahidrofurilo sustituido con 3 sustituyentes seleccionados de metilo y oxo;

5 arilo es 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-ilo; 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-ilo; fenilo; o fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, metilo, metoxi, y aminosulfonilo; en particular arilo es fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, metilo, metoxi, y
10 aminosulfonilo;

heteroarilo es furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, piridiminilo, pirazinilo, piridazinilo, tienilo, 1,2,3-tiadiazolilo, tiazolilo o benzisoxazolilo, cada uno no sustituido o sustituido con 1, 2 o de ser
15 posible 3 sustituyentes seleccionados de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter.butilo, ciclopropilo, metoxi y trifluorometilo; en particular heteroarilo es furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, tienilo, 1,2,3-tiadiazolilo, tiazolilo o benzisoxazolilo, cada uno no sustituido o sustituido con 1, 2 o de ser posible 3 sustituyentes seleccionados de metilo, isopropilo, ter.butilo,
20 ciclopropilo, metoxi y trifluorometilo;

R^2 y R^3 son de manera independiente H, metilo o trifluorometilo;
o R^2 y R^3 se toman juntos para formar 1,2-etanodilo;

25 Ar es



R^4 y R^5 son de manera independiente H, metilo, trifluorometilo, ciclopropilo o metoxi.

5 En otro ejemplo R^2 es hidrógeno o metilo.

En otro ejemplo, R^3 es metilo.

En otro ejemplo, R^4 es hidrógeno, metilo, ciclopropilo o metoxi.

10

En otro ejemplo, R^5 es hidrógeno o metilo.

En otro ejemplo, R^1 es metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, ter.-butilo, ciclopropilo, 1-metilciclopropilo, 2,2,3,3-tetrametilpropilo, ciclobutilo, 15 ciclopentilo, (ciclopropil)etilo, (ciclopropil)metilo, (ciclobutil)metilo;

Het es 3-metil-isoxazol-5-ilo, 3-metil-isoxazol-4-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 2-metil-5-trifluorometil-oxazol-4-ilo, 2-metil-oxazol-4-ilo.

En otro ejemplo, R^1 es metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, 20 ter.-butilo, ciclopropilo, 1-metilciclopropilo, 2,2,3,3-tetrametilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, (ciclopropil)etilo, (ciclopropil)metilo, (ciclobutil)metilo;

Het es 3-metil-isoxazol-5-ilo, 3-metil-isoxazol-4-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 2-metil-5-trifluorometil-oxazol-4-ilo, 2-metil-oxazol-4-ilo.

En otro ejemplo, R^1 es ciclopropilo o 3-metil-4-isoxazolilo; en particular 3-metil-4-isoxazolilo.

En otro ejemplo, R^1 es alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido con 1 grupo ciano, alquilo C_{1-6} sustituido con 1 grupo heteroarilo, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos metilo, cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 1 grupo hidroxilo, (cicloalquilo C_{3-6}) alquilo C_{1-6} , (alquilo C_{1-6}) alquilo C_{1-6} , (haloalquilo C_{1-4}) alquilo C_{1-6} , tetrahydrofurilo, arilo, heteroarilo, pirrolidinilo, pirrolidinilo sustituido con 1 grupo alquilo C_{1-4} , o tetrahydrofurilo sustituido con 1 grupo oxo y 1 ó 2 grupos metilo.

En otro ejemplo, R^2 y R^3 son metilo y tienen la configuración cis.

En otro ejemplo, R^2 y R^3 son metilo y tienen la configuración trans.

En otro ejemplo, R^2 y R^3 son de manera independiente H, alquilo C_{1-4} o trifluorometilo; en particular R^2 y R^3 son de manera independiente H, metilo o trifluorometilo.

En otro ejemplo, R^2 y R^3 son de manera independiente H, alquilo C_{1-4} o trifluorometilo; o R^2 y R^3 se toman juntos de 1,2-etanodilo; en particular R^2 y R^3 son de manera independiente H, metilo o trifluorometilo; o R^2 y R^3 se toman juntos de 1,2-etanodilo.

En otro ejemplo, R^4 y R^5 son de manera independiente H, metilo, trifluorometilo, ciclopropilo o metoxi.

En otro ejemplo, R^2 y R^3 son de manera independiente H, metil o trifluorometilo;
y R^4 y R^5 son de manera independiente H, metilo, trifluorometilo, ciclopropilo o metoxi.

5

En otro ejemplo, R^2 y R^3 son de manera independiente H, metilo o trifluorometilo;
o R^2 y R^3 se toman juntos de 1,2-etanodiilo;
y R^4 y R^5 son de manera independiente H, metilo, trifluorometilo, ciclopropilo o metoxi.

10

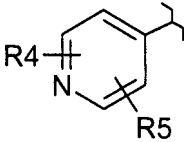
En otro ejemplo, R^4 es H, metilo, trifluorometilo, ciclopropilo o metoxi; en particular H, metilo, ciclopropilo o metoxi.

15

En otro ejemplo, R^5 es metilo.

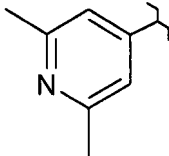
En otro ejemplo, R^4 y R^5 son metilo.

En otro ejemplo, Ar es



20

En otro ejemplo, Ar es



25

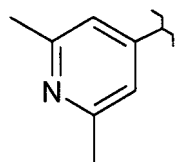
En otro ejemplo heteroarilo es furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, piridiminilo, pirazinilo, piridazinilo, tienilo, 1,2,3-tiadiazolilo, tiazolil o benzisoxazolilo, cada uno no sustituido o sustituido con 1, 2 o de ser posible 3 sustituyentes seleccionados de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter.butilo, ciclopropilo, metoxi y trifluorometilo; más particularmente heteroarilo es furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, tienilo, 1,2,3-tiadiazolilo, tiazolil o benzisoxazolilo, cada uno no sustituido o sustituido con 1, 2 o de ser posible 3 sustituyentes seleccionados de metilo, isopropilo, ter.butilo, ciclopropilo, metoxi y trifluorometilo;

En otro ejemplo

R^1 es ciclopropilo o 3-metil-4-isoxazolilo; en particular 3-metil-4-isoxazolilo;

R^2 y R^3 son metilo y tienen la configuración cis;

Ar es



Son compuestos particulares

N-[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida;

N-[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolcarboxamida;

N-[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-5-isoxazolcarboxamida; y

N-[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-acetamida;

incluyendo cualquier forma de isómero estereoquímica de los mismos, y las sales de adición ácidas y los solvatos de los mismos.

Son compuestos particulares

- 5 *N*-[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida;
N-[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolcarboxamida;
N-[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-5-isoxazolcarboxamida; y
10 *N*-[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-acetamida.

Son compuestos particulares

- 15 *N*-[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida; y
N-[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolcarboxamida.

- 20 Un compuesto particular es
N-[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolcarboxamida; incluyendo cualquier forma de isómero estereoquímica del mismo, y las sales de adición ácida y los solvatos del mismo.

- 25 Un compuesto particular es

N-[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolcarboxamida.

Todas las combinaciones posibles de las realizaciones de interés anteriormente
5 señaladas son consideradas abarcadas dentro del alcance de esta invención.

Cuando se describen los compuestos de la invención, los términos que se usan deben ser interpretados de acuerdo con las siguientes definiciones, a menos que un contexto indique de otra manera.

10

El término "halo" o "halógeno" como un grupo o parte de un grupo es genérico para fluoro, cloro, bromo, yodo a menos que se indique de otra manera o resulta claro a partir del contexto.

15

El término "alquilo C₁₋₆" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un radical a hidrocarbilo de Fórmula C_nH_{2n+1} donde n es un número que oscila entre 1 a 6. Los grupos alquilo C₁₋₆ comprenden desde 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente desde 1 a 4 átomos de carbono, más preferentemente desde 1 a 3 átomos de carbono, aún más preferentemente 1 a

20

2 átomos de carbono.

Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados y pueden ser sustituidos como se indica en la presente. Cuando se usa un subíndice en la presente seguido de un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que el grupo mencionado grupo puede contener. Por lo tanto, por
25 ejemplo, alquilo C₁₋₆ incluye todos los grupos alquilo lineales, o ramificados con entre 1 y 6 átomos de carbono, y por lo tanto incluye tal como por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, 2-metil-etilo, butilo y sus isómeros (por ej. *n*-

butilo, *isobutilo* y *ter*-butilo), pentilo y sus isómeros, hexilo y sus isómeros, y similares.

El término "alquilo C₁₋₄" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un radical hidrocarbilo de Fórmula C_nH_{2n+1} donde n es un número que oscila entre 1 a 4. Los grupos alquilo C₁₋₄ comprenden desde 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente desde 1 a 3 átomos de carbono, más preferentemente 1 a 2 átomos de carbono. Alquilo C₁₋₄ incluye todos los grupos alquilo lineales, o ramificados con entre 1 y 4 átomos de carbono, y por lo tanto incluye tal como por ejemplo metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, 2-metil-etilo, butilo y sus isómeros (por ej. *n*-butilo, *isobutilo* y *ter*-butilo), y similares.

El término "alquilo C₁₋₆" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un radical que tiene la Fórmula -OR^a donde R^a es alquilo C₁₋₆. Los ejemplos no limitativos de alquilo C₁₋₆ adecuados incluyen metiloxi, etiloxi, propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, *sec*-butiloxi, *ter*-butiloxi, pentiloxi, y hexiloxi.

El término "alquilo C₁₋₄" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un radical que tiene la Fórmula -OR^b donde R^b es alquilo C₁₋₄. Los ejemplos no limitativos de alquilo C₁₋₄ adecuados incluye metiloxi (también metoxi), etiloxi (también etoxi), propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, *sec*-butiloxi y *ter*-butiloxi.

El término "halo alquilo C₁₋₄" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un radical alquilo C₁₋₄ donde dicho radical alquilo C₁₋₄ es además sustituido con 1, 2 ó 3 haloátomos. Los ejemplos no limitativos de radicales halo alquilo

C₁₋₄ adecuados incluyen trifluorometiloxi, trifluoroetiloxi, trifluoropropiloxi, y trifluorobutiloxi.

El término "cicloalquilo C₃₋₆" solo o en combinación, se refiere a un radical
5 hidrocarburo cíclico saturado que tiene desde 3 a 6 átomos de carbono. Los
ejemplos no limitativos de cicloalquilo C₃₋₆ adecuados incluyen ciclopropilo,
ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Se apreciará que algunos de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y las
10 sales de adición, hidratos y solvatos de los mismos pueden contener uno o más
centros de quiralidad y existen como formas estereoisoméricas.

El término "formas estereoisoméricas" tal como se utiliza en la presente con
anterioridad o a continuación define todas las formas estereoisoméricas
15 posibles que los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y sus sales de
adición pueden poseer. A menos que se mencione o señale de otra manera, la
designación química de compuestos indica la mezcla de todas las formas
estereoquímicas isoméricas posibles, dichas mezclas que contienen todos los
diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica así como
20 también cada una de las formas isoméricas individuales de acuerdo con la
fórmula (I) y sus sales, solvatos, sustancialmente libre, es decir asociados con
menos de 10%, preferentemente menos de 5%, en particular menos de 2% y
con mayor preferencia menos de 1% de los otros isómeros.

25 Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I)
son aquellos donde el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo,
las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también

pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, ya sea que sean farmacéuticamente aceptables o no se encuentran incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

5

Las sales de adición de base y ácidas farmacéuticamente aceptables tal como se mencionan en la presente con anterioridad o a continuación tienen la intención de incluir las formas de sal de adición de base y ácidas no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) son capaces de formar. Las sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse de manera conveniente mediante tratamiento de la forma base con dicho ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprende, por ejemplo, ácidos inorgánicos tal como ácidos hidrohálicos, por ej. ácido clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y ácidos similares; o ácidos orgánicos tal como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir etanodioico), malónico, succínico (es decir ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y ácidos similares. A la inversa dichas formas de sal pueden convertirse mediante tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

10

15

20

El término solvatos se refiere a hidratos y alcoholatos que los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) así como también sus sales, pueden formar.

25

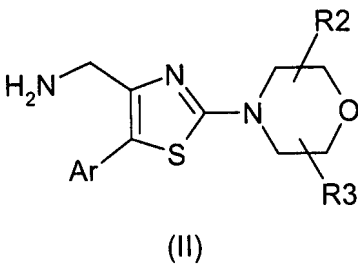
Los nombres químicos de los compuestos de la presente invención fueron generados de acuerdo con las reglas de nomenclatura convenidas por el

Chemical Abstracts Service, usando Advanced Chemical Development, Inc., software de nomenclatura (ACD/Name producto versión 10.01; Constitución 15494, 1 Dic 2006).

5 Algunos de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) también pueden existir en su forma tautomérica. Dichas formas aunque no se encuentran de manera explícita indicadas en la fórmula anterior tienen la intención de estar incluidos dentro del alcance de la presente invención.

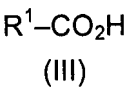
10 **Preparación de los compuestos**

Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (II),



donde Ar, R¹ y R² son según se definió en la Fórmula (I), con un compuesto de la Fórmula (III)

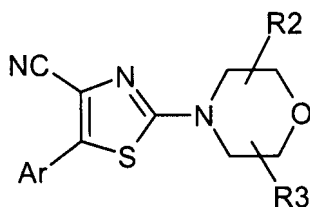
20



25 donde R¹ es según se definió en Fórmula (I), en la presencia de un reactivo de acoplamiento amida adecuado, tal como HBTU, una base adecuada, tal como DIPEA, en un solvente adecuado, tal como DCM y a una temperatura

adecuada, tal como temperatura ambiente. De manera alternativa, la reacción de acilación de (II) se puede llevar a cabo con un anhídrido simétrico o asimétrico, o un acil haluro de ácido carboxílico (III).

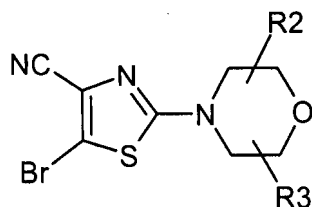
- 5 Los compuestos de Fórmula (II), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (IV),



(IV)

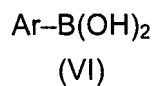
- 10 donde Ar, R² y R³ son según se definió en la Fórmula (I), con un agente de reducción adecuado, tal como hidrógeno, en la presencia de un catalizador adecuado, tal como Níquel Raney, en un solvente adecuado, tal como 7M amoníaco en metanol, a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente.

- 15 Los compuestos de Fórmula (IV) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (V)



(V)

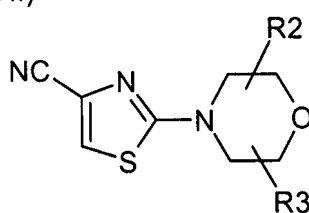
- 20 donde, R² y R³ son según se definió en la Fórmula (I), con un compuesto de la Fórmula (VI)



donde Ar es según se definió en Fórmula (I), en la presencia de un catalizador adecuado, tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, con una base adecuada, tal como carbonato de sodio, en un solvente adecuado, tal como 1,4-dioxano y etanol/agua (1:1) y a una temperatura adecuada, tal como 130°C en un tubo sellado.

5

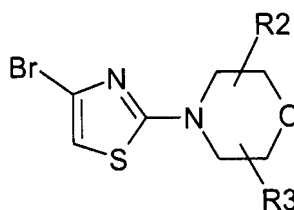
Los compuestos de la Fórmula (V) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (VII)



(VII)

- 10 donde R^2 y R^3 son según se definió en la Fórmula (I), con *N*-bromosuccinimida, en un solvente adecuado, tal como DMF y a una temperatura adecuada, tal como temperatura ambiente.

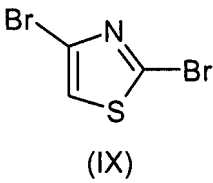
Los compuestos de la Fórmula (VII) se pueden preparar haciendo reaccionar un
15 compuesto de la Fórmula (VIII)



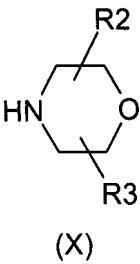
(VIII)

- 20 donde R^2 y R^3 son según se definió en la Fórmula (I) con cianuro de zinc, en la presencia de catalizadores adecuados, tal como una mezcla de 10% Pd sobre Carbono, trifenilfosfina y trimetilsilil cloruro, o una mezcla de tetrakis(trifenilfosfina)paladio y trifenilfosfina, en un solvente adecuado, tal como DMF o acetonitrilo y a una temperatura adecuada, tal como 80°C .

Los compuestos de la Fórmula (VIII) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de la Fórmula (IX)



con un compuesto de la Fórmula (X)



10 donde R² y R³ son según se definió en la Fórmula (I), en la presencia de una base adecuada, tal como DIPEA, en un solvente adecuado, tal como DMF, a una temperatura adecuada, tal como 75°C y bajo una atmósfera inerte adecuada, tal como argón.

15 **Farmacología**

Se encontró que los compuestos de la presente invención son moduladores alostéricos positivos del receptor nicotínico alfa 7. El receptor nicotínico alfa 7 (alfa 7 nAChR) pertenece a la superfamilia de los canales iónicos dependientes de ligandos ionotrópicos, de bucle cis que incluye las familias de receptores 5–

20 HT₃, GABA_A y glicina. Se activa por acetilcolina y su producto de descomposición colina y una característica principal de la alfa 7 nAChR es su rápida desensibilización en la presencia persistente de agonista. Es el segundo subtipo de receptor nicotínico más abundante en el cerebro y es un importante regulador de liberación de muchos neurotransmisores. Tiene una distribución

discreta en varias estructuras cerebrales con relevancia en los procesos de atención y cognitivos, tal como el hipocampo y la corteza pre-frontal y se la ha involucrado en una variedad de trastornos psiquiátricos y neurológicos en los seres humanos. También se la involucra en la vía inflamatoria colinérgica.

5

La evidencia genética para sus asociación con la esquizofrenia se ve en la forma de un fuerte enlace entre un marcador de esquizofrenia (déficit de percepción sensorial) y el sitio alfa 7 en 15q13–14 y polimorfismos en la región promotora del núcleo del gen alfa 7.

10

La evidencia patológica apunta a una pérdida de inmunoreactividad de enlace alfa 7 y α -bungarotoxina (Btx) en el hipocampo, corteza frontal y cingular de cerebros esquizofrénicos, en enfermedad de Parkinson Alzheimer, y en el núcleo paraventricular y núcleo reuniens en autismo.

15

La evidencia farmacológica tal como los marcados hábitos de fumar de esquizofrénicos en comparación con normales ha sido interpretada como un intento por parte de los pacientes de automedicarse para compensar un déficit en la transmisión nicotínérgica alfa 7. La normalización transitoria de los defectos en la percepción sensorial (inhibición prepulso, PPI) tanto en modelos animales y el hombre en la administración de nicotina y recuperación temporaria de la percepción sensorial normal en esquizofrénicos cuando la actividad colinérgica del cerebro anterior es baja (por ej. sueño etapa 2) han sido ambos interpretados como el resultado de la activación transitoria del

20

receptor nicotínico alfa 7 seguido por desensibilización.

25

Por lo tanto existe una buena razón para suponer que activando la alfa 7 nAChR tendrá efectos beneficiosos desde el punto de vista terapéutico para un número de trastornos del SNC (psiquiátricos y neurológicos).

- 5 Tal como ya se mencionó la alfa 7 nAChR pierde rápidamente sensibilidad en la presencia persistente del transmisor natural acetilcolina así como también ligandos exógenos tal como nicotina. En el estado desensibilizado el receptor permanece unido al ligando pero funcionalmente inactivo. Esto hasta cierto punto no es un problema para los transmisores naturales tal como acetilcolina y
- 10 colina dado que estos son sustratos para poderosos mecanismos de descomposición (acetilcolinesterasa) y de depuración (transportador de colina). Estos mecanismos de transmisión de descomposición/depuración son probables de mantener el balance entre nAChRs alfa 7 activable y desensibilizado en un rango de utilidad fisiológico. Sin embargo, se percibe
- 15 que los agonistas sintéticos, que no son sustratos de los mecanismos de descomposición natural y depuración tienen una responsabilidad potencial tanto para la sobreestimulación como también para empujar el equilibrio de población de nAChR alfa 7 hacia un estado continuamente desensibilizado, que no es deseado en trastornos en donde las deficiencias en la expresión o función de
- 20 nAChR alfa 7 juegan un papel. Los agonistas por su naturaleza deben apuntar a la cavidad de enlace de ACh que se encuentra sumamente conservada a través de los diferentes subtipos de receptor nicotínico conduciendo a la posibilidad de reacciones adversas mediante la activación no específica de otros subtipos de receptor nicotínico. Por lo tanto, a fin de evitar estas
- 25 responsabilidades potenciales una estrategia terapéutica alternativa para al agonismo de alfa 7 es el de mejorar la sensibilidad del receptor a los agonistas naturales con un modulador alostérico positivo (PAM). Un PAM se define como

un agente que se enlaza a un sitio distinto del sitio de enlace de agonista, y por lo tanto no se espera que tenga propiedades de agonista o desensibilización, pero mejora la sensibilidad de la nAChR alfa 7 al transmisor natural. El valor de esta estrategia es que para una cantidad determinada de transmisor la magnitud de la respuesta de nAChR alfa 7 se ve aumentada en la presencia del PAM en relación al nivel de transmisión posible en su ausencia. Además, los PAMs también pueden aumentar la potencia del transmisor natural. Entonces para trastornos en donde hay un déficit de la proteína alfa 7 nAChR, el aumento inducido por PAM- en la transmisión nicotinérgica alfa 7 puede resultar beneficioso. Dado que el PAM depende de la presencia del transmisor natural el potencial de sobre estimulación se ve limitado por los mecanismos de descomposición/depuración del transmisor natural.

Los compuestos de la presente invención se clasifican como tipo 1-4, en base a las propiedades cinéticas cualitativas, según se determina mediante registros de fijación de voltaje de célula completa. Esta clasificación se basa en el efecto de un compuesto PAM alfa 7, según se describió en la presente con anterioridad, en la señal producida por una aplicación de agonista. En particular, dicho agonista es colina a una concentración de 1mM. En un escenario experimental de preferencia, dicho compuesto PAM alfa 7 y colina se aplican simultáneamente a la célula, como se describe en la presente a continuación. La desensibilización se define como el cierre del receptor sobre la activación durante la aplicación del agonista en mediciones electrofisiológicas de fijación de voltaje de célula completa que se ven como la reducción de la corriente saliente después de la activación inicial del agonista.

La definición de los PAM tipos 1-4 se describe a continuación:

Compuestos Tipo 0 mínimamente cambian la magnitud del efecto de la corriente producida por 1 mM colina.

Compuestos Tipo 1 aumentan la magnitud del efecto de la corriente producida por 1 mM colina pero mínimamente alteran la cinética del receptor. En particular, el índice y el grado de desensibilización y de desactivación del receptor producido por el agonista no son afectados. La respuesta modulada por el compuesto a 1 mM colina, por lo tanto, es cercana al escalamiento lineal de la respuesta colina 1 mM en ausencia del compuesto PAM alfa 7.

Compuestos Tipo 2 aumentan la magnitud del efecto de la corriente producida por colina 1 mM mientras que reduce el índice y/o el grado de desensibilización. La desactivación del receptor generalmente no es afectada.

Compuestos Tipo 3 aumentan la magnitud del efecto de la corriente producida por colina 1 mM. Cuando se evalúa a concentraciones mayores hasta 10 μ M inhiben completamente la desensibilización, en particular una aplicación de colina 1 mM de 250 milisegundos. La desactivación del receptor puede retardarse

Compuestos Tipo 4 permiten una desensibilización inicial del receptor seguido por una reapertura del receptor durante la aplicación de agonista. A concentraciones de baja potencia del compuesto PAM alfa 7, la activación inducida por agonista, que es seguida por la desensibilización, puede aún separarse de la reapertura inducida por el compuesto como un máximo de corriente entrante inicial. A concentraciones de mayor potencia de compuesto PAM alfa 7, la reapertura se da más rápido que el cierre debido a la desensibilización de modo que el máximo de corriente inicial desaparece.

25

Se consideró que un compuesto tiene actividad de tipo PAM interesante cuando la potenciación de la corriente pico fue por lo menos 200% en comparación con

la respuesta colina control (= 100%). Dichos compuestos son clasificados como que pertenecen a un tipo PAM particular en la Parte Experimental. Compuestos que no reúnen la condición no son clasificados como que pertenecen a un tipo PAM particular.

5

Un número de compuestos de acuerdo con la invención tienen actividad demostrada en la prueba de potencial evocado auditivo. La cepa de ratón endogámico DBA/2 usada en esta prueba muestra déficits de procesamiento sensorial similar a pacientes con que también se relacionan con receptores nicotínicos alfa 7 reducidos en el hipocampo. El ratón DBA/2 ha demostrado ser un modelo útil de déficits de procesamiento sensorial del tipo esquizofrenia. Los estudios en seres humanos de efectos de nicotina en procesamiento sensorial anticiparon los resultados en el ratón DBA/2 y estudios con el agonista alfa 7 selectivo GTS-21 en ratones DBA/2, anticiparon los efectos en seres humanos. Este modelo de capacidad de percepción sensorial tiene por lo tanto alta relevancia de traslación.

10
15

Es por consiguiente un objetivo de la presente invención proporcionar métodos de tratamiento que incluyan administrar ya sea un modulador alostérico positivo como la única sustancia activa, modulando de este modo la actividad de los agonistas del receptor nicotínico endógeno tal como acetilcolina o colina, o administrar un modulador alostérico positivo junto con un agonista del receptor nicotínico. En una forma particular de este aspecto de la invención, el método de tratamiento comprende tratamiento con un modulador alostérico positivo del receptor nicotínico alfa 7 como se describió en la presente y un agonista del receptor nicotínico o agonista parcial alfa 7. Los ejemplos de compuestos adecuados con actividad agonística del receptor nicotínico alfa 7 incluyen

20
25

- ácido 1,4-Diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxílico, 4-bromofenil éster, monoclórhidrato (SSR180711A) ;
- (-)-espiro[1-azabicyclo[2.2.2]octano-3,5'-oxazolidina]-2'-ona;
- 3-[(2,4-Dimetoxi)Bencilideno]-Anabaseína Diclorhidrato (GTS-21);
- 5 - [N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo]-4-clorobenzamida Clorhidrato] PNU-282987;
- nicotina;
- vereniclina;
- MEM3454;
- 10 - AZD-0328;
- MEM63908;
- (+)-N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo)benzo[b]furan-2-carboxamida;
- A-582941;
- AR-R17779;
- 15 - TC-1698;
- PHA-709829;
- tropisetron;
- WAY-317538;
- EVP-6124; y
- 20 - TC-5619.

En particular, ejemplos de compuestos adecuados con actividad agonística del receptor nicotínico $\alpha 7$ incluyen ácido 1,4-Diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxílico, 4-bromofenilo éster, monoclórhidrato (SSR180711A) ; (-)-

25 espiro[1-azabicyclo[2.2.2]octano-3,5'-oxazolidina]-2'-ona; 3-[(2,4-Dimetoxi)Bencilideno]-Anabaseína Diclorhidrato (GTS-21); [N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo]-4-clorobenzamida Clorhidrato] PNU-282987; nicotina; vereniclina; MEM3454; AZD-0328; y MEM63908.

Los moduladores nAChR positivos de la presente invención son útiles para el tratamiento o profilaxis de trastornos psicóticos, trastornos del deterioro intelectual o enfermedades o afecciones en que la modulación de la actividad
5 del receptor nicotínico alfa 7 es beneficiosa. Un aspecto particular del método de la invención es un método de tratamiento para el déficit de aprendizaje, déficit cognitivo, déficit de atención o pérdida de la memoria, se espera que la modulación de la actividad del receptor nicotínico alfa 7 sea beneficiosa en un número de enfermedades incluyendo la enfermedad de Alzheimer, Demencia
10 de los cuerpos de Lewy, Trastorno de Hiperactividad con Déficit de Atención, ansiedad, esquizofrenia, manía, depresión maníaca, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington, Síndrome de Tourette, trauma cerebral u otras enfermedades neurológicas, degenerativas o psiquiátricas en donde existe pérdida de la sinapsis colinérgica, incluyendo síndrome de los husos horarios
15 (*jetlag*), adicción a la nicotina, dolor.

Los compuestos también pueden encontrar uso terapéutico como medicamentos antiinflamatorios debido a que la subunidad alfa 7 del receptor acetilcolina nicotínico es fundamental para inhibir la síntesis citocina por la vía
20 inflamatoria colinérgica. Los ejemplos de indicaciones que se pueden tratar por los compuestos son endotoxaemia, shock endotóxico, sepsis, artritis reumatoide artritis, asma, esclerosis múltiple, psoriasis, urticaria, enfermedad de intestino irritable, enfermedad biliar inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, íleo postoperatorio, pancreatitis, insuficiencia cardíaca, lesión
25 pulmonar aguda y rechazo a aloinjerto.

Los compuestos de la invención pueden encontrar uso terapéutico en las siguientes indicaciones como cognición en esquizofrenia, cognición en Enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, Enfermedad de Parkinson, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, colitis ulcerativa, pancreatitis, artritis, sepsis, íleo postoperatorio y lesión pulmonar aguda.

El compuesto 22 se perfiló para determinar su actividad quinasa en un ensayo que comprendía más de 225 quinasas diferentes; el compuesto no mostró actividad contra cualquiera de las quinasas evaluadas.

10

Considerando las propiedades farmacológicas anteriormente descritas, los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, sus sales de adición aceptables farmacéuticamente, solvatos y formas isoméricas estereoquímicas, se pueden usar como un medicamento. En particular, los compuestos presentes se pueden usar para la elaboración de un medicamento para tratamiento o profilaxis de trastornos psicóticos, trastornos del deterioro intelectual o enfermedades o afecciones en donde la modulación del receptor nicotínico alfa 7 es beneficiosa.

20

En una realización la presente invención se refiere a los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) para usar en el tratamiento o profilaxis, en particular tratamiento de trastornos psicóticos, enfermedades del deterioro intelectual o enfermedades o afecciones en donde la modulación del receptor nicotínico $\alpha 7$ es beneficiosa.

25

En una realización la presente invención se refiere a los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) para usar en el tratamiento o profilaxis, en particular

el tratamiento, de trastornos psicóticos, enfermedades del deterioro intelectual, o enfermedades inflamatorias.

En una realización la presente invención se refiere a los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) para tratar o prevenir, en particular tratar, dichas enfermedades o afecciones.

Considerando la utilidad de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I), se proporciona un método para tratar o prevenir que animales de sangre caliente, incluyendo a los seres humanos, padezcan enfermedades en donde la modulación del receptor nicotínico alfa 7 es beneficiosa, tal como esquizofrenia, manía, y depresión maníaca, ansiedad, Enfermedad de Alzheimer, déficit de aprendizaje, déficit cognitivo, déficit de atención, pérdida de la memoria, Demencia de los Cuerpos de Lewy, Trastorno de hiperactividad con déficit de atención, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington, Síndrome de Tourette, trauma cerebral, jetlag, adicción a la nicotina y dolor. Dichos métodos comprenden la administración, es decir la administración sistémica o tópica, preferentemente administración oral, de una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), una forma isomérica estereoquímicamente del mismo, una sal de adición aceptable farmacéuticamente, o un solvato del mismo, a animales de sangre caliente, incluyendo los seres humanos.

Una persona con experiencia en el arte reconocerá que una cantidad terapéuticamente eficaz del PAM's de la presente invención es la cantidad suficiente para modular la actividad del receptor nicotínico alfa 7 y que esta cantidad varía entre otras cosas, en base al tipo de enfermedad, la concentración del compuesto en la formulación terapéutica, y la condición del

paciente. Por lo general, una cantidad de PAM a ser administrada como un agente terapéutico para tratar enfermedades en donde la modulación del receptor nicotínico alfa 7 es beneficiosa, tal como esquizofrenia, manía, y depresión maníaca, ansiedad, Enfermedad de Alzheimer, déficit de aprendizaje, 5 déficit cognitivo, déficit de atención, pérdida de la memoria, Demencia de los Cuerpos de Lewy, Trastorno de hiperactividad con déficit de atención, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington, Síndrome de Tourette, trauma cerebral, jetlag, adicción a la nicotina y dolor será determinada caso por caso por un médico tratante.

10

Por lo general, una dosis adecuada es una que da como resultado una concentración del PAM en el lugar de tratamiento en el rango de 0,5 nM a 200 μ M, y más usualmente 5 nM a 50 μ M. Para obtener estas concentraciones de tratamiento, un paciente que necesita del tratamiento posiblemente será 15 administrado entre 0,01 mg/kg a 2,50 mg/kg de peso corporal, en particular desde 0,1 mg/kg a 0,50 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto de acuerdo con la presente invención, también denominado en la presente como el ingrediente activo, que se precisa para lograr un efecto terapéutico, por supuesto variará sobre la base caso por caso, variará con el compuesto 20 particular, la vía de administración, la edad y condición del receptor, y el trastorno o enfermedad particular que está siendo tratada. Un método de tratamiento también puede incluir administrar el ingrediente activo sobre un régimen de entre una y cuatro ingestas por día. En estos métodos de tratamiento los compuestos de acuerdo con la invención son preferentemente 25 formulados previos a la admisión. Tal como se describe en la presente a continuación, las formulaciones farmacéuticas adecuadas se preparan

mediante procedimientos conocidos usando ingredientes conocidos y fácilmente disponibles.

Composiciones farmacéuticas

5 La presente invención también proporciona composiciones para prevenir o tratar enfermedades en donde la modulación del receptor nicotínico alfa 7 es beneficiosa, tal como esquizofrenia, manía, y depresión maníaca, ansiedad, Enfermedad de Alzheimer, déficit de aprendizaje, déficit cognitivo, déficit de atención, pérdida de la memoria, Demencia de los Cuerpos de Lewy , Trastorno
10 de hiperactividad con déficit de atención, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington, Síndrome de Tourette, trauma cerebral, jetlag, adicción a la nicotina y dolor. Dichas composiciones comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

15 Mientras que es posible que el ingrediente activo se haya administrado solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la presente invención además proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la presente invención, junto con un
20 portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. El portador o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no sea perjudicial para sus receptores.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden preparar
25 mediante cualquier métodos bien conocidos en el arte de la farmacia, por ejemplo, usando métodos tal como aquellos que se describen en Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., Mack Publishing Company,

1990, ver especialmente Parte 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture). Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto particular, en forma de base o forma de sal de adición, como el ingrediente activo se combina en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente
5 aceptable, que puede tomar una amplia variedad de formas en base a la forma de preparación que se desea para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son favorablemente en forma de dosificación unitaria adecuada, preferentemente, para la administración sistémica tal como administración oral, percutánea o parenteral; o administración tópica tal como a través de
10 inhalación, un spray nasal, gotas oculares o a través de una crema, gel, shampoo o similares. Por ejemplo, en la preparación de composiciones en forma de dosificación oral, cualquiera de los medios farmacéuticos normales se pueden emplear, tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tal como suspensiones,
15 jarabes, elixires y soluciones: o portadores sólidos tal como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad en la administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma de dosificación unitaria oral de mayor ventaja, en cuyo los portadores
20 farmacéuticos sólidos son obviamente empleados. Para composiciones parenterales, el portador generalmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, no obstante se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para asistir la solubilidad. Las soluciones inyectables, por ejemplo, se pueden preparar en donde el portador comprende solución salina, solución de glucosa
25 o una mezcla solución salina y glucosa. Las suspensiones inyectables también se pueden preparar en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. En las composiciones

adecuadas para administración percutánea, el portador opcionalmente comprende un agente potenciador de la penetración y/o agente humectable adecuado, opcionalmente combinado con los aditivos adecuados de cualquier naturaleza en menores proporciones, cuyos aditivos no producen efectos
5 perjudiciales significativos algunos sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración en la piel y/o pueden ser favorables para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar en diversas maneras, por ej., como un parche transdérmico, como un ungüento de aplicación puntual.

10

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas antes mencionadas en formas unitarias de dosificación para la fácil administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosificación unitaria tal como se usa en la memoria descriptiva y reivindicaciones en la presente se refiere a
15 unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Los ejemplos de tales formas unitarias de dosificación son comprimidos (incluyendo comprimidos troquelados o
20 recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y sus múltiples segregados.

La dosificación exacta y frecuencia de administración depende del compuesto particular de fórmula (I) que se usa, la afección particular que está siendo
25 tratada, la gravedad de la afección que está siendo tratada, la edad, peso, sexo, alcance del trastorno y condición general del paciente particular así como

otra medicación que el individuo puede estar tomando, como bien se conoce por aquellos con experiencia en el arte. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede ser disminuida o aumentada dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la invención de la presente.

En base al modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá desde 0,05 a 99 % en peso, preferentemente desde 0,1 a 70 % en peso, más preferentemente desde 0,1 a 50 % en peso del ingrediente activo, y, desde 1 a 99,95 % en peso, preferentemente desde 30 a 99,9 % en peso, más preferentemente desde 50 a 99,9 % en peso de un portador aceptable farmacéuticamente, siendo todos los porcentajes en base al peso total de la composición.

La cantidad de compuesto de Fórmula (I) que se puede combinar con un material portador para producir una forma de dosificación única variará en base a la enfermedad tratada, la especie de mamífero, y el modo particular de administración. Sin embargo, como guía general, las dosis unitarias adecuadas para los compuestos de la presente invención pueden, por ejemplo, preferentemente contener entre 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg del compuesto activo. Una dosis unitaria de preferencia se encuentra entre 1 mg a aproximadamente 500 mg. Una dosis unitaria de mayor preferencia se encuentra entre 1 mg a aproximadamente 300mg. Una dosis unitaria aún de mayor preferencia se encuentra entre 1 mg a aproximadamente 100 mg. Tales dosis unitarias se pueden administrar más de una vez al día, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 ó 6 veces al día, pero preferentemente 1 ó 2 veces por día, de manera tal que la dosificación total para un adulto de 70 kg se encuentra en el rango de

0,001 a aproximadamente 15 mg por kg de peso del sujeto por administración. Una dosificación preferida es 0,01 a aproximadamente 1,5 mg por kg de peso del sujeto por administración, y tal tratamiento se puede extender por un número de semanas o meses, y en algunos casos, años. Se comprenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para un paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico utilizado; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del individuo individual que está siendo tratado; el tiempo y la vía de administración; el índice de excreción; otros fármacos que han sido previamente administrados; y la gravedad de la enfermedad particular que esta siendo sometida a tratamiento, como bien se entiende por aquellos con experiencia en el área.

Una dosificación típica puede ser un comprimido de 1 mg a aproximadamente 100 mg o 1 mg a aproximadamente 300 mg que se toma una vez al día, o, varias veces por día, o un comprimido o cápsula de liberación prolongada que se toma una vez al día y que contiene un contenido proporcionalmente más alto de ingrediente activo. El efecto de liberación prolongada se puede obtener por medio de materiales de cápsulas que disuelven en diferentes valores de pH, por medio de cápsulas que liberan lentamente mediante presión osmótica, o por medio de cualquier otro medio de liberación controlada.

Puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos rangos en algunos casos como resultará evidente por aquellos con experiencia en el arte. Además, se notará que el médico clínico o médico tratante sabrá cómo y cuándo iniciar, interrumpir, adaptar, o terminar el tratamiento en conjunto con la respuesta del paciente individual.

25

Los compuestos presentes se pueden usar para administración sistémica tal como administración oral, percutánea o parenteral; o administración tópica tal

como vía inhalación, un spray nasal, gotas oculares o a través de una crema, gel, shampoo o similar. Los compuestos son preferentemente administrados oralmente. La dosificación exacta y la frecuencia de administración depende de compuesto particular de acuerdo con la fórmula (I) que se usa, la afección particular que esta siendo tratada, la gravedad de la afección que está siendo tratada, la edad, peso, sexo, alcance del trastorno y condición física general del paciente particular así como también otra medicación que el individuo puede estar tomando, como bien se conoce por aquellos con experiencia en el arte. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede ser disminuida o aumentada en base a la respuesta del sujeto tratado y/o en base a la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la invención de la presente.

Los compuestos de acuerdo con fórmula (I) se pueden usar en combinación con otros agonistas del receptor nicotínico alfa 7 convencionales, tal como por ejemplo ácido 1,4-Diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxílico, 4-bromofenilo éster, monoclóridato (SSR180711A); (-)-espiro[1-azabicyclo[2.2.2]octano-3,5'-oxazolidina]-2'-ona; 3-[(2,4-dimetoxi)bencilideno]-anabaseína diclorhidrato (GTS-21); [N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo]-4-clorobenzamida Clorhidrato] PNU-282987; nicotina; vereniclina; MEM3454; AZD-0328 y MEM63908.

Los compuestos de acuerdo con fórmula (I) también se pueden usar en combinación con otros agonistas del receptor nicotínico $\alpha 7$ convencionales, tal como por ejemplo ácido 1,4-Diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxílico, 4-bromofenilo éster, monoclóridato (SSR180711A); (-)-espiro[1-azabicyclo[2.2.2]octano-3,5'-oxazolidina]-2'-ona; 3-[(2,4-

Dimetoxi)Bencilideno]-Anabaseína Diclorhidrato (GTS-21); [N-[(3R)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo]-4-clorobenzamida Clorhidrato] PNU-282987; nicotina; vereniclina; MEM3454; AZD-0328; MEM63908; (+)-N-(1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo)benzo[b]furan-2-carboxamida; A-582941; AR-
5 R17779; TC-1698; PHA-709829; tropisetron; WAY-317538; EVP-6124; y TC-5619.

Por lo tanto, la presente invención también se refiere a la combinación de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y a agonista del receptor nicotínico alfa 7. Dicha combinación se puede usar como un medicamento. La presente
10 invención también se refiere a un producto que comprende (a) un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), y (b) un agonista del receptor nicotínico alfa 7, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de enfermedades donde la modulación del receptor nicotínico alfa 7 es beneficiosa. Los diferentes fármacos se pueden combinar en una
15 única preparación junto con portadores aceptables farmacéuticamente.

PARTE EXPERIMENTAL

Se ilustran diversos métodos para preparar los compuestos de esta invención en los Ejemplos que siguen. A menos que se especifique lo
20 contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional.

En adelante o con anterioridad en la presente, "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida; "min" significa minutos; "MeOH" significa metanol; "EtOH" significa etanol; "Et₂O" significa dietil éter; "TFA" significa ácido trifluoroacético;
25 "iPrNH₂" significa isopropilamina; "NH₄OAc" significa acetato de amonio; "SFC" significa cromatografía de fluido supercrítico; "HBTU" significa O-(benzotriazol-1-ilo)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato; "DIPEA" significa

diisopropiletilamina; “DCM” significa diclorometano; “DIPE” significa diisopropiléter.

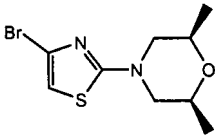
Se realizaron reacciones asistidas por microondas en un reactor de modo único: Reactor de microondas Initiator™ Sixty EXP (Biotage AB), o en un reactor multimodo: MicroSYNTH Labstation (Milestone, Inc.).

La configuración estereoquímica absoluta para algunos de los compuestos se determinó utilizando dicroísmo circular vibratorio (VCD, según sus siglas en inglés). Se puede encontrar una descripción acerca del uso VCD para la determinación de configuración absoluta en Dyatkin A.B. et. al, *Chirality*, 14:215–219 (2002).

Los ejemplos a continuación tienen la intención de ilustrar pero no limitar el alcance de la presente invención.

A. Preparación de los Intermediarios

4-(4-Bromo-tiazol-2-ilo)-cis-2,6-dimetil-morfolina (Intermediario 1)

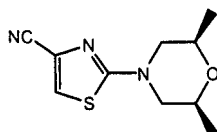


(Intermediario 1)

Un matraz de 1 L equipado con un agitador mecánico y un termómetro se cargó con 2,4-dibromotiazol (60 g, 0,247 mol) y DMF (480 mL). Después de la disolución, cis-2,6-dimetilmorfolina (33,65 mL, 0,272 mol) y DIPEA (61,23 mL, 0,37 mol) se agregaron bajo una corriente de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 70°C bajo nitrógeno y se agitó durante la noche. La mezcla de

reacción se enfrió a 10°C en un baño de hielo/agua. Luego se agregó agua (1 L) por goteo en un rango de temperatura de 10–20°C. Una reacción levemente exotérmica se observó, con formación de un precipitado de color blancuzco. Después del agregado, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. El precipitado luego se filtró y se lavó con agua (50 ml). El sólido recogido se secó en un horno de vacío a 50°C, proporcionando 52,8g (77 %) del Intermediario 1 como un sólido de color blancuzco.

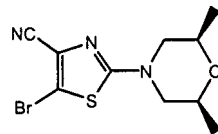
2-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-ilo)-tiazol-4-carbonitrilo (Intermediario 2)



(Intermediario 2)

Una mezcla del Intermediario 1 (52,8 g, 190,49 mmol), trifenilfosfina (4,99 g, 19,05 mmol), cianuro de zinc (22,37 g, 190,49 mmol) y acetonitrilo seco (360 mL) se introdujo en un tubo a presión y luego se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. Se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (11 g, 9,52 mmol) y la mezcla se desgasificó adicionalmente durante 5 min. El tubo se selló y la mezcla de reacción se agitó a 140 °C durante 3 h. La suspensión se evaporó y se llevó hacia arriba en agua/DCM. La capa orgánica combinada se separó, filtró sobre un tapón de tierra de diatomeas, se secó sobre MgSO₄, filtró, y evaporó. El residuo se purificó sobre una columna de 800g EasyVarioPrep (Merck) (eluyente: DCM). Las fracciones deseadas se concentraron al vacío y secaron en un horno al vacío a 50°C durante la noche, proporcionando 25,6 g (60 %) del Intermediario 2 como un sólido de color amarillo.

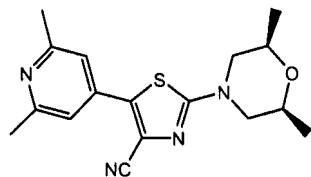
5-Bromo-2-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-ilo)-tiazol-4-carbonitrilo (Intermediario 3)



(Intermediario 3)

Un matraz cargado con Intermediario 2 (25,61 g, 114,69 mmol) y DMF (250 mL) se enfrió en un baño de hielo/agua. *N*-bromosuccinimida (24,49 g, 137,63 mmol) se agregó en porciones (reacción levemente exotérmica). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Luego se agregó agua (400 mL) por goteo llevando a un precipitado de color amarillo, seguido de hidróxido de sodio 1 M (115 mL). El precipitado se filtró, lavó con agua (50 mL) y DIPE (10 mL). Este sólido fue recristalizado a partir de acetonitrilo. La filtración y el secado durante la noche en un horno al vacío a 50°C proporcionó 25,5 g (73 %) del Intermediario 3 como un sólido de color amarillo.

2-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-ilo)-5-(2,6-dimetil-piridin-4-ilo)-tiazol-4-carbonitrilo (Intermediario 4)



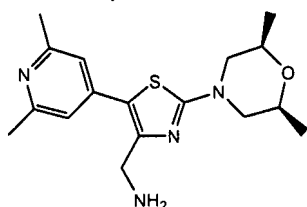
(Intermediario 4)

Una mezcla del Intermediario 3 (20 g, 66,18 mmol), ácido 2,6-dimetilpiridina-4-borónico, pinacol éster ([325142-95-8], 20 g, 85,79 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (4,59 g, 3,97 mmol), 1,4-dioxano (120 mL), carbonato de sodio (21,04 g, 198,55 mmol) en etanol/agua 1/1 (120 mL) se agitó y calentó bajo una atmósfera de nitrógeno a 130 °C durante 6 h. El solvente se evaporó. El residuo se llevó hacia arriba en DCM y se lavó dos veces con agua. La capa orgánica se separó, secó con MgSO₄ y evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice

(gradiente de elución desde 100% DCM a 98/2 DCM/MeOH). Las fracciones deseadas fueron recogidas y evaporaron. El residuo resultante se recrystalizó a partir de DIPE/CH₃CN, proporcionando 18,5 g (85 %) del Intermediario 4, después de secar durante la noche al vacío a 50 °C.

5

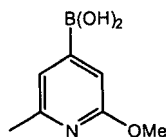
[2-(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-ilo)-5-(2,6-dimetil-piridin-4-ilo)-tiazol-4-ilo]-metilamina (Intermediario 5)



(Intermediario 5)

- 10 Intermediario 4 (18,5 g, 56,33 mmol) se agregó a una suspensión de Níquel Raney (2 g) en una solución 7 N amoníaco en MeOH (250 mL). La mezcla de reacción se agitó a 14 °C bajo atmósfera de hidrógeno hasta que se absorbieron 2 equivalentes de hidrógeno. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre tierra de diatomeas. El solvente se evaporó, proporcionando
- 15 Intermediario 5 cuantitativamente. El Intermediario 5 se usó sin purificación adicional.

Ácido 2-Metoxi-6-metil-piridina-4-borónico (Intermediario 6)



(Intermediario 6)

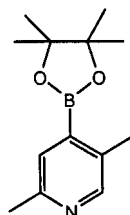
20

Una mezcla de 2-metoxi-6-metil piridina (4,9 g, 39,79 mmol), bis(pinacolato)diboro ([73183-34-3], 10,1 g, 39,79 mmol) y 4,4-di-ter-butil-2,2-dipiridil ([72914-19-3], 64 mg, 0,24 mmol) en octano seco (75 mL) se agitó a temperatura ambiente mientras el nitrógeno estaba burbujeando a través de

la mezcla durante 15 min. Bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio(I) dicloruro ([12112-67-3], 80 mg, 0,12 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se llevó hasta reflujo y se sometió a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió, diluyó con DCM (100 mL) y se transfirió a un vaso equipado con un agitador magnético. Se agregó agua (125 mL) en porciones mientras se encontraba en agitación (evolución gaseosa) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 min. La capa orgánica se separó y la capa de agua se extrajo 3 veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice con un gradiente de elución desde 100% DCM a 95/5 DCM/MeOH, proporcionando el correspondiente éster de boronato ([1083168-87-9]). Después de reposar unas pocas semanas a temperatura ambiente, este éster se convirtió completamente en Intermediario 6 (3,5 g, 52 %) que se utilizó sin purificación adicional.

15

Ácido 2,5-Dimetilpiridina-4-borónico, pinacol éster (Intermediario 7)



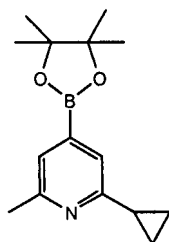
(Intermediario 7)

Una mezcla de 2,5-lutidina (5 g, 46,66 mmol), bis(pinacolato)diboro ([73183-34-3], 11,85 g, 46,66 mmol) y 4,4-di-ter-butil-2,2-dipiridil ([72914-19-3], 50 mg, 0,19 mmol) en octano seco (50 mL) se agitó a temperatura ambiente mientras que el nitrógeno burbujeaba a través de la mezcla durante 10 min. Bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio(I) dicloruro ([12112-67-3], 63 mg, 0,09 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se llevó a reflujo y se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, diluyó con DCM (600 mL) y se

25

transfirió a un vaso equipado con un agitador magnético. Se agregó agua helada (400 mL) cuidadosamente mientras se encontraba en agitación (evolución gaseosa) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 min. La mezcla se filtró sobre tierra de diatomeas. La capa orgánica se separó y la capa de agua se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, secaron sobre MgSO_4 , filtraron y concentraron, proporcionando 2,1 g (17 %) del Intermediario 7 que se usó sin purificación adicional.

10 **Ácido 2-Ciclopropil-6-metilpiridina-4-borónico, pinacol éster (Intermediario 8)**

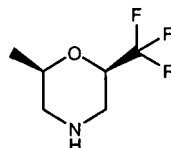


(Intermediario 8)

Una mezcla de 2-ciclopropil-6-metil piridina ([41765-00-8], 1,1 g, 8,26 mmol), bis(pinacolato)diboro ([73183-34-3], 2,09 g, 8,26 mmol) y 4,4-di-ter-butil-2,2-dipiridil ([72914-19-3], 9 mg, 0,03 mmol) en octano seco (20 mL) se agitó a temperatura ambiente mientras que el nitrógeno se encontraba burbujeando a través de la mezcla durante 15 min. Bis(1,5-ciclooctadieno)diiridio(I) dicloruro ([12112-67-3], 11 mg, 0,02 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se llevó hasta reflujo y se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, diluyó con DCM (50 mL) y se transfirió a un vaso equipado con un agitador magnético. Agua (50 mL) se agregó en porciones mientras se encontraba en agitación (evolución gaseosa) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 min. La capa orgánica se separó y la capa de agua se extrajo 3 veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron

sobre MgSO_4 , filtraron y concentraron, proporcionando Intermediario 8 (2,01 g, 91 %) que se usó sin purificación adicional.

Cis-2-trifluorometil-6-metilmorfolina (Intermediario 29)

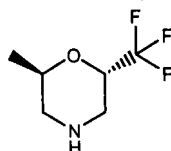


5

(Intermediario 29)

N-bencil-cis-2-trifluorometil-6-metilmorfolina [679839-97-5] (6,2 g, 23,91 mmol) se agregó a una suspensión de Pd/C 10 % (1 g) en metanol (150 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno hasta que se absorbió 1 equivalente de hidrógeno. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre tierra de diatomeas. El solvente se evaporó, proporcionando 3,1 g (77 %) del Intermediario 29 como un aceite que se usó sin purificación adicional.

15 **Trans-2-trifluorometil-6-metilmorfolina (Intermediario 30)**



(Intermediario 30)

N-bencil-trans-2-trifluorometil-6-metilmorfolina [1223452-62-7] (7,5 g, 28,93 mmol) se agregó a una suspensión de Pd/C 10 % (1 g) en metanol (150 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno hasta que se absorbió 1 equivalente de hidrógeno. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre tierra de diatomeas. El solvente se evaporó, proporcionando 3,3 g (67 %) del Intermediario 30 como un aceite que se usó sin purificación adicional.

25

Tabla 1

Los siguientes intermediarios se prepararon de acuerdo con los procedimientos usados para Intermediario 5 (comenzando con Intermediario 3, vía Intermediario 4):

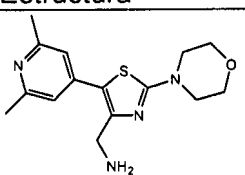
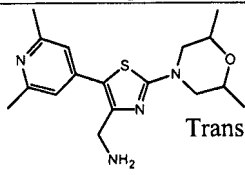
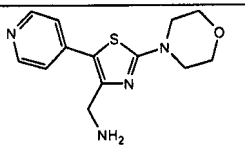
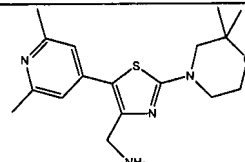
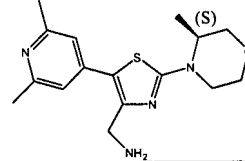
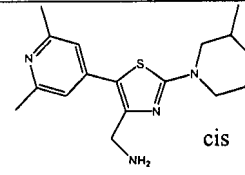
5

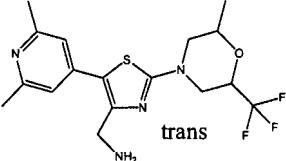
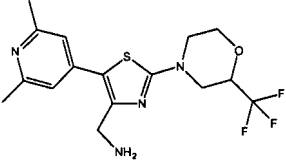
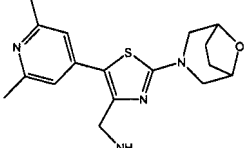
Intermediario	Estructura	Comenzando con
9		Intermediario 3 y ácido 2-picolina-5-borónico hidrato ([1072952-30-7])
10		Intermediario 3 e Intermediario 6
11		Intermediario 3 y ácido 2-metilpiridina-4-borónico, pinacol éster ([660867-80-1])
12		Intermediario 3 y ácido piridina-4-borónico ([1692-15-5])
13		Intermediario 3 e Intermediario 7
14		Intermediario 3 e Intermediario 8
22		Intermediario 3 y ácido 2-trifluorometilpiridina-4-borónico [1093407-58-9]

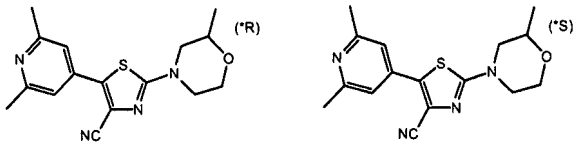
Tabla 2

Los siguientes intermediarios fueron preparados de acuerdo con los procedimientos utilizados para Intermediario 5 (comenzando con 2,4-dibromotiazol, vía Intermediarios 1, 2, 3, y 4):

5

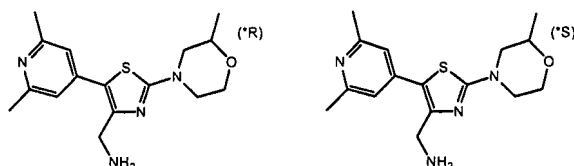
Intermediario	Estructura	Comenzando con
15		2,4-dibromotiazol y morfolina
16	 Trans	2,4-dibromotiazol y cis/trans 2,6-dimetilmorfolina, separando el isómero trans del cis en el primer paso mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: heptanos/DCM 50/50 a 0/100)
17		2,4-dibromotiazol y morfolina, y usando ácido piridina-4-borónico ([1692-15-5]) en lugar de ácido 2,6-dimetilpiridina-4-borónico, pinacol éster
23		2,4-dibromotiazol y 2,2-dimetilmorfolina
24	 (S)	2,4-dibromotiazol y 3-(S)-metilmorfolina
25	 cis	2,4-dibromotiazol e Intermediario 29

Intermediario	Estructura	Comenzando con
26	 trans	2,4-dibromotiazol e Intermediario 30
27		2,4-dibromotiazol y 2-trifluorometilmorfolina
28		2,4-dibromotiazol y 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano clorhidrato



(Intermediarios 18 (*R) y 19 (*S))

- 5 Intermediarios 18 (*R) y 19 (*S) fueron preparados de acuerdo con el procedimiento que se usó para Intermediario 4, comenzando con 2-metilmorfolina en lugar de 2,6-dimetilmorfolina. Los dos enantiómeros se separaron mediante cromatografía de fluido supercrítico preparativa (SFC) sobre una columna Chiralpak Diacel AD 30x250 mm, usando 81% CO₂, 19%
- 10 MeOH con 0,2% *i*PrNH₂ como fase móvil.



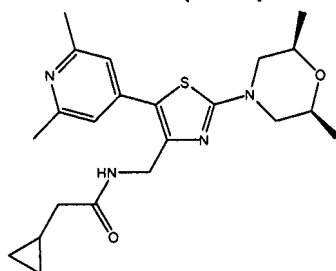
(Intermediarios 20 (*R) y 21 (*S))

Intermediarios 20 (*R) y 21 (*S) fueron preparados de acuerdo con el
 5 procedimiento que se usó para Intermediario 5, comenzando con Intermediarios
 18 y 19, respectivamente.

B. Preparación de los compuestos Finales

B1) Ejemplo 1

10 ***N*-[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida (Compuesto 1)**



(Compuesto 1)

Una mezcla de ácido ciclopropilacético (5 g, 49,94 mmol), HBTU (19,16 g,
 15 50,53 mmol) y DIPEA (15,31 mL, 92,64 mmol) en 250 ml diclorometano se agitó
 durante 15min a temperatura ambiente. Intermediario 5 (14 g, 42,11 mmol) en
 80 ml diclorometano se agregó por goteo y la agitación continuó durante 2
 horas a temperatura ambiente.

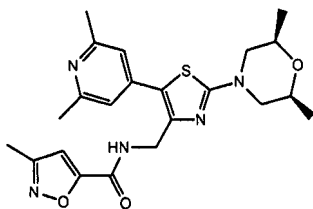
La mezcla de reacción se trató con 1N NaOH y la capa orgánica se lavó tres
 20 veces con agua. La capa orgánica se separó, secó con MgSO₄ y concentró
 bajo presión reducida.

El residuo se purificó sobre una columna de sílice con un gradiente de elución
 desde 100% DCM a 98/2 DCM/MeOH. Las fracciones puras correspondientes

se recogieron y evaporaron. El producto se trató con Et₂O, filtró y secó al vacío, proporcionando 11,8 g (68 %) del Compuesto 1.

B2) Ejemplo 2

- 5 ***N*-[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-5-isoxazolcarboxamida (Compuesto 4)**

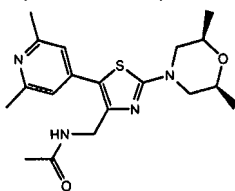


(Compuesto 4)

- DIPEA (0,16 mL, 0,97 mmol) se agregó a una solución de Intermediario 5 (150
10 mg, 0,45 mmol) en DCM (6 mL). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C
bajo atmósfera de nitrógeno. Cloruro de 3-Metilisoxazol-5-carbonilo (79 mg,
0,54 mmol) luego se agregó por goteo y la agitación continuó durante 1 h a
temperatura ambiente. La reacción se lavó con bicarbonato de sodio y luego
dos veces con agua. La capa orgánica se secó sobre un tapón de sulfato de
15 magnesio y evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (RP
Shandon Hyperprep C18 BDS – 8µm, 250g, 5cm; fase móvil (0,25% NH₄HCO₃
solución en agua, CH₃CN)), proporcionando 127 mg (64 %) de Compuesto 4.

B3) Ejemplo 3

- 20 ***N*-[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-acetamida (Compuesto 60)**



(Compuesto 60)

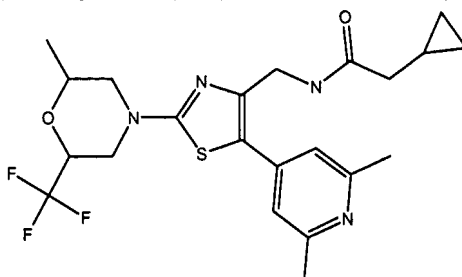
Una mezcla de Intermediario 5 (150 mg, 0,45 mmol) y trietilamina (0,063 mL, 0,54 mmol) se agitó en diclorometano (6 mL) a temperatura ambiente. Ácido acético anhidro (0,051 mL, 0,54 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con una solución de carbonato de potasio. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , filtró, y evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (RP Shandon Hyperprep C18 BDS – 8 μm , 250g, 5cm; fase móvil (0,25% NH_4HCO_3 solución en agua, MeOH + CH_3CN)), proporcionando 100 mg (59 %) de Compuesto 60.

10

B4) Ejemplo 4

N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(2R,6R)-2-metil-6-(trifluorometil)-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida (Compuesto 203) y *N*-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(2S,6S)-2-metil-6-(trifluorometil)-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida (Compuesto 204)

15



(Compuesto 203 (2R, 6R) y Compuesto 204 (2S, 6S))

Compuesto 202 (obtenido mediante un procedimiento análogo como se describió en B1) se purificó en sus enantiómeros mediante SFC preparativa (sobre Chiralpak® Daicel AD 30 x 250 mm, acoplado con AD 20 x 250 mm; fase móvil: CO_2 , EtOH con 0,2 % $i\text{PrNH}_2$). Las dos fracciones de producto se recogieron y el solvente se evaporó en ambos casos. Los residuos se disolvieron en MeOH y el solvente se evaporó nuevamente en ambos casos. Compuesto 203 fue puro después de estos pasos, Compuesto 204 aún

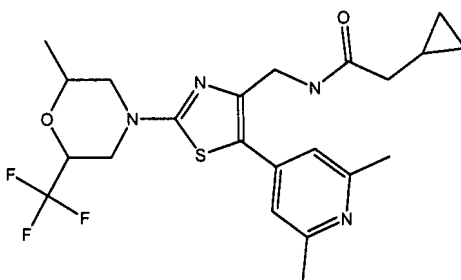
20

contenía una cantidad del otro isómero, por lo tanto el compuesto se purificó nuevamente siguiendo el mismo método, para obtener Compuesto 204 puro.

B5) Ejemplo 5

5 *N*-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[2-metil-6-(trifluorometil)-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida (enantiómero trans A)
(Compuesto 206)

N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[2-metil-6-(trifluorometil)-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida (enantiómero trans B)
10 (Compuesto 133)



(Compuesto 206 (trans A) y Compuesto 133 (trans B))

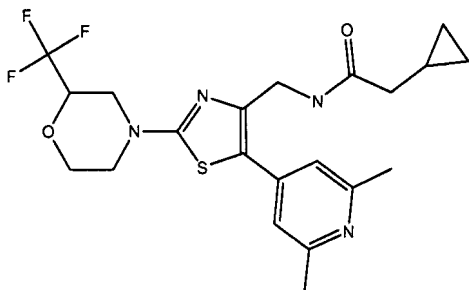
Compuesto 205 (obtenido mediante un procedimiento análogo como se describió en B1) se purificó en sus enantiómeros mediante SFC preparativa
15 (sobre Chiralpak® Daicel AD 30 x 250 mm, acoplado con AD 20 x 250 mm; fase móvil: CO₂, MeOH con 0,2 % iPrNH₂). Las dos fracciones de producto se recogieron y el solvente se evaporó en ambos casos. Los residuos se disolvieron en MeOH y el solvente se evaporó nuevamente en ambos casos, proporcionando Compuesto 206 y Compuesto 133.

20

B6) Ejemplo 6

N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(2R)-2-(trifluorometil)-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida (Compuesto 191)

N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(2*S*)-2-(trifluorometil)-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida (Compuesto 192)



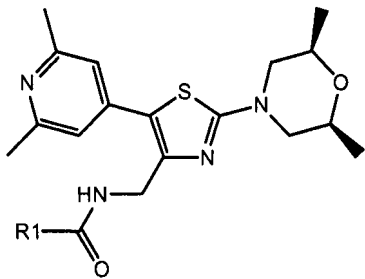
(Compuesto 191 (2*R*) y Compuesto 192 (2*S*))

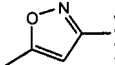
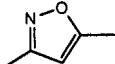
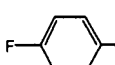
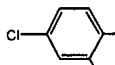
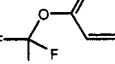
5 Compuesto 190 (obtenido mediante un procedimiento análogo como se describió en B1) se purificó en sus enantiómeros mediante SFC preparativa (sobre Chiralpak® Daicel AD 20 x 250 mm; fase móvil: CO₂, MeOH con 0,2 % iPrNH₂). Las dos fracciones de producto se recogieron y el solvente se evaporó en ambos casos. Los residuos se disolvieron en MeOH y el solvente se evaporó

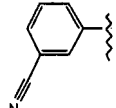
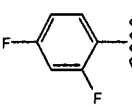
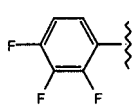
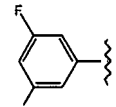
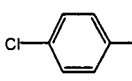
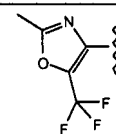
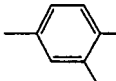
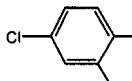
10 nuevamente en ambos casos, proporcionando Compuesto 191 (polvo de color blanco). Compuesto 192 aún no era puro y se purificó nuevamente mediante SFC preparativa (sobre Chiralpak® Daicel AD 20 x 250 mm; fase móvil: CO₂, MeOH con 0,2 % iPrNH₂). Las fracciones deseadas se recogieron y el solvente se evaporó. El residuo se disolvió en MeOH y evaporó nuevamente,

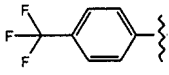
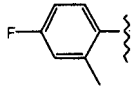
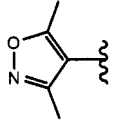
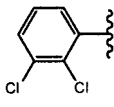
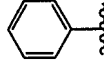
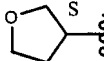
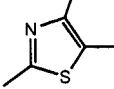
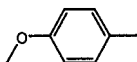
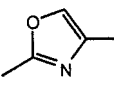
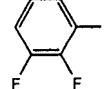
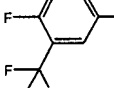
15 proporcionando Compuesto 192 (polvo de color blanco).

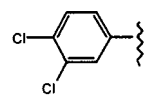
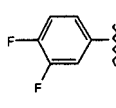
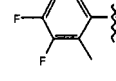
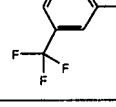
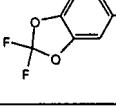
Tabla 3: Compuestos finales

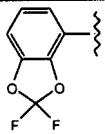
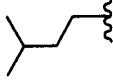
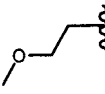
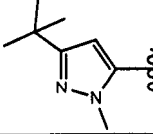
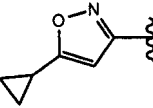


Co. No.	Nombre químico	R1	Exp. No.
1	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida		B1
2	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclobutanocarboxamida		B2
3	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida		B1
4	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-5-isoxazolcarboxamida		B2
5	2-cloro- <i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-benzamida		B2
6	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2-fluoro-benzamida		B2
7	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-fluoro-benzamida		B2
8	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-4-fluoro-benzamida		B2
9	3-cloro- <i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-benzamida		B2
10	2,4-dicloro- <i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-benzamida		B2
11	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-4-(trifluorometoxi)-benzamida		B2

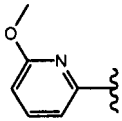
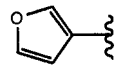
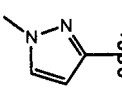
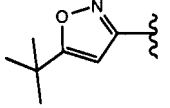
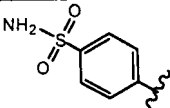
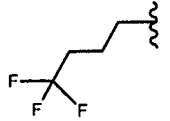
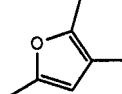
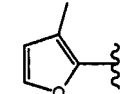
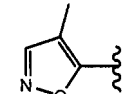
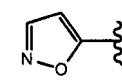
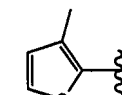
Co. No.	Nombre químico	R1	Exp. No.
12	3-ciano- <i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-benzamida		B2
13	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2,4-difluoro-benzamida		B2
14	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2,3,4-trifluoro-benzamida		B2
15	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3,5-difluoro-benzamida		B2
16	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclopentanocarboxamida		B2
17	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2-metil-3-piridinacarboxamida		B1
18	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolcarboxamida		B1
19	4-cloro- <i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-benzamida		B2
20	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2-metil-5-(trifluorometil)-4-oxazolcarboxamida		B1
21	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2,4-dimetil-benzamida		B1
22	4-cloro- <i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2-metil-benzamida		B1

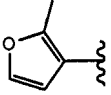
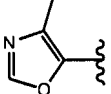
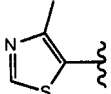
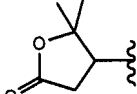
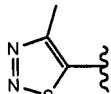
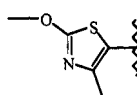
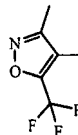
Co. No.	Nombre químico	R1	Exp. No.
23	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-4-(trifluorometil)-benzamida		B1
24	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-4-fluoro-2-metil-benzamida		B1
25	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3,5-dimetil-4-isoxazolcarboxamida		B1
26	2,3-dicloro- <i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-benzamida		B1
27	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-benzamida		B1
28	(3 <i>S</i>)- <i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]tetrahidro-3-furancarboxamida		B1
29	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2,4-dimetil-5-tiazolcarboxamida		B1
30	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-4-metoxi-benzamida		B2
31	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2-metil-4-oxazolcarboxamida		B1
32	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2,3-difluoro-benzamida		B1
33	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-4-fluoro-3-(trifluorometil)-benzamida		B1

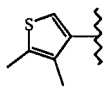
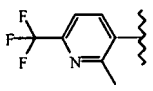
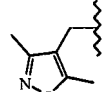
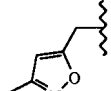
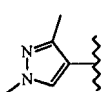
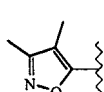
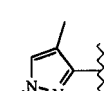
Co. No.	Nombre químico	R1	Exp. No.
34	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-1-metil-ciclopropanocarboxamida		B1
35	3,4-dicloro- <i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-benzamida		B2
36	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3,4-difluoro-benzamida		B2
37	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2-metoxi-acetamida		B2
38	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3,4-difluoro-2-metil-benzamida		B1
39	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-propanamida		B2
40	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2-metil-propanamida		B2
41	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-butanamida		B2
42	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-butanamida		B2
43	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2,2,3,3-tetrametil-ciclopropanocarboxamida		B1
44	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-(trifluorometil)-benzamida		B1
45	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-carboxamida		B1

Co. No.	Nombre químico	R1	Exp. No.
46	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-carboxamida		B1
47	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2,2-dimetilpropanamida		B3
48	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclopropanocarboxamida		B1
49	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclobutanoacetamida		B1
50	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclopropanopropanamida		B1
51	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-4-metilpentanamida		B1
52	(2 <i>S</i>)- <i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-1-metil-2-pirrolidinacarboxamida	 enantiómero S	B1
53	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metoxipropanamida		B1
54	3-(1,1-dimetiletil)- <i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida		B2
60	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-acetamida	-CH ₃	B3
127	5-ciclopropil- <i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-isoxazolcarboxamida		B1

Co. No.	Nombre químico	R1	Exp. No.
128	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-4,4,4-trifluoro-butanamida,		B1
129	1-(1,1-dimetiletil)- <i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida		B2
130	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-1,2-benzisoxazol-3-carboxamida		B1
131	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-1,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida		B2
132	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-4-oxazolcarboxamida		B1
134	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2,5-dimetil-4-oxazolcarboxamida		B1
135	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-5-(1-metiletil)-3-isoxazolcarboxamida		B1
136	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-5-carboxamida		B2
137	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2-piridinacarboxamida		B1
138	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2-pirazinacarboxamida		B2
139	1-(1,1-dimetiletil)- <i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida		B2

Co. No.	Nombre químico	R1	Exp. No.
140	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-6-metoxi-2-piridinacarboxamida		B1
141	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-furancarboxamida		B2
142	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida		B1
143	5-(1,1-dimetiletil)- <i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-isoxazolcarboxamida		B1
144	4-(aminosulfonilo)- <i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-benzamida		B1
145	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-5,5,5-trifluoro-pentanamida		B1
146	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2,5-dimetil-3-furancarboxamida		B2
147	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-2-furancarboxamida		B1
148	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-4-metil-5-isoxazolcarboxamida		B1
149	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-5-isoxazolcarboxamida		B1
150	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-2-tiofenocarboxamida		B1

Co. No.	Nombre químico	R1	Exp. No.
151	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2-metil-3-furancarboxamida		B1
152	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-4-metil-5-oxazolcarboxamida		B1
153	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-4-metil-5-tiazolcarboxamida		B1
154	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]tetrahidro-2,2-dimetil-5-oxo-3-furancarboxamida		B1
155	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida		B2
158	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2-metoxi-4-metil-5-tiazolcarboxamida		B1
159	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2,4-dimetil-5-oxazolcarboxamida		B1
160	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-1,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida		B1
161	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-5-metil-4-oxazolcarboxamida		B1
162	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2,5-dimetil-3-tiofenocarboxamida		B1
163	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-5-(trifluorometil)-4-isoxazolcarboxamida		B1

Co. No.	Nombre químico	R1	Exp. No.
164	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-4,5-dimetil-3-tiofenocarboxamida		B1
165	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2-metil-6-(trifluorometil)- 3-piridinacarboxamida,		B1
166	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3,5-dimetil-4-isoxazolacetamida,		B1
167	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-5-isoxazolacetamida,		B1
168	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3,3,3-trifluoro- propanamida		B1
169	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-1,3-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-carboxamida		B1
170	2-ciano- <i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-acetamida		B1
171	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3,4-dimetil-5-isoxazolcarboxamida		B1
172	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-1,4-dimetil-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxamida		B1
173	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3,5-dimetil-2-furancarboxamida		B1
174	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-4-metil-3-isoxazolcarboxamida		B1

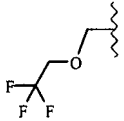
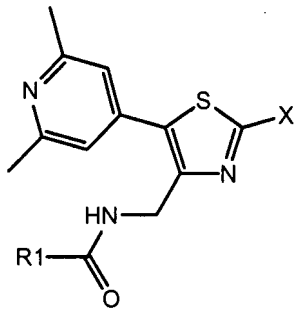
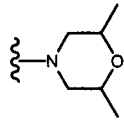
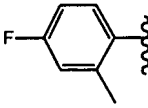
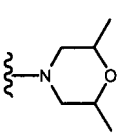
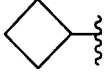
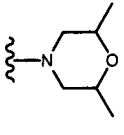
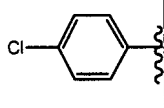
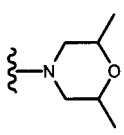
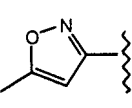
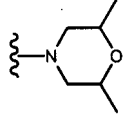
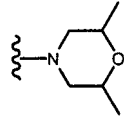
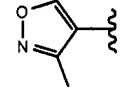
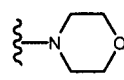
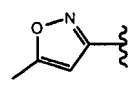
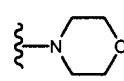
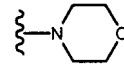
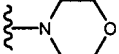
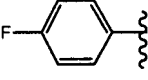
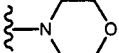
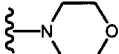
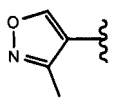
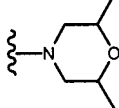
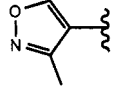
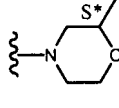
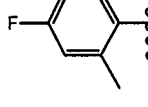
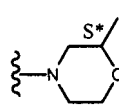
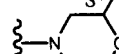
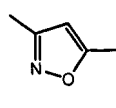
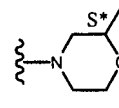
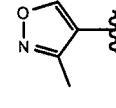
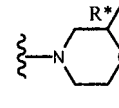
Co. No.	Nombre químico	R1	Exp. No.
175	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)- acetamida		B1
176	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-1-hidroxi-ciclopropanocarboxamida		B1
177	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2,2,2-trifluoro- acetamida		B3
178	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-5-metil-4-tiazolcarboxamida		B1
179	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-α-metil-ciclopropanoacetamida		B1
180	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-isoxazolcarboxamida		B1

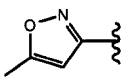
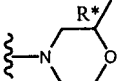
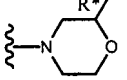
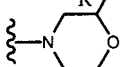
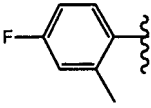
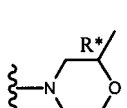
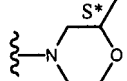
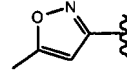
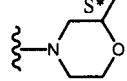
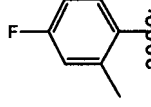
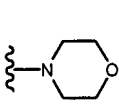
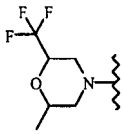
Tabla 4: Compuestos finales (S* significa S o R; R* significa R o S)

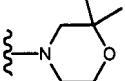
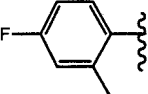
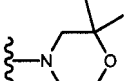
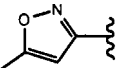
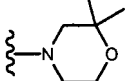
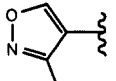
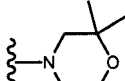
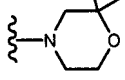
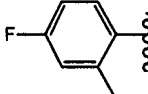
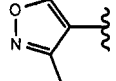
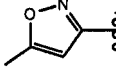


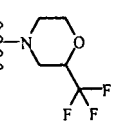
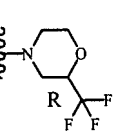
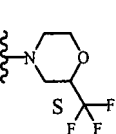
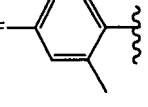
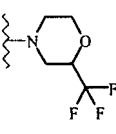
Co. No.	Nombre químico	R1	X	Exp. No.
55	<i>N</i> -[[2-[2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida (mezcla racémica trans)			B1, de Int. No. 16

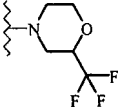
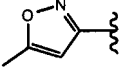
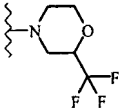
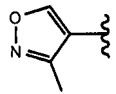
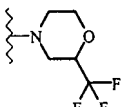
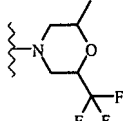
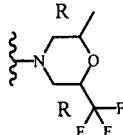
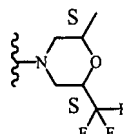
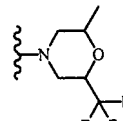
Co. No.	Nombre químico	R1	X	Exp. No.
56	N-[[2-[2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-4-fluoro-2-metil-benzamida (mezcla racémica trans)			B1, de Int. No. 16
57	N-[[2-[2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclobutanocarboxamida (mezcla racémica trans)			B2, de Int. No. 16
58	4-cloro-N-[[2-[2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-benzamida (mezcla racémica trans)			B2, de Int. No. 16
59	N-[[2-[2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida (mezcla racémica trans)			B1, de Int. No. 16
61	N-[[2-[2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-butanamida (mezcla racémica trans)			B2, de Int. No. 16
62	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-(4-morfolinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolcarboxamida			B1, de Int. No. 15
63	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-(4-morfolinil)-4-tiazolil]metil]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida			B1, de Int. No. 15
64	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-(4-morfolinil)-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida			B1, de Int. No. 15

Co. No.	Nombre químico	R1	X	Exp. No.
65	<i>N</i> -[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-(4-morfolinil)-4-tiazolil]metil]-ciclobutanocarboxamida			B2, de Int. No. 15
66	<i>N</i> -[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-(4-morfolinil)-4-tiazolil]metil]-4-fluoro-benzamida			B2, de Int. No. 15
67	<i>N</i> -[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-(4-morfolinil)-4-tiazolil]metil]-butanamida			B2, de Int. No. 15
68	<i>N</i> -[[2-[2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolcarboxamida (mezcla racémica trans)			B1, de Int. No. 16
69	<i>N</i> -[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(2S*)-2-metil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolcarboxamida			B1, de Int. No. 21
70	<i>N</i> -[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(2S*)-2-metil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-4-fluoro-2-metil-benzamida			B1, de Int. No. 21
71	<i>N</i> -[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(2S*)-2-metil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-2-metil-propanamida			B2, de Int. No. 21
72	<i>N</i> -[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(2S*)-2-metil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-3-metil-5-isoxazolcarboxamida			B2, de Int. No. 21
73	<i>N</i> -[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(2R*)-2-metil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolcarboxamida			B1, de Intermedio diario 20

Co. No.	Nombre químico	R1	X	Exp. No.
74	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(2R*)-2-metil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida,			B1, de Int. No. 20
75	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(2R*)-2-metil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida			B1, de Int. No. 20
76	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(2R*)-2-metil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-2-metil-propanamida			B2, de Int. No. 20
77	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(2R*)-2-metil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-4-fluoro-2-metil-benzamida			B1, de Int. No. 20
78	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(2S*)-2-metil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida			B1, de Int. No. 21
79	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(2S*)-2-metil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida			B1, de Int. No. 21
80	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-(4-morfolinil)-4-tiazolil]metil]-4-fluoro-2-metil-benzamida			B1, de Int. No. 15
133	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[2-metil-6-(trifluorometil)-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida (enantiómero B trans)			B5, Separación quiral de co. No 205

Co. No.	Nombre químico	R1	X	Exp. No.
156	N-[[2-(2,2-dimetil-4-morfolinil)-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida			B1, de Int. No. 23
157	N-[[2-(2,2-dimetil-4-morfolinil)-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-4-fluoro-2-metil-benzamida			B1, de Int. No. 23
181	N-[[2-(2,2-dimetil-4-morfolinil)-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida			B2, de Int. No. 23
182	N-[[2-(2,2-dimetil-4-morfolinil)-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolcarboxamida .HCl			B1, de Int. No. 23
183	N-[[2-(2,2-dimetil-4-morfolinil)-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2-metil-propanamida			B2, de Int. No. 23
184	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-4-fluoro-2-metil-benzamida			B1, de Int. No. 24
185	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolcarboxamida			B1, de Int. No. 24
186	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida			B2, de Int. No. 24

Co. No.	Nombre químico	R1	X	Exp. No.
187	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida			B1, de Int. No 24
188	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-2-metil-propanamida			B2, de Int. No 24
189	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(3S)-3-metil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-3-metil- butanamida			B2, de Int. No 24
190	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[2-(trifluorometil)-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida			B1, de Int. No 27
191	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(2R)-2-(trifluorometil)-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida			B6, Separación quiral de co. No
192	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(2S)-2-(trifluorometil)-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida			B6, Separación quiral de co. No 190
193	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[2-(trifluorometil)-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-4-fluoro-2-metil-benzamida			B1, de Int. No 27

Co. No.	Nombre químico	R1	X	Exp. No.
194	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[2-(trifluorometil)-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-2-metil-propanamida			B2, de Int. No 27
195	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[2-(trifluorometil)-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida			B2, de Int. No 27
196	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[2-(trifluorometil)-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolcarboxamida			B1, de Int. No 27
202	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[2-metil-6-(trifluorometil)-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida (mezcla racémica cis)			B1, de Int. No 25
203	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(2R,6R)-2-metil-6-(trifluorometil)-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida			B4, Separación quiral de co. No 202
204	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[(2S,6S)-2-metil-6-(trifluorometil)-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida			B4, Separación quiral de co. No 202
205	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[2-metil-6-(trifluorometil)-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida (mezcla racémica trans)			B1, de Int. No 26

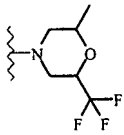
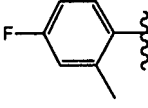
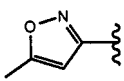
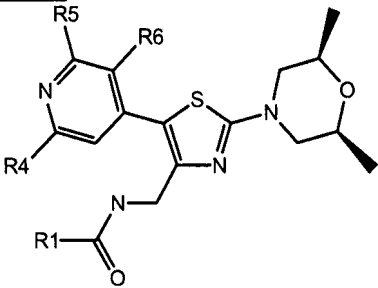
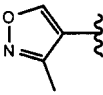
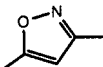
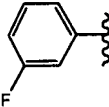
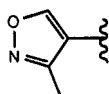
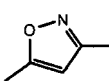
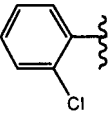
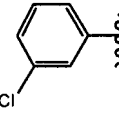
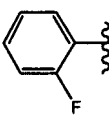
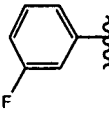
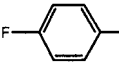
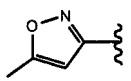
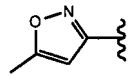
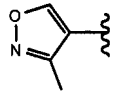
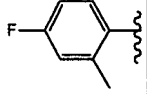
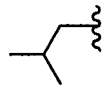
Co. No.	Nombre químico	R1	X	Exp. No.
206	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-[2-metil-6-(trifluorometil)-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida (enantiómero A trans)			B5, Separación quiral de co. No 205
207	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo)-4-tiazolil]metil]-2-metilpropanamida			B2, de Int. No 28
208	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo)-4-tiazolil]metil]-4-fluoro-2-metil-benzamida			B1, de Int. No 28
209	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo)-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida			B1, de Int. No 28
210	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo)-4-tiazolil]metil]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida			B2, de Int. No 28
211	N-[[5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-2-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilo)-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolcarboxamida			B1, de Int. No 28

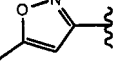
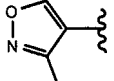
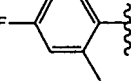
Tabla 5: Compuestos finales



Co. No.	Nombre químico	R1	R4	R5	R6	Exp. No.
81	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2-metoxi-6-metil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolcarboxamida		CH ₃	OCH ₃	H	B1, de Int. No. 10
82	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2-metoxi-6-metil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida		CH ₃	OCH ₃	H	B1, de Int. No. 10
83	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2-metoxi-6-metil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida		CH ₃	OCH ₃	H	B1, de Int. No. 10
84	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2-metoxi-6-metil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclobutanocarboxamida		CH ₃	OCH ₃	H	B2, de Int. No. 10
85	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2-metoxi-6-metil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-fluoro-benzamida		CH ₃	OCH ₃	H	B2, de Int. No. 10
86	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2-metil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolcarboxamida		CH ₃	H	H	B1, de Int. No. 11
87	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2-metil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida		CH ₃	H	H	B1, de Int. No. 11

Co. No.	Nombre químico	R1	R4	R5	R6	Exp. No.
88	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2-metil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida		CH ₃	H	H	B1, de Int. No. 11
89	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2-metil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclobutanocarboxamida		CH ₃	H	H	B2, de Int. No. 11
90	2-cloro- <i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2-metil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-benzamida,		CH ₃	H	H	B2, de Int. No. 11
91	3-cloro- <i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2-metil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-benzamida		CH ₃	H	H	B2, de Int. No. 11
92	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2-metil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2-fluoro-benzamida		CH ₃	H	H	B2, de Int. No. 11
93	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2-metil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-fluoro-benzamida		CH ₃	H	H	B2, de Int. No. 11
94	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2-metil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-4-fluoro-benzamida		CH ₃	H	H	B2, de Int. No. 11
95	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,5-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclobutanocarboxamida		CH ₃	H	CH ₃	B2, de Int. No. 13

Co. No.	Nombre químico	R1	R4	R5	R6	Exp. No.
96	N-[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,5-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclopentanocarboxamida		CH ₃	H	CH ₃	B2, de Int. No. 13
97	N-[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,5-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida		CH ₃	H	CH ₃	B1, de Int. No. 13
98	N-[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,5-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida		CH ₃	H	CH ₃	B1, de Int. No. 13
99	N-[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida		H	H	H	B1, de Int. No. 12
100	N-[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida		H	H	H	B1, de Int. No. 12
101	N-[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolcarboxamida		H	H	H	B1, de Int. No. 12
102	N-[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-4-fluoro-2-metil-benzamida		H	H	H	B1, de Int. No. 12
103	N-[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-butanamida		H	H	H	B2, de Int. No. 12

Co. No.	Nombre químico	R1	R4	R5	R6	Exp. No.
104	N-[[5-(2-ciclopropil-6-metil-4-piridinil)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida			CH ₃	H	B1, de Int. No. 14
105	N-[[5-(2-ciclopropil-6-metil-4-piridinil)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida			CH ₃	H	B1, de Int. No. 14
106	N-[[5-(2-ciclopropil-6-metil-4-piridinil)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolcarboxamida			CH ₃	H	B1, de Int. No. 14
107	N-[[5-(2-ciclopropil-6-metil-4-piridinil)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-4-fluoro-2-metil-benzamida			CH ₃	H	B1, de Int. No. 14
108	N-[[5-(2-ciclopropil-6-metil-4-piridinil)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-2-metil-propanamida			CH ₃	H	B2, de Int. No. 14
109	N-[[5-(2-ciclopropil-6-metil-4-piridinil)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-ciclopropanocarboxamida			CH ₃	H	B1, de Int. No. 14

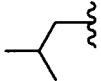
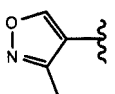
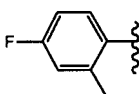
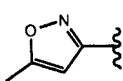
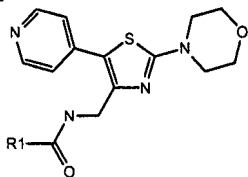
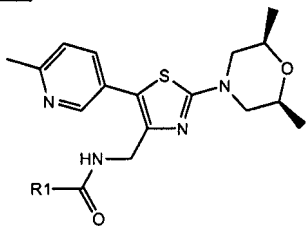
Co. No.	Nombre químico	R1	R4	R5	R6	Exp. No.
110	N-[[5-(2-ciclopropil-6-metil-4-piridinil)-2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-4-tiazolil]metil]-3-metil-butanamida			CH ₃	H	B2, de Int. No. 14
197	N-[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-[2-(trifluorometil)-4-piridinil]-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolcarboxamida		H	CF ₃	H	B1, de Int. No. 22
198	N-[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-[2-(trifluorometil)-4-piridinil]-4-tiazolil]metil]-4-fluoro-2-metil- benzamida		H	CF ₃	H	B1, de Int. No. 22
199	N-[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-[2-(trifluorometil)-4-piridinil]-4-tiazolil]metil]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida		H	CF ₃	H	B2, de Int. No. 22
200	N-[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-[2-(trifluorometil)-4-piridinil]-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida		H	CF ₃	H	B1, de Int. No. 22
201	N-[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-[2-(trifluorometil)-4-piridinil]-4-tiazolil]metil]-2-metil-propanamida		H	CF ₃	H	B2, de Int. No. 22

Tabla 6: Compuestos finales

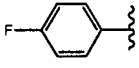


Co. No.	Nombre químico	R1	Exp. No.
111	5-metil- <i>N</i> -[[2-(4-morfolinil)-5-(4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-isoxazolcarboxamida		B1, de Int. No. 17
112	<i>N</i> -[[2-(4-morfolinil)-5-(4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida		B1, de Int. No. 17
113	4-fluoro-2-metil- <i>N</i> -[[2-(4-morfolinil)-5-(4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-benzamida		B1, de Int. No. 17
114	3-metil- <i>N</i> -[[2-(4-morfolinil)-5-(4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-4-isoxazolcarboxamida		B1, de Int. No. 17
115	2-metil- <i>N</i> -[[2-(4-morfolinil)-5-(4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-propanamida		B2, de Int. No. 17
116	<i>N</i> -[[2-(4-morfolinil)-5-(4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclopropanocarboxamida		B1, de Int. No. 17

Tabla 7: Compuestos finales



Co. No.	Nombre químico	R1	Exp. No.
117	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(6-metil-3-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolcarboxamida		B1, de Int. No. 9
118	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(6-metil-3-piridinil)-4-tiazolil]metil]-5-metil-3-isoxazolcarboxamida		B1, de Int. No. 9
119	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(6-metil-3-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida		B1, de Int. No. 9
120	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(6-metil-3-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclobutanocarboxamida		B2, de Int. No. 9
121	2-cloro- <i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(6-metil-3-piridinil)-4-tiazolil]metil]-benzamida,		B2, de Int. No. 9
122	3-cloro- <i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(6-metil-3-piridinil)-4-tiazolil]metil]-benzamida,		B2, de Int. No. 9
123	4-cloro- <i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(6-metil-3-piridinil)-4-tiazolil]metil]-benzamida		B2, de Int. No. 9
124	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(6-metil-3-piridinil)-4-tiazolil]metil]-2-fluoro-benzamida		B2, de Int. No. 9
125	<i>N</i> -[[2-[(2 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(6-metil-3-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-fluoro-benzamida		B2, de Int. No. 9

Co. No.	Nombre químico	R1	Exp. No.
126	N-[[2-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(6-metil-3-piridinil)-4-tiazolil]metil]-4-fluoro-benzamida		B2, de Int. No. 9

Parte Analítica

LCMS

Procedimiento general LCMS A

- 5
- La medición LC se llevó a cabo usando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprende una bomba binaria, un organizador de muestras, un calentador de columna (fijado a 55 °C), un detector de haz de diodo (DAD) y una columna como se especifica en los respectivos métodos a continuación. El flujo del a columna se dividió en un MS espectrómetro. El detector MS se configuró con
- 10
- una fuente de ionización por electrospray. Los espectros de masa se adquirieron mediante escaneo desde 100 a 1000 en 0,18 segundos usando un tiempo de permanencia de 0,02 segundos. El voltaje de aguja capilar fue 3,5 kV y la temperatura fuente se mantuvo a 140 °C. Se usó nitrógeno como el gas nebulizador. La adquisición de datos se llevó a cabo con un sistema de datos
- 15
- Waters–Micromass MassLynx–Openlynx.

Procedimiento general LCMS B

- La medición HPLC se llevó a cabo usando un sistema Alliance HT 2790 (Waters) que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un
- 20
- automuestrador, un horno de columna (fijado a 40 °C, a menos que se indique lo contrario), un detector de haz de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los respectivos métodos a continuación. El flujo de la columna se separó en un espectrómetro MS. El detector MS se configuró con una fuente de ionización por electrospray. Los espectros de masa se adquirieron mediante

escaneo desde 100 a 1000 en 1 segundo usando un tiempo de permanencia de 0,1 segundo. El voltaje de aguja capilar fue 3 kV y la temperatura fuente se mantuvo a 140 °C. Se usó nitrógeno como el gas nebulizador. La adquisición de datos se llevó a cabo con un sistema de datos Waters–Micromass
5 MassLynx–Openlynx.

LCMS – Método 1

Además del procedimiento general A: UPLC de fase inversa (Cromatografía Líquida de Alta Performance) se llevó a cabo sobre una columna puenteada
10 C18 híbrido etilsiloxano/sílice (BEH) (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un índice de flujo de 0,8 ml/min. Dos fases móviles (fase móvil A: 0,1 % ácido fórmico en H₂O/metanol 95/5; fase móvil B: metanol) se usaron para ensayar una condición de gradiente desde 95 % A y 5 % B a 5 % A y 95 % B en 1,3 minutos y se mantuvo durante 0,2 minutos. Se usó un volumen de inyección de
15 0,5 µl. El voltaje del cono fue 10 V para el modo de ionización positivo y 20 V para el modo de ionización negativo.

LCMS – Método 2

Además del procedimiento general A: UPLC de fase inversa (Cromatografía
20 Líquida de Alta Performance) se llevó a cabo en una columna puenteada C18híbrido etilsiloxano/sílice (BEH) (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un índice d flujo de 0,8 ml/min. Dos fases móviles (25 mM acetato de amonio en H₂O/acetonitrilo 95/5; fase móvil B: acetonitrilo) se usaron para ensayar una condición de gradiente desde 95 % A y 5 % B a 5 % A y 95 % B en 1,3 minutos
25 y se mantuvo durante 0,3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0,5 µl. El voltaje del cono fue 30 V para el modo de ionización positivo y 30 V para el modo de ionización negativo.

LCMS – Método 3

Además del procedimiento general A: UPLC de fase inversa (Cromatografía Líquida de Alta Performance) se llevó a cabo en una columna puenteada C18
5 híbrido etilsiloxano/sílice (BEH) (1,7 μm , 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un índice de flujo de 0,8 ml/min. Dos fases móviles (25 mM acetato de amonio en H_2O /acetonitrilo 95/5; fase móvil B: acetonitrilo) fueron utilizados para ensayar una condición de gradiente desde 95 % A y 5 % B a 5 % A y 95 % B en 1,3 minutos y se mantuvo durante 0,3 minutos. Se usó un volumen de inyección de
10 0,5 μl .

El voltaje del cono fue 10 V para el modo de ionización positivo y 20 V para el modo de ionización negativo.

LCMS – Método 4

15 Además del procedimiento general B: El calentador de columna se fijó a 45 °C. HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Atlantis C18 (3,5 μm , 4,6 x 100 mm) con un índice de flujo de 1,6 ml/min. Dos fases móviles (fase móvil A: 70 % metanol + 30 % H_2O ; fase móvil B: 0,1 % ácido fórmico en H_2O /metanol 95/5) se utilizaron para ensayar una condición de gradiente desde
20 100 % B a 5 % B + 95 % A en 9 minutos y se mantuvieron estas condiciones durante 3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 μl .

El voltaje del cono fue 10 V para el modo de ionización positivo y 20 V para el modo de ionización negativo.

25 LCMS – Método 5

Además del procedimiento general A: HPLC De fase inversa se llevó a cabo en una columna Xterra MS C18 (3,5 μm , 4,6 x 100 mm) con un índice de flujo de

1,6 ml/min. Tres fases móviles (fase móvil A: 95% 25 mM amonioacetato + 5 % acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) se utilizaron para ensayar una condición de gradiente desde 100 % A a 1 % A, 49 % B y 50 % C en 6,5 minutos, a 1 % A y 99 % B en 1 minuto y se mantuvieron estas
5 condiciones durante 1 minuto y se reequilibró con 100 % A durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje del cono fue 10 V para el modo de ionización positivo y 20 V para el modo de ionización negativo.

LCMS – Método 6

10 Además del procedimiento general B: HPLC de fase inversa se llevó a cabo en una columna Xterra MS C18 (3,5 µm, 4,6 x 100 mm) con un índice de flujo de 1,6 ml/min. Tres fases móviles (fase móvil A: 95% 25 mM amonioacetato + 5 % acetonitrilo; fase móvil B: acetonitrilo; fase móvil C: metanol) se utilizaron para ensayar una condición de gradiente desde 100 % A a 1 % A, 49 % B y 50 % C
15 en 6,5 minutos, a 1 % A, 99 % B en 0,5 minuto y se mantuvieron estas condiciones durante 1 minuto. Se usó un volumen de inyección de 10 µl. El voltaje del cono fue 10 V para el modo de ionización positivo y 20 V para el modo de ionización negativo.

20 Puntos de fusión

Para un número de compuestos, se determinaron los puntos de fusión con un DSC823e de Mettler–Toledo. Los puntos de fusión se midieron con un gradiente de temperatura de 30°C/minuto. Los valores son valores pico.

25 Tabla 8: Datos analíticos – Tiempo de retención (R_t en minutos), (MH)⁺ pico, método LCMS y puntos de fusión ("p.f." se define como punto de fusión; "–" significa sin valor).

Co. Nr.	Rt	(MH)+	Método LCMS	p.f. (°C)
1	0,95	415	1	174 °C
2	0,97	415	1	—
3	0,97	442	1	208 °C
4	1,02	442	1	184 °C
5	1,06	471	1	—
6	1,09	455	1	—
7	1,09	455	1	—
8	1,08	455	1	—
9	1,16	471	1	—
10	1,19	505	1	—
11	1,23	521	1	—
12	1,02	462	1	—
13	1,14	473	1	—
14	1,17	491	1	—
15	1,15	473	1	—
16	1,08	429	1	—
17	0,86	452	1	—
18	1,01	442	1	141 °C
19	1,20	472	1	—
20	1,18	510	1	—
21	1,19	465	1	—
22	1,22	486	1	—
23	1,23	505	1	—
24	1,14	469	1	—
25	1,01	456	1	—
26	1,18	506	1	—
27	1,08	437	1	—
28	0,91	431	1	—
29	1,06	472	1	—
30	1,12	467	1	—
31	1,05	442	1	—
32	1,08	473	1	—
33	1,17	523	1	—
34	0,99	415	1	—
35	1,21	505	1	185 °C
36	1,10	473	1	189 °C

Co. Nr.	Rt	(MH)+	Método LCMS	p.f. (°C)
37	0,88	405	1	150 °C
38	1,10	487	1	187 °C
39	0,88	389	1	176 °C
40	0,94	403	1	—
41	0,94	403	1	155 °C
42	1,01	417	1	184 °C
43	1,18	457	1	197 °C
44	1,14	505	1	180 °C
45	1,16	517	1	175 °C
46	1,20	517	1	185 °C
47	1,02	417	1	—
48	0,90	401	1	—
49	1,06	429	1	153 °C
50	1,04	429	1	168 °C
51	1,28	431	1	—
52	0,95	444	2	—
53	0,85	419	1	—
54	1,17	497	2	—
55	0,92	415	2	—
56	1,05	469	2	—
57	0,93	415	2	—
58	1,09	472	2	184 °C
59	0,98	442	2	166 °C
60	0,91	375	1	—
61	0,87	403	1	—
62	0,75	414	1	—
63	0,82	414	1	197 °C
64	0,79	387	1	188 °C

Co. Nr.	Rt	(MH)+	Método LCMS	p.f. (°C)
65	0,80	387	1	188 °C
66	0,89	427	1	210 °C
67	0,76	375	1	178 °C
68	0,88	442	1	—
69	0,84	428	1	—
70	1,03	455	1	185 °C
71	0,86	389	1	188 °C
72	0,88	428	1	138 °C
73	0,85	428	2	—
74	0,92	428	2	167 °C
75	0,87	401	2	170 °C
76	0,85	389	2	189 °C
77	0,99	455	2	188 °C
78	0,90	401	1	169 °C
79	0,90	428	1	166 °C
80	0,92	441	2	221 °C
81	1,11	458	3	—
82	1,19	458	3	203 °C
83	1,12	431	3	171 °C
84	1,14	431	3	171 °C
85	1,26	471	3	172 °C
86	0,91	428	3	—
87	0,98	428	3	177 °C
88	0,93	401	3	177 °C
89	0,94	401	3	—

Co. Nr.	Rt	(MH)+	Método LCMS	p.f. (°C)
90	1,03	457	3	155 °C
91	1,09	457	3	—
92	1,06	441	3	—
93	1,02	441	3	153 °C
94	1,01	441	3	225 °C
95	6,11	415	4	—
96	6,54	429	4	173 °C
97	6,09	415	4	138 °C
98	6,17	442	4	155 °C
99	0,87	387	2	178 °C
100	0,92	414	2	182 °C
101	0,84	414	2	—
102	0,99	441	2	161 °C
103	0,91	389	2	173 °C
104	1,26	441	1	—
105	1,29	468	1	—
106	1,24	468	1	—
107	1,41	495	1	—
108	1,25	429	1	—
109	1,22	427	1	—
110	1,34	443	1	—
111	0,76	386	2	191 °C
112	0,71	359	2	135 °C
113	0,99	413	1	191 °C
114	0,76	386	1	234 °C
115	0,77	347	1	—
116	0,73	345	1	189 °C
117	0,92	428	3	129 °C

Co. Nr.	Rt	(MH)+	Método LCMS	p.f. (°C)
118	0,99	428	3	148 °C
119	0,94	401	3	139 °C
120	0,95	401	3	139 °C
121	1,04	457	3	152 °C
122	1,10	457	3	167 °C
123	1,09	457	3	208 °C
124	1,06	441	3	—
125	1,03	441	3	147 °C
126	1,02	441	3	195 °C
127	1,12	468	2	—
128	0,99	457	1	—
129	1,12	497	2	—
130	1,12	478	2	—
131	0,96	455	2	—
133	1,03	469	1	156 °C
134	1,06	456	2	—
135	1,18	470	2	—
136	0,95	455	2	—
138	0,94	439	2	—
139	1,21	497	2	—
140	1,14	468	2	—
141	0,94	427	2	—
142	0,92	441	2	—
143	1,25	484	2	—
144	—	—	—	—
145	1,02	471	1	—
146	1,09	455	2	131 °C
147	1,07	441	2	149 °C
148	1,01	442	2	—
149	0,92	428	2	164 °C
150	1,11	457	2	184 °C

Co. Nr.	Rt	(MH)+	Método LCMS	p.f. (°C)
151	1,03	441	2	—
152	0,90	442	2	—
153	0,92	458	2	—
154	0,92	473	2	—
155	0,96	459	1	—
156	5,35	415	5	135 °C
157	5,89	469	5	197 °C
158	1,05	488	2	—
159	0,94	456	2	193 °C
160	0,87	455	2	169 °C
161	1,00	442	2	201 °C
162	—	—	—	—
163	1,14	510	2	176 °C
164	1,05	471	1	200 °C
165	1,10	520	2	—
166	0,93	470	2	—
167	0,91	456	2	—
168	0,98	443	2	—
169	0,87	455	2	—
170	0,86	400	2	—
171	5,61	456	6	192 °C
172	5,81	455	6	165 °C
173	1,15	455	2	—
174	0,82	442	1	145 °C
175	1,06	473	2	—
176	0,71	417	1	—
177	0,86	429	1	—
178	0,89	458	1	180 °C
179	1,04	429	2	—
180	0,97	428	2	179 °C
181	5,68	442	5	—
182	5,36	442	5	—

Co. Nr.	Rt	(MH)+	Método LCMS	p.f. (°C)
183	5,36	403	5	—
184	1,00	455	2	156 °C
185	0,85	428	2	—
186	0,84	428	1	—
187	0,87	401	2	138 °C
188	0,85	389	2	—
189	0,91	403	2	151 °C
190	1,01	455	2	168 °C
191	1,00	455	2	182 °C
192	1,00	455	2	183 °C
193	1,12	509	2	—
194	1,00	443	2	189 °C
195	1,06	482	2	170 °C
196	0,99	482	2	178 °C
197	1,23	482	1	205

Co. Nr.	Rt	(MH)+	Método LCMS	p.f. (°C)
				°C
198	1,22	509	2	—
199	1,16	482	2	228 °C
200	1,11	455	2	198 °C
201	1,10	443	2	216 °C
202	1,09	469	2	—
203	1,07	469	2	—
204	1,07	469	2	—
205	0,97	469	1	148 °C
206	1,02	469	1	150 °C
207	4,86	401	6	179 °C
208	5,50	467	6	194 °C
209	5,03	413	6	161 °C
210	5,25	440	6	206 °C
211	5,02	440	5	94 °C

Rotación Óptica (OR)

La rotación óptica se midió usando un polarímetro Perkin Elmer 341. $[\alpha]_D^{20}$ indica la rotación óptica medida con luz en la longitud de onda (λ) de 589 nm, a una temperatura de 20 °C, en MeOH. La longitud del camino de la célula es 1 dm. Detrás del valor actual se menciona la concentración que se usó para medir la rotación óptica.

- Compuesto 206: +21,3 ° (0,3428 p/v %)
- Compuesto 133: -21,83 ° (0,3756 p/v %)
- 10 Compuesto 203: +21,35 ° (0,2248 p/v %)
- Compuesto 204: -21,67 ° (0,1846 p/v %)

NMR (resonancia magnética nuclear)

Para un número de compuestos, se registraron los espectros ^1H NMR en un espectrómetro Bruker DPX-360, en un Bruker DPX-400 o en un Bruker Avance 600 con secuencias de pulso estándar, funcionando a 360 MHz, 400 MHz y 600 MHz respectivamente, usando CLOROFORMO-*d* (cloroformo deuterado, CDCl_3) o DMSO-*d*₆ (DMSO deuterado, dimetil-*d*₆ sulfóxido) como solventes. Los cambios químicos (δ) se informan en partes por millón (ppm) en relación a tetrametilsilano (TMS), que se usó como estándar interno.

Compuesto 133: ^1H NMR (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,06 – 0,17 (m, 2 H), 0,35 – 0,44 (m, 2 H), 0,89 – 1,00 (m, 1 H), 1,24 (d, $J=6,2$ Hz, 3 H), 2,01 (d, $J=7,0$ Hz, 2 H), 2,42 (s, 6 H), 3,18 (dd, $J=12,6$, 7,1 Hz, 1 H), 3,65 (dd, $J=13,2$, 3,3 Hz, 1 H), 3,68 (dd, $J=13,5$, 5,5 Hz, 1 H), 3,78 (dd, $J=13,5$, 4,4 Hz, 1 H), 4,15 – 4,24 (m, 1 H), 4,27 (d, $J=5,5$ Hz, 2 H), 4,52 – 4,81 (m, 1 H), 7,08 (s, 2 H), 8,13 (t, $J=5,3$ Hz, 1 H).

Compuesto 184: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,26 (d, $J=6,7$ Hz, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 2,43 (s, 6 H), 3,28 – 3,38 (m, 1 H), 3,47 – 3,57 (m, 2 H), 3,63 (dd, $J=11,7$, 2,8 Hz, 1 H), 3,70 (d, $J=11,3$ Hz, 1 H), 3,89 – 3,95 (m, 1 H), 3,99 (qd, $J=6,7$, 2,8 Hz, 1 H), 4,45 (d, $J=5,5$ Hz, 2 H), 7,03 (td, $J=8,6$, 2,7 Hz, 1 H), 7,06 – 7,11 (m, 3 H), 7,32 (dd, $J=8,5$, 6,1 Hz, 1 H), 8,61 (t, $J=5,4$ Hz, 1 H).

Compuesto 185: ^1H NMR (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,25 (d, $J=6,7$ Hz, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 2,41 (s, 6 H), 3,27 – 3,36 (m, 1 H), 3,45 – 3,59 (m, 2 H), 3,63 (dd, $J=11,3$, 2,9 Hz, 1 H), 3,70 (d, $J=11,3$ Hz, 1 H), 3,88 – 3,99 (m, 2 H), 4,37 – 4,48 (m, 2 H), 7,08 (s, 2 H), 8,72 (t, $J=5,3$ Hz, 1 H), 9,25 (s, 1 H).

Compuesto 190: ^1H NMR (360 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,14 – 0,30 (m, 2 H), 0,53 – 0,68 (m, 2 H), 0,91 – 1,07 (m, 1 H), 2,21 (d, $J=7,3$ Hz, 2 H), 2,56 (s, 6 H), 3,20 (t, $J=11,5$ Hz, 1 H), 3,32 (td, $J=12,1$, 3,3 Hz, 1 H), 3,70 (d, $J=13,2$

Hz, 1 H), 3,81 (t, $J=11,7$ Hz, 1 H), 3,96 – 4,21 (m, 3 H), 4,51 (d, $J=4,0$ Hz, 2 H), 6,82 (br, s., 1 H), 6,98 (s, 2 H).

Compuesto 191: ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,09 – 0,13 (m, 2 H), 0,37 – 0,42 (m, 2 H), 0,90 – 0,98 (m, 1 H), 2,01 (d, $J=7,1$ Hz, 2 H), 2,43 (s, 6 H),
5 3,18 (dd, $J=12,5, 10,6$ Hz, 1 H), 3,28 (ddd, $J=12,5, 11,7, 3,5$ Hz, 1 H), 3,66 (d, $J=12,7$ Hz, 1 H), 3,77 (td, $J=11,6, 2,9$ Hz, 1 H), 4,06 – 4,10 (m, 1 H), 4,08 – 4,12 (m, 1 H), 4,28 (d, $J=5,3$ Hz, 2 H), 4,39 – 4,48 (m, 1 H), 7,09 (s, 2 H), 8,09 (t, $J=5,3$ Hz, 1 H).

Compuesto 192: ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,09 – 0,13 (m, 2 H),
10 0,37 – 0,42 (m, 2 H), 0,90 – 0,98 (m, 1 H), 2,01 (d, $J=7,1$ Hz, 2 H), 2,43 (s, 6 H), 3,18 (dd, $J=12,5, 10,6$ Hz, 1 H), 3,28 (ddd, $J=12,5, 11,7, 3,5$ Hz, 1 H), 3,66 (d, $J=12,7$ Hz, 1 H), 3,77 (td, $J=11,6, 2,9$ Hz, 1 H), 4,06 – 4,10 (m, 1 H), 4,08 – 4,12 (m, 1 H), 4,28 (d, $J=5,3$ Hz, 2 H), 4,39 – 4,48 (m, 1 H), 7,09 (s, 2 H), 8,09 (t, $J=5,3$ Hz, 1 H).

15 Compuesto 193: ^1H NMR (360 MHz, $\text{CLOROFORMO}-d$) δ ppm 2,49 (s, 3 H), 2,56 (s, 6 H), 3,19 (dd, $J=12,1, 10,6$ Hz, 1 H), 3,31 (td, $J=12,3, 3,3$ Hz, 1 H), 3,81 (td, $J=11,7, 2,9$ Hz, 1 H), 3,71 (d, $J=13,2$ Hz, 1 H), 3,98 – 4,21 (m, 3 H), 4,66 (d, $J=4,8$ Hz, 2 H), 6,52 (br, s., 1 H), 6,85 – 6,98 (m, 2 H), 7,00 (s, 2 H), 7,41 (dd, $J=8,4, 5,9$ Hz, 1 H).

20 Compuesto 194: ^1H NMR (360 MHz, $\text{CLOROFORMO}-d$) δ ppm 1,18 (d, $J=7,0$ Hz, 6 H), 2,42 (spt, $J=6,8$ Hz, 1 H), 2,54 (s, 6 H), 3,20 (dd, $J=12,4, 10,6$ Hz, 1 H), 3,31 (td, $J=12,3, 3,7$ Hz, 1 H), 3,81 (td, $J=11,6, 2,7$ Hz, 1 H), 3,72 (d, $J=13,5$ Hz, 1 H), 4,01 – 4,20 (m, 3 H), 4,48 (d, $J=5,1$ Hz, 2 H), 6,25 (br, s., 1 H), 6,94 (s, 2 H).

25 Compuesto 195: ^1H NMR (360 MHz, $\text{CLOROFORMO}-d$) δ ppm 2,48 (s, 3 H), 2,55 (s, 6 H), 3,21 (dd, $J=13,1, 11,2$ Hz, 1 H), 3,25 – 3,35 (m, 1 H), 3,66 – 3,86

(m, 2 H), 3,97 – 4,11 (m, 2 H), 4,11 – 4,26 (m, 1 H), 4,63 (d, $J=5,1$ Hz, 2 H), 6,46 (s, 1 H), 6,98 (s, 2 H), 7,47 (t, $J=4,8$ Hz, 1 H).

Compuesto 196: ^1H NMR (360 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 2,54 (s, 3 H), 2,55 (s, 6 H), 3,21 (t, $J=11,5$ Hz, 1 H), 3,33 (td, $J=12,3, 3,5$ Hz, 1 H), 3,71 (d, $J=12,4$ Hz, 1 H), 3,82 (td, $J=11,7, 2,6$ Hz, 1 H), 4,01 – 4,14 (m, 2 H), 4,18 (dd, $J=11,5, 2,7$ Hz, 1 H), 4,62 (d, $J=4,4$ Hz, 2 H), 6,72 (br, s., 1 H), 6,96 (s, 2 H), 8,73 (s, 1 H).

Compuesto 203: ^1H NMR (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,06 – 0,13 (m, 2 H), 0,35 – 0,42 (m, 2 H), 0,89 – 1,00 (m, 1 H), 1,23 (d, $J=6,2$ Hz, 3 H), 2,01 (d, $J=7,0$ Hz, 2 H), 2,42 (s, 6 H), 2,90 (dd, $J=12,4, 11,0$ Hz, 1 H), 3,08 (t, $J=11,7$ Hz, 1 H), 3,75 (d, $J=12,5$ Hz, 1 H), 3,84 – 3,93 (m, 1 H), 4,09 (d, $J=12,2$ Hz, 1 H), 4,27 (d, $J=5,1$ Hz, 2 H), 4,44 – 4,54 (m, 1 H), 7,09 (s, 2 H), 8,14 (t, $J=5,3$ Hz, 1 H).

Compuesto 204: ^1H NMR (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,06 – 0,13 (m, 2 H), 0,35 – 0,42 (m, 2 H), 0,89 – 1,00 (m, 1 H), 1,23 (d, $J=6,2$ Hz, 3 H), 2,01 (d, $J=7,0$ Hz, 2 H), 2,42 (s, 6 H), 2,90 (dd, $J=12,4, 11,0$ Hz, 1 H), 3,08 (t, $J=11,7$ Hz, 1 H), 3,75 (d, $J=12,5$ Hz, 1 H), 3,84 – 3,93 (m, 1 H), 4,09 (d, $J=12,2$ Hz, 1 H), 4,27 (d, $J=5,1$ Hz, 2 H), 4,44 – 4,54 (m, 1 H), 7,09 (s, 2 H), 8,14 (t, $J=5,3$ Hz, 1 H).

Compuesto 205: ^1H NMR (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,06 – 0,17 (m, 2 H), 0,35 – 0,44 (m, 2 H), 0,89 – 1,00 (m, 1 H), 1,24 (d, $J=6,2$ Hz, 3 H), 2,01 (d, $J=7,0$ Hz, 2 H), 2,42 (s, 6 H), 3,18 (dd, $J=12,6, 7,1$ Hz, 1 H), 3,65 (dd, $J=13,2, 3,3$ Hz, 1 H), 3,68 (dd, $J=13,5, 5,5$ Hz, 1 H), 3,78 (dd, $J=13,5, 4,4$ Hz, 1 H), 4,15 – 4,24 (m, 1 H), 4,27 (d, $J=5,5$ Hz, 2 H), 4,52 – 4,81 (m, 1 H), 7,08 (s, 2 H), 8,13 (t, $J=5,3$ Hz, 1 H).

Compuesto 206: ^1H NMR (360 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,06 – 0,17 (m, 2 H), 0,35 – 0,44 (m, 2 H), 0,89 – 1,00 (m, 1 H), 1,24 (d, $J=6,2$ Hz, 3 H), 2,01 (d, $J=7,0$ Hz, 2 H), 2,42 (s, 6 H), 3,18 (dd, $J=12,6$, 7,1 Hz, 1 H), 3,65 (dd, $J=13,2$, 3,3 Hz, 1 H), 3,68 (dd, $J=13,5$, 5,5 Hz, 1 H), 3,78 (dd, $J=13,5$, 4,4 Hz, 1 H), 4,15 – 4,24 (m, 1 H), 4,27 (d, $J=5,5$ Hz, 2 H), 4,52 – 4,81 (m, 1 H), 7,08 (s, 2 H), 8,13 (t, $J=5,3$ Hz, 1 H).

D. Ejemplos Farmacológicos

Ejemplo D.1 : Ca^{2+} imagen de flujo (FDSS) (protocolo B)

10 *Materiales*

a) Ensayo de buffer

Solución salina de Hanks tamponada (HBSS, Invitrogen, Belgium), complementada con 10 mM HEPES (Invitrogen, Belgium), CaCl_2 a una concentración final de 5 mM, 0,1 % albúmina de suero bovino (Sigma–Aldrich NV, Belgium).

b) Tinte sensible al calcio – Fluo–4AM

Fluo–4AM (Molecular Probes, USA) se disolvió en DMSO que contiene 10% ácido Plurónico (Molecular Probes, USA) para dar una solución madre que se diluyó en ensayo de buffer complementado con 5 mM probenidica (Sigma, Aldrich NV, Belgium) para dar una concentración final de 2 μM .

c) Placas de 384 pocillos

Forradas de color negro, placas de 38 pocillos de fondo transparente cubiertas con poli–D–lisina, pre–recubiertas (Corning, Incorporated, USA)

d) Medición de flujo de calcio

25 U sistema de análisis de fármaco funcional (FDSS, Hamamatsu) se uso para medir señales intracelulares de flujo libres de calcio.

Método

Se cultivaron células monocapa de seres humanos alfa 7-wt que expresan nAChR en placas de 384 pocillos forradas de negro, de fondo transparente cubiertas con PDL durante 24 horas antes del cargado con un indicador de calcio fluorescente, fluo-4AM por hasta 120 minutos.

5

La actividad PAM se detectó en tiempo real mediante la aplicación de compuestos a ser ensayados a las células cargadas junto con un agonista del receptor nicotínico alfa 7 durante el monitoreo constante de fluorescencia celular en un FDSS. Los compuestos que dieron respuestas fluorescentes pico mayores que la respuesta dada con el agonista solo, fueron consideradas que eran alfa 7 nAChR PAMs. El agonista del receptor nicotínico alfa 7 fue colina, que se aplicó a una concentración sub-máxima de 100 μ M. En un esquema adicional de la presente invención los compuestos se aplicaron antes del agonista del receptor nicotínico alfa 7, en particular 10 minutos antes del agonista.

15

Una respuesta control a colina se calculó en cada placa a partir de la diferencia en picos en la fluorescencia en receptáculos que recibían tanto colina o ensayo de buffer solos. Los compuestos de la presente invención fueron evaluados a un rango de concentración desde 0,01 μ M a 30 μ M. Los compuestos fueron considerados que tenían una actividad interesante cuando potenciaron la señal colina por lo menos con 200 % cuando se evaluaron a una concentración de 30 μ M (la eficacia de 100 μ M colina se redefinió como 100% en la ausencia de un PAM). Una EC_{50} (o pEC_{50}) se determinó como una concentración en relación a la mitad del efecto máximo, cuando se obtuvo una curva sigmoidea clara con una mesta superior. La EC_{50} (o pEC_{50}) se definió como menor que la concentración máxima en caso que la actividad del compuesto o alcanzara una

25

meseta superior en la máxima concentración (indicado en la tabla 9 como "< 5")

Los compuestos también tienen un efecto potenciador en la respuesta a colina cuando se mide por electrofisiología de fijación de membrana de célula completa en células GH4C1 que establemente sobreexpresan el receptor humano de tipo salvaje alfa 7.

Ejemplo D.2 : Registro de corriente de fijación de membrana

El registro de fijación de membrana de células de mamíferos ha proporcionado un poderoso significado de evaluar la función de proteínas ligadas a membrana que se piensan son subunidades de canales iónicos dependientes de ligandos. La activación de dichas proteínas mediante ligandos endógenos o exógenos produce la apertura de un poro asociado con el receptor a través del cual los iones derraman su gradiente electroquímico. En el caso de la línea celular recombinante humana GH4C1 alfa 7-wt que expresa nAChR la permeabilidad preferencial al calcio de esta significa que el calcio se derrama dentro de la célula con la activación de ACh, colina y otros ligandos nicotínicos dando origen a una corriente de calcio. Dado que el receptor rápidamente desensibiliza en la presencia de agonista es importante que se use un sistema de aplicación que es capaz de un cambio muy rápido de las soluciones (< 100 ms) para prevenir la desensibilización parcial o total de las respuestas del receptor coincidentes con el tiempo de aplicación del agonista. En consecuencia, una segunda técnica conveniente para evaluar la mejoría de la eficacia nicotínica es un registro de fijación a membrana de células GH4C1 humanas alfa 7-wt que expresan nAChR acopladas con un sistema de aplicación rápida.

Materiales

a) Ensayo de buffers

La solución de registro externa estaba compuesta de 152 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM MgCl₂, 1 mM Calcio, 10 mM HEPES ; pH 7,3. La solución de registro interna estaba compuesta de 140 mM CsCl, 10 mM HEPES, 10 mM EGTA, 1 mM MgCl₂, pH 7,3.

b) El registro de fijación a membrana se llevó a cabo usando un amplificador de fijación de membrana (Multiclamp 700A, Axon Instruments, CA, USA). Las células humanas GH4C1 alfa 7-wt que expresan nAChR fueron fijadas a membrana en la configuración de célula completa (Hamill et al, 1981) con un electrodo de vidrio de borosilicato de 1,5–3 MΩ resistencia en punta cuando se llenó con la solución de registro interna. Los registros se hicieron en células con resistencia de membrana >500 MΩ y más preferentemente 1GΩ y resistencia de serie <15 MΩ con por lo menos 60% de compensación de resistencia de serie. El potencial de membrana se fijó a -70 mV.

c) Agonistas

ACh, colina, fueron comprados de Sigma-Aldrich NV, Bélgica.

d) Aplicación del compuesto

Un sistema de micro fluidos de 16 canales Dynflow DF-16 (Celletricon, Sweden) para el cambio rápido de soluciones (cambio de tiempo de resolución <100 ms) se usó para aplicar control, agonista y compuestos PAM a células GH4C1 humanas alfa 7-wt que expresan nAChR.

Método

Se colocaron en placas células humanas GH4C1 alfa 7-wt que expresan nAChR en solución de registro externa en la cámara de perfusión Dynaflo y se dejaron reposar por hasta 20 minutos. Las células individuales fueron fijadas

en célula completa y gentilmente se despegaron delicadamente del fondo de la cámara con la pipeta de fijación en una corriente de perfusión de flujo continua (12 μ l/min) de solución de registro externa. La actividad PAM se detectó en tiempo real mediante la preaplicación de compuestos a las células cargadas
5 seguido del agonista del receptor nicotínico alfa 7 durante el monitoreo constante de la corriente de membrana celular. Los compuestos que dieron respuestas de corriente mayores que la respuesta dada al agonista solo, fueron considerados ser PAM's nAChR alfa 7. El receptor nicotínico alfa 7 se activó mediante un agonista nicotínico no-selectivo, colina aplicado a una
10 concentración sub-máxima de 1 mM. En un esquema adicional de la presente invención los compuestos se aplicaron previos al agonista del receptor nicotínico alfa 7, 30 segundos antes del agonista o 5 segundos antes del agonista. Se calculó una respuesta control a partir del área bajo la curva de la corriente provocada en cada célula a la aplicación de colina submáxima
15 durante 250 ms. El área bajo la curva es la integración e corriente neta con el tiempo y es una representación común del flujo iónico total a través del canal. Aumentos en la eficacia agonista producida por un modulador alostérico positivo fueron calculados como potenciación porcentual del "área bajo la curva" (AUC) de la respuesta agonista. La potenciación mayor que el AUC control
20 producida por los compuestos de la invención indica que se esperan que tengan actividad terapéutica útil. Los valores EC_{50} (potencia), efecto máximo (eficacia %), y pendientes se estimaron mediante la adecuación de datos a la ecuación logística usando GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA).

Tabla 9 : Potencia (pEC₅₀) y eficacia % para un número de compuestos.

La pEC₅₀ y valores de eficacia % son aquellos del ensayo Ca²⁺ como se describió en D.1. El tipo PAM se obtiene a partir del registro de corriente de fijación a membrana como se describió con anterioridad (“-“ significa sin valor).

5

	a7-PAM- G [33] pEC50	a7-PAM- G [33] Ef_Curva_FI	PAM_tipo
Co. Nr.	pEC50	% Eficacia	PAM tipo
1	6,73	796	2
2	7,17	1337	2
3	6,09	1555	1
4	5,85	927	2
5	6,87	568	2
6	-	313	-
7	6,50	723	2
8	6,34	452	2
9	6,62	566	2
10	7,08	630	2
11	6,09	703	2
12	6,26	595	2
13	6,54	593	2
14	6,47	787	2
15	6,77	411	2
16	7,65	651	-
17	6,00	499	2
18	6,42	815	2
19	7,00	378	2
20	5,76	253	-
21	7,14	572	-
22	7,70	484	2
23	6,64	594	2
24	7,76	526	2
25	6,09	235	0
26	6,85	631	-
27	6,28	403	-
28	6,35	409	-
29	-	593	-
30	6,29	551	-
31	-	495	-
32	6,42	422	1
33	6,56	519	-
34	-	237	-

	a7-PAM- G [33] pEC50	a7-PAM- G [33] Ef Curva FI	PAM_tipo
Co. Nr.	pEC50	% Eficacia	PAM tipo
35	6,88	599	–
36	7,13	869	–
37	–	293	–
38	8,26	1156	–
39	6,06	498	2
40	7,00	965	2
41	6,99	657	–
42	7,98	827	–
43	7,22	663	–
44	6,55	607	–
45	6,45	566	–
46	6,48	610	–
47	–	247	–
48	6,18	1467	2
49	7,58	1004	–
50	7,18	953	–
51	7,22	960	–
52	5,21	582	–
53	5,55	1615	–
54	6,19	1449	–
55	6,10	1158	–
56	6,63	1503	–
57	6,16	783	–
58	6,53	1292	–
59	5,79	938	–
60	–	495	–
61	6,01	1194	–
62	5,37	633	–
63	5,74	969	–
64	–	980	–
65	5,49	1357	–
66	5,92	1082	–
67	5,27	959	–
68	6,04	1178	–
69	6,02	645	2
70	7,09	1642	–
71	6,16	1287	2
72	5,70	2118	–
73	6,14	1082	2
74	5,70	1885	–
75	5,99	819	2
76	6,26	611	2

	a7-PAM- G [33] pEC50	a7-PAM- G [33] Ef Curva FI	PAM_tipo
Co. Nr.	pEC50	% Eficacia	PAM tipo
77	6,97	809	–
78	5,93	919	2
79	5,78	1007	–
80	6,18	902	–
81	6,53	384	2
82	6,49	459	1
83	6,84	584	2
84	6,99	443	2
85	6,15	320	0
86	6,12	479	–
87	6,09	646	2
88	6,25	736	2
89	6,20	528	2
90	6,31	491	2
91	6,39	445	–
92	6,18	523	–
93	6,32	477	–
94	6,32	420	–
95	5,68	299	–
96	6,17	420	–
97	5,52	424	–
98	5,39	1052	–
99	5,13	1485	–
100	5,74	1209	–
101	5,18	1821	–
102	6,46	982	–
103	5,89	1176	–
104	7,21	923	–
105	6,54	895	–
106	7,09	650	–
107	7,57	780	–
108	7,14	764	–
109	6,65	826	–
110	7,91	957	–
111	–	812	–
112	–	525	–
113	5,56	730	–
114	–	313	–
115	5,03	230	–
116	–	259	–
117	–	665	–
118	5,73	430	0

	a7-PAM- G [33] pEC50	a7-PAM- G [33] Ef Curva FI	PAM_tipo
Co. Nr.	pEC50	% Eficacia	PAM tipo
119	5,37	302	—
120	—	567	—
121	5,69	356	—
122	6,00	473	—
123	6,41	636	—
124	—	356	—
125	6,07	428	—
126	5,78	655	—
127	6,16	1761	—
128	7,29	2697	—
129	6,04	1031	—
130	6,51	2600	—
131	—	462	—
133	6,94	1097	—
134	5,62	464	0
135	6,27	2048	—
136	5,71	1715	—
138	5,33	837	—
139	6,21	699	—
140	5,92	451	—
141	6,16	764	—
142	—	669	—
143	6,05	2200	—
144	5,67	1702	2
145	6,83	2696	—
146	6,01	1227	—
147	6,04	1074	—
148	5,91	1417	0
149	5,79	1766	—
150	6,37	894	—
151	6,06	1083	—
152	5,16	2546	—
153	5,56	1243	—
154	6,06	791	1
155	7,12	1554	—
156	5,90	2327	0
157	6,65	1797	2
158	5,80	951	—
159	5,01	704	—
160	5,09	1324	—
161	5,29	509	—
162	6,09	842	—

	a7-PAM- G [33] pEC50	a7-PAM- G [33] Ef_Curva_FI	PAM_tipo
Co. Nr.	pEC50	% Eficacia	PAM tipo
163	–	142	–
164	6,78	1214	–
165	7,31	1598	–
166	6,28	1237	1
167	5,91	2062	–
168	7,16	924	1
169	–	671	–
170	5,51	499	–
171	5,79	669	–
172	5,58	292	–
173	6,11	425	–
174	6,27	956	–
175	6,28	1074	1
176	–	149	–
177	–	26	–
178	6,30	733	0
179	7,01	707	2
180	5,72	1017	–
181	5,72	991	–
182	5,84	702	–
183	5,56	1372	–
184	6,25	974	–
185	5,32	835	–
186	5,42	945	–
187	5,28	994	–
188	5,30	685	–
189	5,82	1086	–
190	7,15	1089	2
191	7,13	995	2
192	6,63	670	2
193	7,68	1178	4
194	7,26	1148	3
195	6,73	1643	0
196	7,25	819	2
197	6,44	1046	1
198	6,83	2165	1
199	6,66	1729	–
200	6,79	1098	1
201	6,61	930	1
202	7,67	735	2
203	8,14	1346	–
204	7,50	392	–

	a7-PAM- G [33] pEC50	a7-PAM- G [33] Ef Curva FI	PAM_tipo
Co. Nr.	pEC50	% Eficacia	PAM tipo
205	7,42	883	–
206	7,36	985	–
207	5,48	1085	1
208	6,22	898	2
209	5,50	705	0
210	5,40	632	–
211	5,31	246	–

Ejemplo D.3 : Prueba de potencial evocado auditivo en ratones DBA/2

El vehículo usado fue 20% hidroxipropil-β-ciclodextrina (HP-β-CD) en agua, levemente acidificó con unas pocas gotas de ácido tartárico. Tanto la solución de fármaco y vehículo fueron administrados s.c. en un volumen de 4 ml/kg.

5 Ratones macho DBA/2 (18 – 25 g) se obtuvieron de Harlan SD (Indianápolis, IN) y se alojaron en grupos hasta el inicio del experimento. Comida (Purina Rodent Chow) y agua estaban disponibles ad libitum, y la iluminación se dividió en intervalos de ciclos de 12–horas (las luces se encendieron a las 6:00 am).

10 Los ratones se anestesiaron con hidrato de cloral (400 mg/kg i.p.) y pirazol (400 mg/kg i.p.) para retrasar el metabolismo del hidrato de cloral. La anestesia se complementó periódicamente para mantener un plano quirúrgico de anestesia (80 mg/kg i.p. de hidrato de cloral y pirazol según era necesario). El animal se colocó en un adaptador de ratón (Neuroprobe, Cabin John, MD)

15 para un instrumento estereotáxico Kopf (Kopf Instruments, Tujunga, CA). Barras huecas en las orejas, unidas a auriculares miniaturas que estaban conectados a un amplificador de sonido (RadioShack), fueron colocadas adyacentes a la externalización del canal auricular. Debido a que los potenciales evocados auditivos son más consistentes a una temperatura estable de 36°C, se mantuvo la temperatura corporal a este nivel con un taco de calefacción. Se hizo una incisión en el cuero cabelludo a fin de aclarar la

20

piel del cráneo y se abrió un orificio de burr sobre la región CA3 del hipocampo
[−1,8 mm antero–posterior al hueso parietal, +2,70 mm medio–lateral de la
línea media]. Se insertó un micro electrodo recubierto con teflón, de cables de
acero inoxidable en la capa celular piramidal CA3 del hipocampo (1,65 – 1,70
5 mm debajo de la superficie cerebral dorsal). La ubicación del electrodo final se
identificó por la presencia de los potenciales de acción complejo típicos de las
neuronas piramidales del hipocampo. Después del procedimiento quirúrgico, se
colocó un electrodo de referencia en la dura, anterior al hueso parietal y
contralateral al electrodo de registro. La actividad eléctrica se amplificó 1000
10 veces con un pasa banda de 1 a 500 Hz, y condujo a un análogo a
transformador digital (RC Electronics, Bakersfield, CA) para promediar por
computadora. Tonos de 3000 Hz, duración 10 ms y 72 dB SPL (nivel de
presión de sonido) se generaron como una onda seno y se presentó en pares,
con un intervalo intra–par de 500 ms y 10 seg entre pares. A pesar de que los
15 ratones DBA/2 sufren de la pérdida auditiva a medida que crecen, estos tonos
se encontraron dentro del rango auditivo de los ratones.

La relación de amplitud de respuesta P20–N40 al segundo estímulo (prueba) y
el primer estímulo (acondicionamiento) proporciona una medición de la
20 inhibición sensorial; la relación de la prueba a la amplitud de
acondicionamiento (relación TC) es 0,5 o menor para la mayoría de cepas de
roedores y seres humanos normales. En la versión click pareada del modelo
AEP, respuestas a 16 pares de tonos fueron promediadas a intervalos de 5–
min. Cada promedio se filtró digitalmente con pasa banda entre 10 y 250 Hz.
25 La negatividad máxima entre 20 y 60 ms después de los dos estímulos se
seleccionó como la onda N40 y se midió en relación a la positividad

precedente, la onda P20. La amplitud de la onda P20 a la N40 se determinó tanto para el acondicionamiento y respuesta de prueba.

Se obtuvieron cinco registros (período de 5-min que contenía 16 pares de cada estímulo) antes de la inyección del compuesto para establecer la performance de procesamiento sensorial de la línea de base. Cada ratón era naïve de fármaco al momento de la experimentación. Después de la administración de compuesto, se obtuvieron registros de 5-min por un total de 95 minutos.

10 Análisis de Datos

Todos los datos fueron analizados mediante análisis multivariante de variación con mediciones repetidas. Cuando un nivel significativo de $p < 0,05$ versus resultados de la línea de base se mantenía a lo largo de los análisis, Fisher's se realizaron análisis LSD a posteriori para determinar que puntos de tiempo fueron significativos del valor de , promediado.

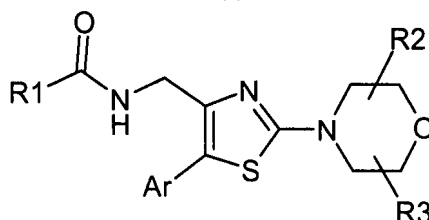
La dosis activa más baja fue:

Compuesto 18: 0,04 mg/kg s.c.

Compuesto 1: 0,63 mg/kg s.c.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto que tiene la fórmula (I)



(I)

o un isómero estereoquímico del mismo, donde

- 10 R^1 es alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido con 1 grupo ciano, alquilo C_{1-6} sustituido con 1 grupo heteroarilo, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 1, 2, 3, ó 4 grupos metilo, cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 1 grupo hidroxilo, (cicloalquilo C_{3-6}) alquilo C_{1-6} , (alquilo C_{1-6}) alquilo C_{1-6} , (halo alquilo C_{1-6}) alquilo C_{1-6} , tetrahydrofurilo, arilo, heteroarilo, pirrolidinilo, pirrolidinilo sustituido con 1 grupo alquilo C_{1-4} , o tetrahydrofurilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de metilo y oxo;

- 20 arilo es 2,2-difluoro-1,3-benzodioxolil; fenilo; o fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-4} , y aminosulfonilo;

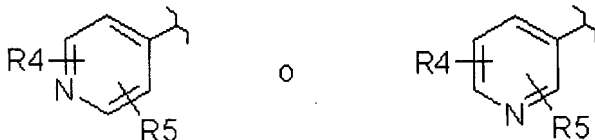
- heteroarilo es un radical heterocíclico aromático mono o bicíclico que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, opcionalmente sustituido con 1, 2 o de ser posible con 3 sustituyentes

seleccionados de alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , y trifluorometilo;

R^2 y R^3 son de manera independiente H, alquilo C_{1-4} o trifluorometilo;

5 o R^2 y R^3 se toman juntos para formar 1,2-etanodiilo o 1,3-propanodiil;

Ar es



10

R^4 y R^5 son de manera independiente H, alquilo C_{1-4} , trifluorometilo, cicloalquilo C_{3-6} o alquilo C_{1-4} ;

o una sal de adición ácida del mismo, o un solvato del mismo.

15

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde

R^1 es alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-4} sustituido con 3 sustituyentes fluoro, metilo sustituido con 1 grupo ciano, metilo sustituido con 3,5-dimetil-4-ixoxazolilo, metilo sustituido con 3-metil-5-isoxazolilo, cicloalquilo C_{3-6} ,
 20 ciclopropilo sustituido con 1, 2, 3, o 4 grupos metilo, ciclopropilo sustituido con 1 grupo hidroxilo, (cicloalquilo C_{3-6}) alquilo C_{1-2} , metoximetilo, metoxietilo, (2,2,2-trifluoroetoxi)metilo, tetrahidrofurilo, arilo, heteroarilo, pirrolidinilo sustituido con 1 grupo metilo, o tetrahidrofurilo sustituido con 3 sustituyentes seleccionados de metilo y oxo;

25

arilo es 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-ilo; 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-ilo; fenilo; o fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, metilo, metoxi, y aminosulfonilo;

5

heteroarilo es furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, piridiminilo, pirazinilo, piridazinilo, tienilo, 1,2,3-tiadiazolilo, tiazolil o benzisoxazolilo, cada uno no sustituido o sustituido con 1, 2 o de ser posible 3 sustituyentes seleccionados de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter.butilo, ciclopropilo, metoxi o trifluorometilo.

10

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R^2 es hidrógeno o metilo.

15

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R^3 es metilo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R^4 es H, metilo, trifluorometilo, ciclopropilo o metoxi.

20

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R^5 es hidrógeno o metilo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R^1 es metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *ter.*-butilo, ciclopropilo, 1-metilciclopropilo, 2,2,3,3-tetrametilpropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, (ciclopropil)etilo, (ciclopropil)metilo, (ciclobutil)metilo;

25

Het es 3-metil-isoxazol-5-ilo, 3-metil-isoxazol-4-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 2-metil-5-trifluorometil-oxazol-4-ilo, 2-metil-oxazol-4-ilo.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R^2 y R^3 son metilo y
5 tienen la configuración cis.
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R^5 es metilo.
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde el compuesto es
10 N -[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-ciclopropanoacetamida (Compuesto 1);
 N -[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-4-isoxazolcarboxamida (Compuesto 18);
 N -[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-3-metil-5-isoxazolcarboxamida (Compuesto 4); y
15 N -[[2-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]-5-(2,6-dimetil-4-piridinil)-4-tiazolil]metil]-acetamida (Compuesto 60).
11. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un
20 compuesto según se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
12. Un producto que comprende
 - (a) un compuesto de la fórmula (I) según se definió en la reivindicación 1,
y
 - 25 (b) un agonista del receptor nicotínico $\alpha 7$ seleccionados de
ácido 1,4-Diazabicyclo[3.2.2]nonano-4-carboxílico, 4-bromofenil
éster, monoclóhidrato (SSR180711A); (-)-espiro[1-

azabicyclo[2.2.2]octano-3,5'-oxazolidina]-2'-ona; (+)-N-(1-
 azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo)benzo[b]furan-2-carboxamida; 3-[(2,4-
 Dimetoxi)Bencilideno]-Anabaseína Diclorhidrato (GTS-21); [N-[(3R)-
 1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo]-4-clorobenzamida Clorhidrato] PNU-
 5 282987; nicotina; vereniclina; A-582941; AR-R17779; TC-1698;
 PHA-709829; tropisetron; WAY-317538; MEM3454; EVP-6124; TC-
 5619; MEM-63908; y AZD-0328, como una preparación combinada
 para uso simultáneo, por separado o secuencial en la prevención o
 tratamiento de trastornos psicóticos, trastornos del deterioro
 10 intelectual, o enfermedades inflamatorias.

13. Un compuesto según se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10
 para usar como un medicamento.

15 14. Un compuesto según se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10
 para usar en el tratamiento de Enfermedad de Alzheimer, Demencia de los
 Cuerpos de Lewy, Trastorno de hiperactividad con déficit de atención,
 ansiedad, esquizofrenia, manía, depresión maníaca, Enfermedad de
 Parkinson, Enfermedad de Huntington, Síndrome de Tourette, trauma
 20 cerebral, jetlag, adicción a la nicotina, dolor; endotoxaemia, shock
 endotóxico, sepsis, artritis reumatoide, asma, esclerosis múltiple, psoriasis,
 urticaria, enfermedad de intestino irritable, enfermedad biliar inflamatoria,
 enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, íleo postoperatorio, pancreatitis,
 insuficiencia cardíaca, lesión pulmonar aguda o rechazo al aloinjerto;
 25 cognición en esquizofrenia, cognición en Enfermedad de Alzheimer,
 deterioro cognitivo leve, Enfermedad de Parkinson, trastorno de

hiperactividad con déficit de atención, colitis ulcerativa, pancreatitis, artritis, sepsis, íleo postoperatorio o lesión pulmonar aguda.

- 5 **15.** Un proceso para preparar una composición farmacéutica según se definió en la reivindicación 11 que comprende el paso de mezclar íntimamente un portador farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

MORFOLINOTIAZOLES COMO MODULADORES ALOSTÉRICOS
POSITIVOS ALFA 7

5 **RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a derivados morfolinotiazol y sus sales farmacéuticamente aceptables, procesos para prepararlos, composiciones farmacéuticas que los contienen y sus usos en terapia. La invención en particular se refiere a moduladores alostéricos positivos de receptores acetilcolina nicotínicos, dichos moduladores alostéricos positivos que tengan la capacidad de aumentar la eficacia de agonistas del receptor nicotínico.

15 **Sector:** Industria farmacéutica, específicamente nuevos derivados morfolinotiazol y composiciones farmacéuticas que los contienen, útiles para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso. Asimismo, la presente invencion revela procesos de preparación de tales derivados morfolinotiazol.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 417/14	
(22) Fecha de solicitud: 20/04/12		(71) Solicitante(s): JANSSEN PHARMACEUTICA NV	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 09177347.3	(32) Fecha 27-11-09	(33) País EP
		(72) Inventor(es): MACDONALD, Gregor, James; DE BOECK Benoît, Christian, Albert Ghislain ; LEENAERTS, Joseph, Elisabeth.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional:27-06-12		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 03-06-11	
Fecha de presentación de la solicitud: 25-11-10		No. publicación: WO 2011/064288 A1	
No. de solicitud: PCT/EP2010/068193			
(54) Título: "MORFOLINOTIAZOLES COMO MODULADORES ALOSTÉRICOS POSITIVOS ALFA 7 "			

Resumen.-Reivindicación(es):

Resumen:

La presente invención se refiere a derivados morfolinotiazol y sus sales farmacéuticamente aceptables, procesos para prepararlos, composiciones farmacéuticas que los contienen y sus usos en terapia. La invención en particular se refiere a moduladores alostéricos positivos de receptores acetilcolina nicotínicos, dichos moduladores alostéricos positivos que tengan la capacidad de aumentar la eficacia de agonistas del receptor nicotínico.

Sector: Industria farmacéutica, específicamente nuevos derivados morfolinotiazol y composiciones farmacéuticas que los contienen, útiles para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso. Asimismo, la presente invencion revela procesos de preparación de tales derivados morfolinotiazol.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION

PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 20-04-12

(51) Clasificación Internacional: C07D 417/14

(71) Solicitante(s): JANSSEN PHARMACEUTICA NV

(72) Inventor(es): MACDONALD, Gregor, James; DE BOECK, Benoit, Christian, Albert Ghislain y LEENAERTS, Joseph, Elisabeth.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad

(32) Fecha

(33) País

09177347.3

27-11-09

EP

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 27-06-12

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

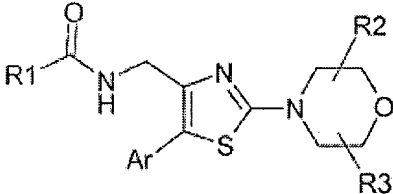
Fecha de presentación de la solicitud: 25-11-10

No. de solicitud: PCT/EP2010/068193

(87) Publicación internacional:

Fecha: 03-06-11

No. Publicación : WO 2011/064288 A1



(I)

(54) Titulo: "MORFOLINOTIAZOLES COMO MODULADORES ALOSTÉRICOS POSITIVOS ALFA 7 "

(57) Resumen.-Reivindicación (es):

Resumen:

La presente invención se refiere a derivados morfolinotiazol y sus sales farmacéuticamente aceptables, procesos para prepararlos, composiciones farmacéuticas que los contienen y sus usos en terapia. La invención en particular se refiere a moduladores alostéricos positivos de receptores acetilcolina nicotínicos, dichos moduladores alostéricos positivos que tengan la capacidad de aumentar la eficacia de agonistas del receptor nicotínico.

Sector: Industria farmacéutica, específicamente nuevos derivados morfolinotiazol y composiciones farmacéuticas que los contienen, útiles para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso. Asimismo, la presente invencion revela procesos de preparación de tales derivados morfolinotiazol.

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
Industria y Comercio		DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES	
SUPERINTENDENCIA		TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS	
PATENTE DE INVENCION		PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐	
(21) No. de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 20-04-12	
(51) Clasificación Internacional: C07D 417/14			
(71) Solicitante(s): JANSSEN PHARMACEUTICA NV			
(72) Inventor(es): MACDONALD, Gregor, James; DE BOECK, Benoît, Christian, Albert Ghislain y LEENAERTS, Joseph, Elisabeth.			
(74) Apoderado: ALICIA LLORED A RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	09177347.3	27-11-09	EP
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 27-06-12		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 03-06-11	
Fecha de presentación de la solicitud: 25-11-10		No. publicación: WO 2011/064288 A1	
No. de solicitud: PCT/EP2010/068193			
(54) Título: "MORFOLINOTIAZOLES COMO MODULADORES ALOSTÉRICOS POSITIVOS ALFA 7 "			

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
3 June 2011 (03.06.2011)(10) International Publication Number
WO 2011/064288 A1(51) International Patent Classification:
C07D 417/14 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)(74) Common Representative: JANSSEN PHARMACEU-
TICA NV; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).(21) International Application Number:
PCT/EP2010/068193(22) International Filing Date:
25 November 2010 (25.11.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09177347.3 27 November 2009 (27.11.2009) EP(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE/BE]; Turn-
houtseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MACDONALD,
Gregor, James [GB/BE]; c/o Janssen Pharmaceutica NV,
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE). DE BOECK,
Benoit, Christian, Albert, Ghislain [BE/BE]; c/o
Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340
Beerse (BE). LEENAERTS, Joseph, Elisabeth
[BE/BE]; c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg
30, B-2340 Beerse (BE).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))



WO 2011/064288 A1

(54) Title: MORPHOLINOTHIAZOLES AS ALPHA 7 POSITIVE ALLOSTERIC MODULATORS

(57) Abstract: The present invention relates to morpholinothiazole derivatives and pharmaceutically acceptable salts thereof, processes for preparing them, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy. The invention particularly relates to positive allosteric modulators of nicotinic acetylcholine receptors, such positive allosteric modulators having the capability to increase the efficacy of nicotinic receptor agonists.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PRD3101f - PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2010/068193	International filing date (day/month/year) 25/11/2010	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 27/11/2009
Applicant JANSSEN PHARMACEUTICA NV		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/068193

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D417/14 A61K31/427 A61P25/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2009/127678 A1 (GLAXO GROUP LTD [GB]; DINNELL KEVIN [GB]; LIGHTFOOT ANDREW P [GB]; MAR) 22 October 2009 (2009-10-22) See claim 1. -----	1-15



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 March 2011

Date of mailing of the international search report

11/03/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Menchaca, Roberto

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2010/068193

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009127678 A1	22-10-2009	AR 071203 A1	02-06-2010
		AU 2009237649 A1	22-10-2009
		AU 2009237650 A1	22-10-2009
		CA 2721630 A1	22-10-2009
		CA 2725441 A1	22-10-2009
		EP 2279183 A1	02-02-2011
		EP 2279184 A1	02-02-2011
		WO 2009127679 A1	22-10-2009
		KR 20100133016 A	20-12-2010
		KR 20100135911 A	27-12-2010
		PE 17242009 A1	06-12-2009
		US 2011034515 A1	10-02-2011
		US 2011028486 A1	03-02-2011
		UY 31769 A1	30-09-2009

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No. PCT/EP2010/068193	International filing date (day/month/year) 25.11.2010	Priority date (day/month/year) 27.11.2009
--	--	--

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D417/14 A61K31/427 A61P25/00

Applicant
JANSSEN PHARMACEUTICA NV

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Fax: +31 70 340 - 3016	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer Menchaca, Roberto Telephone No. +31 70 340-9524
---	--	--



WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2010/068193

Box No. I

Basis of the opinion

1.

With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

☒

the international application in the language in which it was filed

☐

a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2.

☐

This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3.

With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:

a. (means)

☐

on paper

☐

in electronic form

b. (time)

☐

in the international application as filed

☐

together with the international application in electronic form

☐

subsequently to this Authority for the purposes of search

4.

☐

In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5.

Additional comments:

Box No. V

Reasoned statement under Rule 43b/s.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1.

Statement

Novelty (N)

Yes: Claims

1-15

No: Claims

Inventive step (IS)

Yes: Claims

1-15

No: Claims

Industrial applicability (IA)

Yes: Claims

1-15

No: Claims

2.

Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2010/068193

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Document

Reference is made to the following document:

D1 WO 2009/127678 A1 (2009-10-22)

2 Novelty

No prior art document discloses the presently claimed morpholino-thiazole derivatives of formula (I). The subject-matter of present independent claims 1, 11-12 and 15, respectively disclosing the referred compounds, pharmaceutical compositions and methods for the preparation thereof and their therapeutical use as modulators of nicotinic acetylcholine receptors, is therefore novel over the prior art (Article 33(2) PCT).

3 Inventive step

D1 is regarded as the closest prior art to the presently claimed invention and discloses (see claim 1) substituted indole derivatives as modulators of nicotinic acetylcholine receptors.

In contrast thereto, the presently claimed modulators of nicotinic acetylcholine receptors belong to a completely different family of heterocyclic compounds, namely the morpholino-thiazole derivatives of formula (I).

The problem to be solved could be formulated as the provision of alternative compounds acting as modulators of nicotinic acetylcholine receptors. The applicant solves this problem by using the presently claimed morpholino-thiazole derivatives of formula (I).

The presently claimed morpholino-thiazole derivatives of formula (I) constitute a completely unrelated family of compounds from that of D1, which also show the referred biological activity (see table 9, pages 74-79). The compounds of formula (I) as modulators of nicotinic acetylcholine receptors are not hinted at by any prior art document.

The subject-matter of independent claims 1, 11-12 and 15 can therefore be regarded as involving an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

Dependent claims 2-10 and 13-14 fulfill, as such, the requirements of the PCT with respect to novelty and inventive step (Articles 33(2)-(3) PCT).

Re Item VIII

Certain observations on the international application

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in D1 is not mentioned in the description, nor is this document identified therein.

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information	For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.
Amending claims under Art. 19 PCT	Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.
Filing a demand for international preliminary examination	In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT). If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).
Filing informal comments	After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.
End of the international phase	At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).
Relevant PCT Rules and more information	Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLORED**A y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. No. 53.215

6. 128
TRADUCCION OFICIAL No. 2004-10-04-469 de un documento escrito en Inglés/
español, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia
Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del
Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a ALICIA LLOREDA
y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ
otorgado por **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**

Firmado por:

Luc Quaghebeur

Titular Encargado



Certificación Notarial (Corporación)

Certificación por la cual se certifica la firma precedente.

(fdo)

Notario Público

Jozef Coppens

Sigue legalización mediante Apostilla

Esta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja
copia para futuras referencias

Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

Traducción oficial Nr 0465/04 del holandés al español por Sylvia E. van Uden,
traductora oficial

Visto para legalización por nosotros, Jozef Coppens, notario con sede en B-
2350 Vosselaar, Bélgica, de la firma de Luc Quaghebeur, Vosselaar el
24/8/2004.

Vosselaar, 24-08-2004.

Sello redondo: Jozef Coppens, Notario de Vosselaar

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. País: BELGICA
- Esta Acta pública
- 2. ha sido firmada por Coppens Jozef
- 3. actuando en calidad de Notario
- 4. y está prevista del sello de Notaria Vosselaar

Atestada

- 5. en Bruselas
- 6. el 31-8-2004
- 7. por el Servicio Federal Estatal Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y Cooperación
al Desarrollo
- 8. bajo el nr: 9805040831267560
- 9. sello

10. firma
[fue firmado]
C. Melard

Sello redondo: Servicio Federal Estatal Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y
Cooperación al Desarrollo

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.
Bogotá, 2 octubre 2004



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

268641
Sylvia Ven
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 OCT -4 A 11: 16

UAB
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



**Traducción oficial Nr 0464/04 del holandés al español por Sylvia E. van Uden,
traductora oficial**

JUZGADO DE COMERCIO

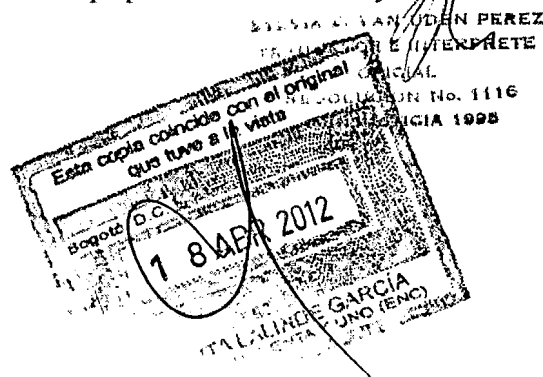
Acta de empresas

Nieuwe Kaai 41 – 2300 Turnhout

ACTA DE INSCRIPCION

Gastos: 30 euros Nr rep. 2004.00307 ROR 426

El suscrito secretario judicial del juzgado de comercio con sede en Turnhout confirma que la sociedad anónima JANSSEN PHARMACEUTICA (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) con sede en 2340 Beerse, Turnhoutseweg nr. 30, inscrito en el registro mercantil de Turnhout bajo el no. 4.203 y conocido en la base de datos empresarial bajo el no. 0403.834.160 fue fundada ante el notario Fernand Dierckx en Turnhout el 23 de octubre 1934. La sociedad también puede utilizar el nombre de “ Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development” dentro del marco de su departamento de investigación y desarrollo. El nombre de la sociedad y la denominación comercial pueden utilizarse o bien sea en forma separada o en forma conjunta. El capital social de la sociedad asciende a cincuenta millones doscientos mil euros (50.200.000). El objetivo social es: todas las acciones que tengan relación directa o indirecta con la investigación científica, la compra, la fabricación, el acondicionamiento o el reempaque, la representación, el otorgamiento de licencias o tomar licencia, la venta , la importación y la exportación, arrendar y en general cerrar toda clase de transacciones con relación a productos farmacéuticos, fitofarmacéuticos, veterinarios, biológicos, químicos o relacionados al igual que accesorios médicos, veterinarios, hospitalarios y de laboratorio, de equipos electrónicos y sus



accesorios, incluyendo computadores con destino a empresas comerciales, financieras e industriales, de artículos de textil, alimentos, artículos de plástico y de empaque; la participación en el amplio sentido de la palabra en todas sus formas posibles en otras empresas a fundar o ya fundadas con un fin similar y con todas las implicaciones comerciales y financieras del caso; bienes muebles o inmuebles que tengan una relación directa o indirecta con el fin social incluyendo todas las acciones de gestión hasta la obtención, mantenimiento, protección, entrega, venta, obtención y entrega de licencia de todas las patentes, marcas de fábrica y comerciales individuales y colectivas y derechos de autor, el transporte por cuenta de terceros. Sin embargo está excluido del objetivo actuar como arrendador en acuerdos de arriendo financieros en el sentido de la Decisión Real no 55 del 10 de noviembre de mil novecientos sesenta y siete.

Se nombraron como directivos de la sociedad a:

Collier Dirk, nacido el 15.02.1956 con domicilio en Fazantenlaan 20, B-2610 Wilrijk

De Chaffoy de Courcelles Didier, nacido el 19.11.1952, con domicilio en Karel van Byenlaan 4, B-2340 Beerse.

Hex René, nacido el 15.03.1951 con domicilio en Dorpsveldstraat 200, B-3290 Diest.

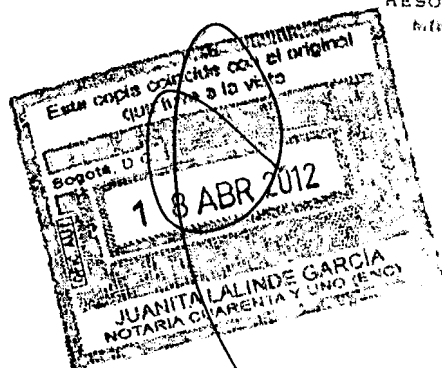
Lauwers Ludo, 27.09.1951 con domicilio en Mussenburglei 120, B-2650 Edegem

Papa John A, nacido el 01.11.1950 con domicilio en 3 Stonehenge Lane, Bridgewater NJ 08807 Estados Unidos

Peterson Per, nacido el 11.07.1944 con domicilio en 380 Mountain Road, Basking Ridge New Jersey 07920, Estados Unidos

Poon Christine, nacida el 23.06.1952, con domicilio Library Place, Princeron NJ 08540, Estados Unidos

SYLVIA E. VAN UYEN PEREZ
 TRADUCTOR E INTERPRETE
 OFICIAL
 RESOLUCION NO. 1116
 MIN JUSTICIA 1998



Sheffield David, nacido el 24.09.1948, con domicilio en Sapphire Drive 10,
West Windsor NJ 08550, Estados Unidos

Shetty Ajit, nacida el 20.05.1946, con domicilio en Wielewaalstraat 12, B-
2350 Vosselaar

Van Reet Gustaaf, nacido el 02.10.1945 con domicilio en Populierenlaan
14, B-2460 Kasterlee

Van Waeyenberge Piet, nacido el 27.10.1938 con domicilio en
Eikelenbergstraat 20, B-1700 Dilbeek

Weisman Harlan, nacido el 17.07.1952, con domicilio Rosemont,
Pennsylvania 19010, 759 Applegate Lane, Estados Unidos

No se emitió un fallo sobre declaración de quiebra y no se entregó una
solicitud para llegar a un acuerdo judicial. Tampoco se estableció un acta
de disolución de manera que a la fecha esta sociedad existe legalmente y la
información arriba mencionada es correcta.

Se procede a expedir el acta en Turnhout el 23 de agosto 2004.

El secretario

[fue firmado]

J. Meyvis

Sello redondo: Juzgado de Comercio de Turnhout

Nosotros, G. Somers, Juez encargado Presidente del Juzgado de Comercio
con sede en Turnhout declaramos que la firma del señor J. Meyvis,
secretario ante este juzgado es auténtica.

Turnhout, 24 de agosto 2004

[fue firmado]

presidente encargado, G. Somers



SYLVIA E. VAN UDEN PEREZ
TRADUCCION E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCION No. 1116
MINISTERIO DE JUSTICIA 1998

Sellos:

Visto por el servicio Federal estatal de Justicia para legalización de la firma de G. Somers. Bruselas, 30-08-2004.

El funcionario autorizado, Y van Hauwaert

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: BELGICA
- Esta Acta pública
2. ha sido firmada por Van Hauwaert, Yannick
3. actuando en calidad de funcionario público
4. y está prevista del sello de FOD Justicia, Bruselas

Atestada

5. en Bruselas
6. el 31-8-2004
7. por el Servicio Federal Estatal Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y Cooperación al Desarrollo
8. bajo el nr: 9805040831267340
9. sello

10. firma
[fue firmado]
C. Melard

Sello redondo: Servicio Federal Estatal Asuntos Exteriores, Comercio Exterior y Cooperación al Desarrollo

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.
Bogotá, 2 octubre 2004

SYLVIA E. VAN UDEN PEREZ
TRADUCTORA E INTERPRETE
OFICIAL
RESOLUCION No. 1119
MINJUSTICIA 1998



Los abajo firmados, **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Bélgica.

con domicilio en Turnhoutseweg 30
B-2340
Beerse, Bélgica.

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

JUANITA LALINDE GARCIA

The undersigned, **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**, a corporation organized and existing under the laws of Belgium.

domiciled at Turnhoutseweg 30
B-2340
Beerse, Belgium.

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Bélgica

{ss

Beerse

Hoy de de 200 , compareció , a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es

de

JANSSEN

PHARMACEUTICA N.V., la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Bélgica, domiciliada en la ciudad de Beerse, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Bélgica, que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en con fecha , y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Gezien door ons, Jozef COPPENS, notaris verblijvende te B-2350 Vosselaar, België voor echtverklaring van de handtekening van Luc Quaghebeur

Vosselaar, de 24/12/2004

Vu par nous, Jozef COPPENS, notaire, résident à B-2350 Vosselaar, Belgique, pour certification de la signature de Luc Quaghebeur

Vosselaar, le 24/12/2004

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Belgium

{ss

Beerse

On this day of 200 , personally came to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the

of

JANSSEN

PHARMACEUTICA N.V., the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Belgium, domiciled at the City of Beerse, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Belgium, that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at , under date of

, and hereby certifies that under the laws of said County the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

APOSTILLE

(Conventie van Den Haag van 5 oktober 1961)

1. Land: België
2. Deze openbare akte is ondertekend door: Coppens, Jozef
3. handelend in de hoedanigheid van: Notaris
4. is voorzien van het zegel/ de stempel van: Notaris Vosselaar

Voor echt verklaard

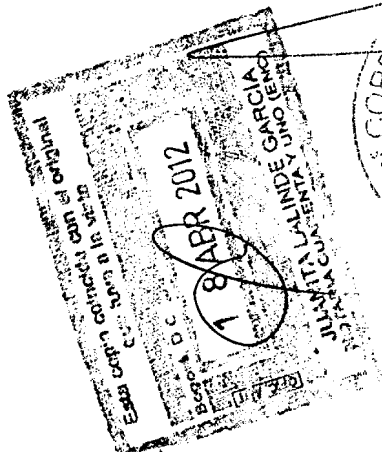
5. Te Brussel 6. Op: 31/08/2004
7. Door de Federale Overheidsdiens Buitenlandse Zaken, Buitenlandse Handel en Ontwikkelingssamenwerking

8. Onder nr.: 9805040831267560

9. Zegel/Stempel

10. Ondertekening:

J. COPPENS



135

RECHTBANK VAN KOOPHANDEL

AKTEN VAN ONDERNEMINGEN

NIEUWE KAAI 41 - 2300 TURNHOUT

GETUIGSCHRIFT VAN INSCHRIJVING

KOST:30.00 euro

Rep.nr.2004.00307

ROR.426

De ondergetekende Griffier van de Rechtbank van Koophandel, zitting houdende te Turnhout, bevestigt dat de Naamloze Vennootschap JANSSEN PHARMACEUTICA (JANSSEN PHARMACEUTICA NV), met maatschappelijke zetel te 2340 Beerse, Turnhoutseweg nr 30, ingeschreven is in het handelsregister te Turnhout onder nr 4.203, en gekend bij de Kruispuntbank van Ondernemingen onder nr 0403.834.160, werd opgericht voor het ambt van Notaris Fernand Dierckx te Turnhout op 23 oktober 1934.

De vennootschap kan ook binnen het kader van haar onderzoeks- en ontwikkelingsdivisie de handelsnaam "Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development" gebruiken.

De vennootschapsnaam en de handelsbenaming kunnen zowel afzonderlijk als samen gebruikt worden.

Het maatschappelijk kapitaal van de vennootschap bedraagt vijftig miljoen tweehonderdduizend (50.200.000) Euro.

De maatschappelijke doelstelling is: alle handelingen die rechtstreeks of onrechtstreeks verband houden met het wetenschappelijk onderzoek, het aankopen, de fabricage, de conditionering of het wederverpakken, de vertegenwoordiging, het licentiegeven of het in licentie nemen, de verkoop, de import en de export, het in huur geven en in het algemeen het afsluiten van alle mogelijke transacties met betrekking tot farmaceutische, fytofarmaceutische, veterinaire, biologische, chemische of aanverwante producten, alsmede medische, veterinaire, hospitaal- en laboratorariumbenodigdheden, van elektronische apparatuur en hun onderdelen, waaronder begrepen computers, bestemd voor commerciële, financiële en industriële ondernemingen, van textielwaren, voedingswaren, plasticwaren en verpakkingswaren; het deelnemen, in de ruimste betekenis op alle mogelijke wijze in andere op te richten of reeds opgerichte ondernemingen met gelijkaardig doel, diensvolgens over te gaan tot alle handels of financiële bewerkingen; roerende of onroerende, die rechtstreeks of onrechtstreeks met het maatschappelijk doel verbandhouden, met inbegrip van het stellen van alle daden van beheer en beschikking strekkende tot verkrijging, handhaving, bescherming, overdracht, verkoop, licentienemen en in licentiegeven van alle octroöien individuele en collectieve fabrieks- en handelsmerken en auteursrechten, het vervoer voor rekening van derden. Van het doel is echter uitgesloten, het optreden als verhuurder in financieringshuurovereenkomsten in de zin van het Koninklijk Besluit nummer 55 dd. tien november negentienhonderd zevenenzestig.

Tot bestuurders van de vennootschap werden benoemd:

Collier Dirk, geboren op 16.02.1956, wonende te Fazantenlaan 20, B-2610 Wilrijk

De Chaffoy de Courcelles Didier, geboren op 19.11.1952, wonende te Karel van Nyenlaan 4, B-2340 Beerse

Hex René, geboren op 15.03.1951, wonende te Dorpsveldstraat 200, B-3290 Diest

Lauwers Ludo, 27.09.1951, wonende te Mussenburglei 120, B-2650 Edegem

Papa John A, geboren op 01.11.1950, wonende te 3 Stonehenge Lane, Bridgewater, NJ 08807, USA

Peterson Per, geboren op 11.07.1944, wonende te 380 Mountain Road, Basking Ridge, New Jersey 07920, USA

Poon Christine, geboren op 23.06.1952, wonende te 72 Library Place, Princeton, NJ 08540, USA

Sheffield David, geboren op 24.09.1948, wonende te Sapphire Drive 10, West Windsor, NJ 08550, USA

Shetty Ajit, geboren op 20.05.1946, wonende te Wielewaalstraat 12, B-2350 Vosselaar

Van Rest Gustaaf, geboren op 02.10.1945, wonende te Populierenlaan 14, B-2460 Kasterlee

Van Waeyenberge Piet, geboren op 27.10.1938, wonende te Eikelenbergstraat 20, B-1700 Dilbeek

Weisman Harlan, geboren op 17.07.1952, wonende te Rosemont, Pennsylvania 19010, 759 Applegate Lane, USA

Er werd geen vonnis tot faillietverklaring uitgesproken en er werd geen aanvraag ingediend tot het bekomen van een gerechtelijk akkoord.

Er is eveneens geen akte tot ontbinding neergelegd, zodat deze vennootschap op vandaag rechtmatig bestaat en de bovenstaande gegevens juist zijn.

Ter cirkonde waarvan het tegenwoordig getuigschrift wordt afgeleverd, te Turnhout op 23 augustus 2004



de griffier,

J. Meyvis



Wij, G. Somers, Rechter en Voorzitter van de Rechtbank van Koophandel, zitting houdende te Turnhout, verklaren echt en authentiek de handtekening van de Heer J. Meyvis, griffier bij deze Rechtbank, hiervoor getuigd.

Turnhout, 24 augustus 2004

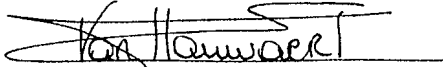


de wnd. Voorzitter

Gezien in de FEDERALE OVERHEIDSDIENST
JUSTITIE voor legalisatie van de handtekening
van G. SOXERS
Brussel, ...

30-08-2004

De gemachtigde ambtenaar,



Y VAN HAUWAERT

APOSTILLE

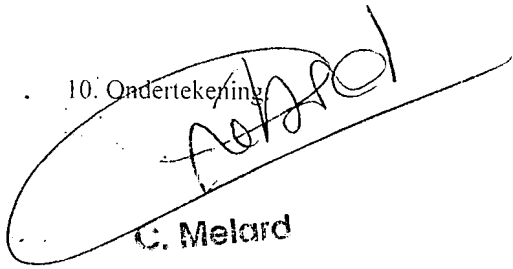
(Conventie van Den Haag van 5 oktober 1961)

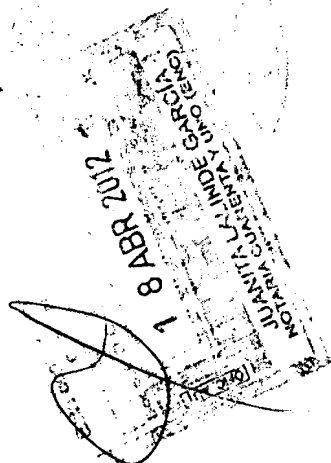
1. Land: België
2. Deze openbare akte is ondertekend door: Van Hauwaert, Yannick
3. handelend in de hoedanigheid van: Ambtenaar
4. is voorzien van het zegel/ de stempel van: FOD Justitie
Bruxelles

Voor echt verklaard

5. Te Brussel 6. Op: 31/08/2004
7. Door de Federale Overheidsdiens Buitenlandse Zaken, Buitenlandse
Handel en Ontwikkelingssamenwerking
8. Onder nr. **9805040831267340**
9. Zegel/Stempel

10. Ondertekening


C. Melard



TRADUCCION OFICIAL No. 2012-04-18-243
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

PDR3101

Traspaso General

POR CUANTO, yo, Macdonald, Gregor James, ciudadano de Gran Bretaña, residente en c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica (en adelante llamado "Cedente"), soy empleado de Janssen Pharmaceutica NV en el momento en que se hizo la invención "MORFOLINOTIAZOLES COMO MODULADORES ALOSTERICOS POSITIVOS ALFA 7" (en adelante llamada "Invención") y yo soy co-inventor de esa invención, para la cual se presentó la Solicitud de Patente Europea no. EP 09177347.3 el 27 de noviembre de 2009 en la Oficina Europea de Patentes.

POR CUANTO, soy llamado co-inventor en la solicitud de patente anteriormente identificada; y

POR CUANTO, las condiciones bajo las cuales se hizo dicha Invención son tales que según se definen en el contrato como empleado de Janssen Pharmaceutica NV, yo automáticamente faculto a Janssen Pharmaceutica NV con domicilio en Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica (en adelante llamada "Cesionario") a todo el derecho, título e interés en dicha Invención y mejoras de ella, incluyendo el derecho a reivindicar prioridad de una solicitud de prioridad para la Invención, nacional y extranjera; y

POR CUANTO, el Cesionario desea adquirir del Cedente todo el derecho, título e interés en la Invención y mejoras de ella, incluyendo el derecho a reivindicar prioridad de una solicitud de prioridad para la Invención, nacional y extranjera; y

AHORA, POR LO TANTO, SEPASE, que, por una contraprestación buena y valiosa el recibo de lo cual es reconocido por el presente por el Cesionario, el Cedente para evitar dudas por el presente traspasa y transfiere al Cesionario todo su derecho, título e interés, incluyendo el derecho a reivindicar prioridad de una solicitud de prioridad para la Invención, en y de dicha Invención y mejoras de ella, que pudiese revelarse en una solicitud de patente y en y de dicha solicitud de patente, y todos los equivalentes extranjeros de ella, incluyendo todas las sustituciones, divisiones,

y continuaciones de ella, y en y de todas las Patentes de Invención, nacionales y extranjeras, que pudiesen otorgarse para dicha Invención, y en y de todas las extensiones, renovaciones, y reemisiones de ella, la misma para ser tenida y disfrutada por dicho Cesionario, sus sucesores y cesionarios, tan completa y enteramente como si la misma hubiese sido tenida y disfrutada por el Cedente si este Traspaso no se hubiese hecho.

Acuerdo que tengo pleno derecho y obligación para traspasar el interés traspasado por este Traspaso, y no he ejecutado y no ejecutaré ningún acuerdo en conflicto con este Traspaso.

Además acuerdo hacer, ejecutar y entregar al Cesionario cuando se solicite, cualquiera y todos los papeles, documentos, declaraciones, affidávits, u otros instrumentos que sean necesarios en el procesamiento de una solicitud o solicitudes para la Invención y mejoras de ella o reemisiones de Patente de Invención, y ayudar al Cesionario en toda manera según sea solicitado para proteger dicha Invención. Reconozco que esta obligación incluye el deber de ejecutar, de manera oportuna, cualquier Declaración y Poder que sean necesarios en el procesamiento de solicitudes relacionadas con dichas Invenciones en los Estados Unidos o en otra parte.

Acuerdo que este traspaso general tiene vigencia el 26 de noviembre de 2009.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, el Cedente ha colocado su firma y sellos este día.

(firma: ilegible)

Fecha: 28 / 3 / 2010

Macdonald, Gregor James

El suscrito Tom Coppens, un Notario Público en Vosselaar (Bélgica), Sello Notarial
por el presente certifico que este documento es una copia idéntica del original.

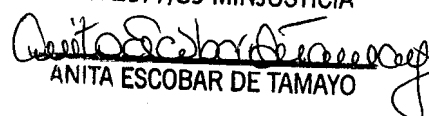
Vosselaar (Bélgica), 23 / 03 / 2012

(Firmado) Tom Coppens

(Firmado) (ilegible)

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 18 abril de 2012, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA


ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Traducción Oficial del holandés al español del texto en holandés que aparece en el documento en el cual el señor GREGOR JAMES MACDONALD cede los derechos con respecto al invento presentado en la Oficina Europea de Patentes bajo el No. EP 09177347.3 a la compañía JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., con sede en la dirección Turnhoutseweg 30, B-2340, Beerse, Bélgica.

Sello: Tom Coppens – Notario asociado – Vosselaar

Apostilla

APOSTILLA (Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: BÉLGICA
2. Este documento público fue firmado por: Coppens, Tom
3. actuando en calidad de: Notario
4. lleva estampilla / sello de: Notario - Vosselaar

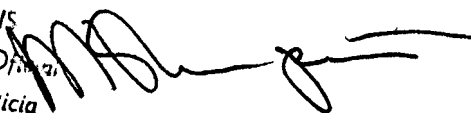
CERTIFICADO

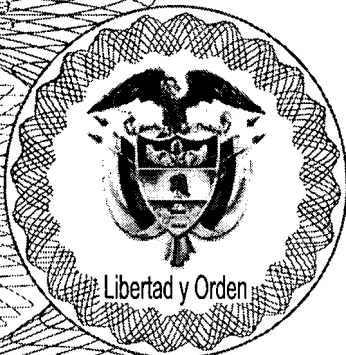
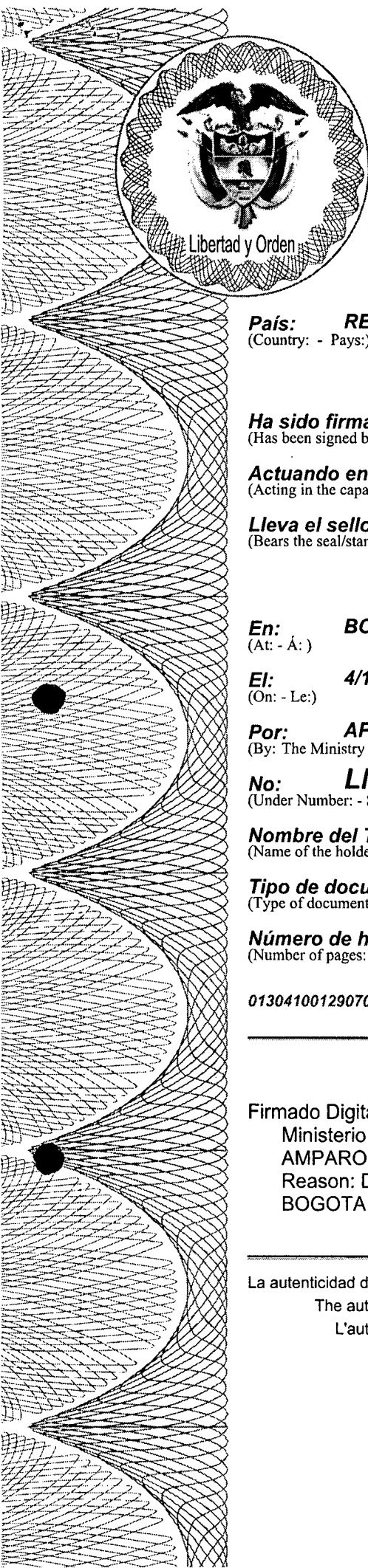
5. en Bruselas
 6. el día 29 / 03 / 2012
 7. por el Departamento Público Federal para las Relaciones Exteriores, el Comercio Internacional y la Cooperación Técnica
 8. bajo el número: **9805120329255186**
 9. estampilla / sello:
 10. Firma: (Firma ilegible) Bulcke Dominique
- 2 veces sello: Departamento Público Federal para las Relaciones Exteriores,
el Comercio Internacional y la Cooperación Técnica

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.

Bogotá D.C., 16 de abril de 2012.

MAIJA HEMPENIUS
Traductora e Intérprete Oficial
Res. 2667/89 Min. Justicia





REPÚBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
LEGALIZACION

País: **REPUBLICA DE COLOMBIA**
(Country: - Pays:)

El presente documento público
(This public document - Le présent acte public)

Ha sido firmado por: **HEMPENIUS MAIJA**
(Has been signed by: - A été signé par:)

Actuando en calidad de: **TRADUCTOR OFICIAL**
(Acting in the capacity of: - Agissant en qualité de:)

Lleva el sello/estampilla de: **TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL**
(Bears the seal/stamp of: - Est revêtu du sceau de / timbre de:)

Certificado
(Certified - Attesté)

En: **BOGOTA D.C**
(At: - Á:)

El: **4/17/2012 12:30:38 p.m.**
(On: - Le:)

Por: **APOSTILLA Y LEGALIZACIÓN**
(By: The Ministry of Foreign Affairs of Colombia - Par: Ministère des Affaires Étrangères de la Colombie)

No: **LMER123038887**
(Under Number: - Sous le numéro:)

Nombre del Titular: **9805120329255186**
(Name of the holder of document: - Nom du titulaire:)

Tipo de documento: **TRADUCCION APOSTILLA**
(Type of document: - Type du document:)

Número de hojas: **1**
(Number of pages: - Nombre de pages:)

01304100129070201131

Firmado Digitalmente por: (Digitally Signed by:)
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia
AMPARO DE LA CRUZ TAMAYO RODRIGUEZ
Reason: DOCUMENT AUTHENTICITY
BOGOTA - COLOMBIA

La autenticidad de este documento puede ser verificada en el Registro Electrónico que se encuentra en la siguiente página
The authenticity of this document may be verified by accessing the e-Register on the following web site:
L'autauthenticité de cette document peut être vérifiée en accédant l'e-Registre sur le site web suivant:

www.cancilleria.gov.co/legalizaciones

General Assignment

WHEREAS, I, **Macdonald, Gregor James**, citizen of Great Britain, residing at c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium (hereinafter called "Assignor"), am employee of Janssen Pharmaceutica NV at the time the invention "MORPHOLINOTHIAZOLES AS ALPHA 7 POSITIVE ALLOSTERIC MODULATORS" (hereinafter called "Invention") was made and I am co-inventor of that invention,

for which on the 27th day of November 2009, European Patent Application no. EP 09177347.3 was filed at the European Patent Office.

WHEREAS, I am named as co-inventor in the above-identified patent application; and

WHEREAS, the conditions under which said Invention was made are such that as defined in the contract as an employee of Janssen Pharmaceutica NV I automatically entitle Janssen Pharmaceutica NV having its place of business at Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium (hereinafter called "Assignee") to the entire right, title and interest to said Invention and improvements thereof, including the right to claim priority of a priority application for the Invention, both domestic and foreign; and

WHEREAS, the Assignee is desirous of acquiring Assignor's entire right, title and interest in the Invention and improvements thereof, including the right to claim priority of a priority application for the Invention, both domestic and foreign.

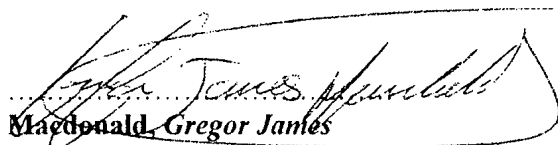
NOW, THEREFORE, BE IT KNOWN, that, for good and valuable consideration the receipt of which from the Assignee is hereby acknowledged, the Assignor for the avoidance of doubts hereby assigns and transfers to the Assignee his entire right, title and interest, including the right to claim priority of a priority application for the Invention, in and to said Invention and improvements thereof, which may be disclosed in a patent application and in and to said patent application, and all foreign equivalents thereof, including all substitutions, divisions, and continuations thereof, and in and to all Letters Patent, both domestic and foreign, that may be granted for said Invention, and in and to all extensions, renewals, and reissues thereof, the same to be held and enjoyed by said Assignee, its successors and assigns, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by Assignor if this Assignment had not been made.

I covenant that I have the full right and obligation to convey the interest assigned by this Assignment, and I have not executed and will not execute any agreement in conflict with this Assignment.

I further agree to make, execute and deliver to the Assignee upon request, any and all papers, documents, declarations, affidavits, or other instruments that may be necessary in the prosecution of any application or applications for the Invention and improvements thereof or reissues of Letters Patent, and to assist the Assignee in every way as may be requested in protecting said Invention. I acknowledge that this obligation includes the duty to execute, in a timely manner, any Declaration and Power of Attorney that may be necessary in the prosecution of applications relating to said Inventions in the United States or elsewhere.

I agree that this general assignment is effective from the 26th of November 2009.

IN TESTIMONY WHEREOF, Assignor has hereunto set his hand and seals this date.


Macdonald, Gregor James

Date

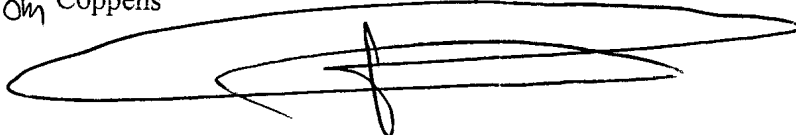
28/3/2012



The undersigned Tom Coppens, a Notary Public at Vosselaar (Belgium), does hereby certify that this document is an identical copy of the original.

Vosselaar (Belgium), 23/03/2012

(Signed) Tom Coppens



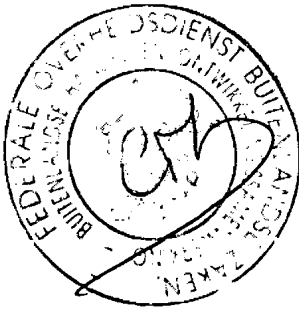
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: België
2. Deze openbare akte is ondertekend door: Coppens, Tom
3. Handelend in de hoedanigheid van: Notaris
4. Is voorzien van het zegel/ de stempel van: Notaris
Vosselaar

Voor echt verklaard

5. Te Brussel
6. Op: 29/03/2012
7. Door de Federale Overheidsdienst Buitenlandse Zaken, Buitenlandse Handel en Ontwikkelingssamenwerking
8. Onder nr. **9805120329255186**
9. Zegel / Stempel:
10. Ondertekening:



Bulcke Dominique

141

TRADUCCION OFICIAL No. 2012-04-18-242
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

PDR3101

Traspaso General

POR CUANTO, yo, Leenaerts, Joseph Elisabeth, ciudadano de Bélgica, residente en c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica (en adelante llamado "Cedente"), soy empleado de Janssen Pharmaceutica NV en el momento en que se hizo la invención "MORFOLINOTIAZOLES COMO MODULADORES ALOSTERICOS POSITIVOS ALFA 7" (en adelante llamada "Invención") y yo soy co-inventor de esa invención, para la cual se presentó la Solicitud de Patente Europea no. EP 09177347.3 el 27 de noviembre de 2009 en la Oficina Europea de Patentes.

POR CUANTO, soy llamado co-inventor en la solicitud de patente anteriormente identificada; y

POR CUANTO, las condiciones bajo las cuales se hizo dicha Invención son tales que según se definen en el contrato como empleado de Janssen Pharmaceutica NV, yo automáticamente faculto a Janssen Pharmaceutica NV con domicilio en Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica (en adelante llamada "Cesionario") a todo el derecho, título e interés en dicha Invención y mejoras de ella, incluyendo el derecho a reivindicar prioridad de una solicitud de prioridad para la Invención, nacional y extranjera; y

POR CUANTO, el Cesionario desea adquirir del Cedente todo el derecho, título e interés en la Invención y mejoras de ella, incluyendo el derecho a reivindicar prioridad de una solicitud de prioridad para la Invención, nacional y extranjera; y

AHORA, POR LO TANTO, SEPASE, que, por una contraprestación buena y valiosa el recibo de lo cual es reconocido por el presente por el Cesionario, el Cedente para evitar dudas por el presente traspasa y transfiere al Cesionario todo su derecho, título e interés, incluyendo el derecho a reivindicar prioridad de una solicitud de prioridad para la Invención, en y de dicha Invención y mejoras de ella, que pudiese revelarse en una solicitud de patente y en y de dicha solicitud de patente, y todos los equivalentes extranjeros de ella, incluyendo todas las sustituciones, divisiones,

y continuaciones de ella, y en y de todas las Patentes de Invención, nacionales y extranjeras, que pudiesen otorgarse para dicha Invención, y en y de todas las extensiones, renovaciones, y reemisiones de ella, la misma para ser tenida y disfrutada por dicho Cesionario, sus sucesores y cesionarios, tan completa y enteramente como si la misma hubiese sido tenida y disfrutada por el Cedente si este Traspaso no se hubiese hecho.

Acuerdo que tengo pleno derecho y obligación para traspasar el interés traspasado por este Traspaso, y no he ejecutado y no ejecutaré ningún acuerdo en conflicto con este Traspaso.

Además acuerdo hacer, ejecutar y entregar al Cesionario cuando se solicite, cualquiera y todos los papeles, documentos, declaraciones, affidávits, u otros instrumentos que sean necesarios en el procesamiento de una solicitud o solicitudes para la Invención y mejoras de ella o reemisiones de Patente de Invención, y ayudar al Cesionario en toda manera según sea solicitado para proteger dicha Invención. Reconozco que esta obligación incluye el deber de ejecutar, de manera oportuna, cualquier Declaración y Poder que sean necesarios en el procesamiento de solicitudes relacionadas con dichas Invenciones en los Estados Unidos o en otra parte.

Acuerdo que este traspaso general tiene vigencia el 26 de noviembre de 2009.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, el Cedente ha colocado su firma y sellos este día.

(firma: ilegible)

Fecha: 24 / 11 / 2010

Leenaerts, Joseph Elisabeth

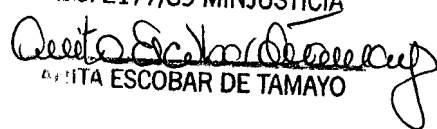
El suscrito Tom Coppens, un Notario Público en Vosselaar (Bélgica), Sello Notarial
por el presente certifico que este documento es una copia idéntica del original.

Vosselaar (Bélgica), 23 / 03 / 2012

(Firmado) Tom Coppens

(Firmado) (ilegible)

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 18 abril de 2012, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Traducción Oficial del holandés al español del texto en holandés que aparece en el documento en el cual el señor JOSEPH ELISABETH LEENAERTS cede los derechos con respecto al invento presentado en la Oficina Europea de Patentes bajo el No. EP 09177347.3 a la compañía JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., con sede en la dirección Turnhoutseweg 30, B-2340, Beerse, Bélgica.

Sello: Tom Coppens – Notario asociado – Vosselaar

Apostilla

APOSTILLA (Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: BÉLGICA
2. Este documento público fue firmado por: Coppens, Tom
3. actuando en calidad de: Notario
4. lleva estampilla / sello de: Notario - Vosselaar

CERTIFICADO

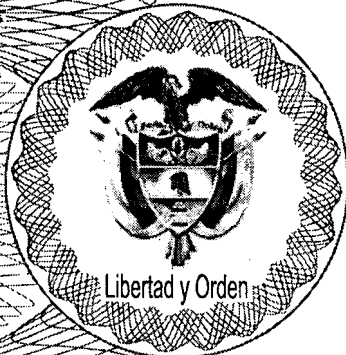
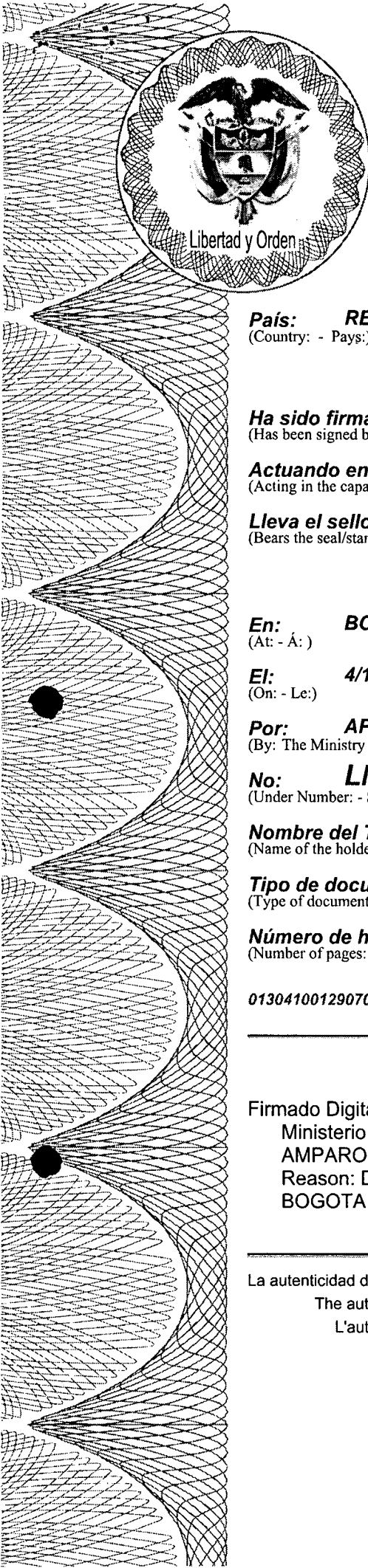
5. en Bruselas
 6. el día 29 / 03 / 2012
 7. por el Departamento Público Federal para las Relaciones Exteriores, el Comercio Internacional y la Cooperación Técnica
 8. bajo el número: **9805120329255388**
 9. estampilla / sello:
 10. Firma: (Firma ilegible) Bulcke Dominique
- 2 veces sello: Departamento Público Federal para las Relaciones Exteriores,
el Comercio Internacional y la Cooperación Técnica

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.

Bogotá D.C., 16 de abril de 2012.

MAIJA HEMPENIUS
Traductora e Intérprete Oficial
Res. 2667/89 Min. Justicia





REPÚBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
LEGALIZACION

País: **REPUBLICA DE COLOMBIA**
(Country: - Pays:)

El presente documento público
(This public document - Le présent acte public)

Ha sido firmado por: **HEMPENIUS MAIJA**
(Has been signed by: - A été signé par:)

Actuando en calidad de: **TRADUCTOR OFICIAL**
(Acting in the capacity of: - Agissant en qualité de:)

Lleva el sello/estampilla de: **TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL**
(Bears the seal/stamp of: - Est revêtu du sceau de / timbre de:)

Certificado
(Certified - Attesté)

En: **BOGOTA D.C**
(At: - À:)

El: **4/17/2012 12:30:29 p.m.**
(On: - Le:)

Por: **APOSTILLA Y LEGALIZACIÓN**
(By: The Ministry of Foreign Affairs of Colombia - Par: Ministère des Affaires Étrangères de la Colombie)

No: **LMER123029715**
(Under Number: - Sous le numéro:)

Nombre del Titular: **9805120329255388**
(Name of the holder of document: - Nom du titulaire:)

Tipo de documento: **TRADUCCION APOSTILLA**
(Type of document: - Type du document:)

Número de hojas: **1**
(Number of pages: - Nombre de pages:)

01304100129070201131

Firmado Digitalmente por: (Digitally Signed by:)
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia
AMPARO DE LA CRUZ TAMAYO RODRIGUEZ
Reason: DOCUMENT AUTHENTICITY
BOGOTA - COLOMBIA

La autenticidad de este documento puede ser verificada en el Registro Electrónico que se encuentra en la siguiente página
The authenticity of this document may be verified by accessing the e-Register on the following web site:
L'autenticité de cette document peut être vérifiée en accédant l'e-Registre sur le site web suivant:

www.cancilleria.gov.co/legalizaciones

General Assignment

WHEREAS, I, **Leenaerts, Joseph Elisabeth**, citizen of Belgium, residing at c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium (hereinafter called "Assignor"), am employee of Janssen Pharmaceutica NV at the time the invention "MORPHOLINOTHIAZOLES AS ALPHA 7 POSITIVE ALLOSTERIC MODULATORS" (hereinafter called "Invention") was made and I am co-inventor of that invention,

for which on the 27th day of November 2009, European Patent Application no. EP 09177347.3 was filed at the European Patent Office.

WHEREAS, I am named as co-inventor in the above-identified patent application; and

WHEREAS, the conditions under which said Invention was made are such that as defined in the contract as an employee of Janssen Pharmaceutica NV I automatically entitle Janssen Pharmaceutica NV having its place of business at Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium (hereinafter called "Assignee") to the entire right, title and interest to said Invention and improvements thereof, including the right to claim priority of a priority application for the Invention, both domestic and foreign; and

WHEREAS, the Assignee is desirous of acquiring Assignor's entire right, title and interest in the Invention and improvements thereof, including the right to claim priority of a priority application for the Invention, both domestic and foreign.

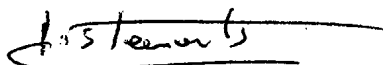
NOW, THEREFORE, BE IT KNOWN, that, for good and valuable consideration the receipt of which from the Assignee is hereby acknowledged, the Assignor for the avoidance of doubts hereby assigns and transfers to the Assignee his entire right, title and interest, including the right to claim priority of a priority application for the Invention, in and to said Invention and improvements thereof, which may be disclosed in a patent application and in and to said patent application, and all foreign equivalents thereof, including all substitutions, divisions, and continuations thereof, and in and to all Letters Patent, both domestic and foreign, that may be granted for said Invention, and in and to all extensions, renewals, and reissues thereof, the same to be held and enjoyed by said Assignee, its successors and assigns, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by Assignor if this Assignment had not been made.

I covenant that I have the full right and obligation to convey the interest assigned by this Assignment, and I have not executed and will not execute any agreement in conflict with this Assignment.

I further agree to make, execute and deliver to the Assignee upon request, any and all papers, documents, declarations, affidavits, or other instruments that may be necessary in the prosecution of any application or applications for the Invention and improvements thereof or reissues of Letters Patent, and to assist the Assignee in every way as may be requested in protecting said Invention. I acknowledge that this obligation includes the duty to execute, in a timely manner, any Declaration and Power of Attorney that may be necessary in the prosecution of applications relating to said Inventions in the United States or elsewhere.

I agree that this general assignment is effective from the 26th of November 2009.

IN TESTIMONY WHEREOF, Assignor has hereunto set his hand and seals this date.


.....
Leenaerts, Joseph Elisabeth

Date 24 NOV.



The undersigned **Tom Coppens**, a Notary Public at Vosselaar (Belgium), does hereby certify that this document is an identical copy of the original.
Vosselaar (Belgium), 23/03/2012
(Signed) **Tom Coppens**



APOSTILLE

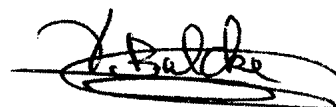
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: België
2. Deze openbare akte is ondertekend door: Coppens, Tom
3. Handelend in de hoedanigheid van: Notaris
4. Is voorzien van het zegel/ de stempel van: Notaris
Vosselaar

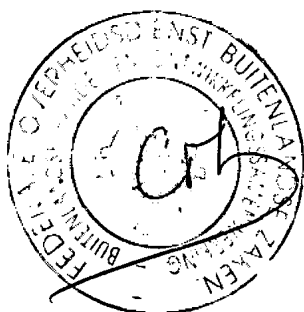
Voor echt verklaard

5. Te Brussel
6. Op: 29/03/2012
7. Door de Federale Overheidsdienst Buitenlandse Zaken, Buitenlandse Handel
en Ontwikkelingssamenwerking
8. Onder nr. **9805120329255388**
9. Zegel / Stempel:

10. Ondertekening:



Bulcke Dominique



TRADUCCION OFICIAL No. 2012-04-18-241
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

PDR3101

Traspaso General

POR CUANTO, yo, De Boeck, Benoît Christian Albert Ghilain, ciudadano de Bélgica, residente en c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica (en adelante llamado "Cedente"), soy empleado de Janssen Pharmaceutica NV en el momento en que se hizo la invención "MORFOLINOTIAZOLES COMO MODULADORES ALOSTERICOS POSITIVOS ALFA 7" (en adelante llamada "Invención") y yo soy co-inventor de esa invención, para la cual se presentó la Solicitud de Patente Europea no. EP 09177347.3 el 27 de noviembre de 2009 en la Oficina Europea de Patentes.

POR CUANTO, soy llamado co-inventor en la solicitud de patente anteriormente identificada; y

POR CUANTO, las condiciones bajo las cuales se hizo dicha Invención son tales que según se definen en el contrato como empleado de Janssen Pharmaceutica NV, yo automáticamente faculto a Janssen Pharmaceutica NV con domicilio en Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica (en adelante llamada "Cesionario") a todo el derecho, título e interés en dicha Invención y mejoras de ella, incluyendo el derecho a reivindicar prioridad de una solicitud de prioridad para la Invención, nacional y extranjera; y

POR CUANTO, el Cesionario desea adquirir del Cedente todo el derecho, título e interés en la Invención y mejoras de ella, incluyendo el derecho a reivindicar prioridad de una solicitud de prioridad para la Invención, nacional y extranjera; y

AHORA, POR LO TANTO, SEPASE, que, por una contraprestación buena y valiosa el recibo de lo cual es reconocido por el presente por el Cesionario, el Cedente para evitar dudas por el presente traspasa y transfiere al Cesionario todo su derecho, título e interés, incluyendo el derecho a reivindicar prioridad de una solicitud de prioridad para la Invención, en y de dicha Invención y mejoras de ella, que pudiese revelarse en una solicitud de patente y en y de dicha solicitud de patente, y todos los equivalentes extranjeros de ella, incluyendo todas las sustituciones, divisiones,

y continuaciones de ella, y en y de todas las Patentes de Invención, nacionales y extranjeras, que pudiesen otorgarse para dicha Invención, y en y de todas las extensiones, renovaciones, y reemisiones de ella, la misma para ser tenida y disfrutada por dicho Cesionario, sus sucesores y cesionarios, tan completa y enteramente como si la misma hubiese sido tenida y disfrutada por el Cedente si este Traspaso no se hubiese hecho.

Acuerdo que tengo pleno derecho y obligación para traspasar el interés traspasado por este Traspaso, y no he ejecutado y no ejecutaré ningún acuerdo en conflicto con este Traspaso.

Además acuerdo hacer, ejecutar y entregar al Cesionario cuando se solicite, cualquiera y todos los papeles, documentos, declaraciones, affidávits, u otros instrumentos que sean necesarios en el procesamiento de una solicitud o solicitudes para la Invención y mejoras de ella o reemisiones de Patente de Invención, y ayudar al Cesionario en toda manera según sea solicitado para proteger dicha Invención. Reconozco que esta obligación incluye el deber de ejecutar, de manera oportuna, cualquier Declaración y Poder que sean necesarios en el procesamiento de solicitudes relacionadas con dichas Invenciones en los Estados Unidos o en otra parte.

Acuerdo que este traspaso general tiene vigencia el 26 de noviembre de 2009.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, el Cedente ha colocado su firma y sellos este día.

(firma: ilegible)Fecha: 16 / 03 / 2010

De Boeck, Benoît Christian Albert Ghilain

El suscrito Tom Coppens, un Notario Público en Vosselaar (Bélgica),Sello Notarial

por el presente certifico que este documento es una copia idéntica del original.

Vosselaar (Bélgica), 23 / 03 / 2012

(Firmado) Tom Coppens

(Firmado) (ilegible)

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 18 abril de 2012, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA



ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Traducción Oficial del holandés al español del texto en holandés que aparece en el documento en el cual el señor BENOIT CHRISTIAN ALBERT GHISLAIN DE BOECK cede los derechos con respecto al invento presentado en la Oficina Europea de Patentes bajo el No. EP 09177347.3 a la compañía JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., con sede en la dirección Turnhoutseweg 30, B-2340, Beerse, Bélgica.

Sello: Tom Coppens – Notario asociado – Vosselaar

Apostilla

APOSTILLA (Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: BÉLGICA
2. Este documento público fue firmado por: Coppens, Tom
3. actuando en calidad de: Notario
4. lleva estampilla / sello de: Notario - Vosselaar

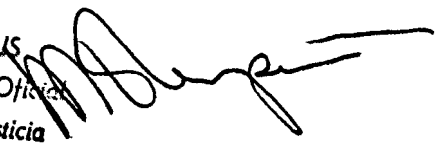
CERTIFICADO

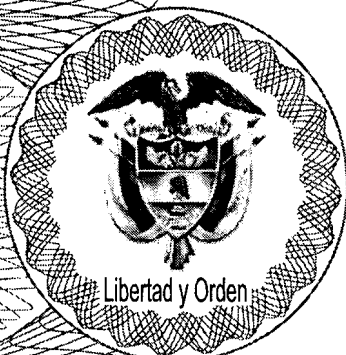
5. en Bruselas
 6. el día 29 / 03 / 2012
 7. por el Departamento Público Federal para las Relaciones Exteriores, el Comercio Internacional y la Cooperación Técnica
 8. bajo el número: **9805120329255287**
 9. estampilla / sello:
 10. Firma: (Firma ilegible) Bulcke Dominique
- 2 veces sello: Departamento Público Federal para las Relaciones Exteriores,
el Comercio Internacional y la Cooperación Técnica

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.

Bogotá D.C., 16 de abril de 2012.

MAIJA HEMPENIUS
Traductora e Intérprete Oficial
Res. 2667/89 Min. Justicia





REPÚBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
LEGALIZACION

País: **REPUBLICA DE COLOMBIA**
(Country: - Pays:)

El presente documento público
(This public document - Le présent acte public)

Ha sido firmado por: **HEMPENIUS MAIJA**
(Has been signed by: - A été signé par:)

Actuando en calidad de: **TRADUCTOR OFICIAL**
(Acting in the capacity of: - Agissant en qualité de:)

Lleva el sello/estampilla de: **TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL**
(Bears the seal/stamp of: - Est revêtu du sceau de / timbre de:)

Certificado
(Certified - Attesté)

En: **BOGOTA D.C**
(At: - À:)

El: **4/17/2012 12:30:14 p.m.**
(On: - Le:)

Por: **APOSTILLA Y LEGALIZACIÓN**
(By: The Ministry of Foreign Affairs of Colombia - Par: Ministère des Affaires Étrangères de la Colombie)

No: **LMER123014637**
(Under Number: - Sous le numéro:)

Nombre del Titular: **9805120329255287**
(Name of the holder of document: - Nom du titulaire:)

Tipo de documento: **TRADUCCION APOSTILLA**
(Type of document: - Type du document:)

Número de hojas: **1**
(Number of pages: - Nombre de pages:)

01304100129070201131

Firmado Digitalmente por: (Digitally Signed by:)
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia
AMPARO DE LA CRUZ TAMAYO RODRIGUEZ
Reason: DOCUMENT AUTHENTICITY
BOGOTA - COLOMBIA

La autenticidad de este documento puede ser verificada en el Registro Electrónico que se encuentra en la siguiente página
The authenticity of this document may be verified by accessing the e-Register on the following web site:
L'autenticité de cette document peut être vérifiée en accédant l'e-Registre sur le site web suivant:

www.cancilleria.gov.co/legalizaciones

General Assignment

WHEREAS, I, **De Boeck, Benoît Christian Albert Ghislain**, citizen of Belgium, residing at c/o Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium (hereinafter called "Assignor"), am employee of Janssen Pharmaceutica NV at the time the invention "MORPHOLINOTHIAZOLES AS ALPHA 7 POSITIVE ALLOSTERIC MODULATORS" (hereinafter called "Invention") was made and I am co-inventor of that invention,

for which on the 27th day of November 2009, European Patent Application no. EP 09177347.3 was filed at the European Patent Office.

WHEREAS, I am named as co-inventor in the above-identified patent application; and

WHEREAS, the conditions under which said Invention was made are such that as defined in the contract as an employee of Janssen Pharmaceutica NV I automatically entitle Janssen Pharmaceutica NV having its place of business at Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium (hereinafter called "Assignee") to the entire right, title and interest to said Invention and improvements thereof, including the right to claim priority of a priority application for the Invention, both domestic and foreign; and

WHEREAS, the Assignee is desirous of acquiring Assignor's entire right, title and interest in the Invention and improvements thereof, including the right to claim priority of a priority application for the Invention, both domestic and foreign.

NOW, THEREFORE, BE IT KNOWN, that, for good and valuable consideration the receipt of which from the Assignee is hereby acknowledged, the Assignor for the avoidance of doubts hereby assigns and transfers to the Assignee his entire right, title and interest, including the right to claim priority of a priority application for the Invention, in and to said Invention and improvements thereof, which may be disclosed in a patent application and in and to said patent application, and all foreign equivalents thereof, including all substitutions, divisions, and continuations thereof, and in and to all Letters Patent, both domestic and foreign, that may be granted for said Invention, and in and to all extensions, renewals, and reissues thereof, the same to be held and enjoyed by said Assignee, its successors and assigns, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by Assignor if this Assignment had not been made.

I covenant that I have the full right and obligation to convey the interest assigned by this Assignment, and I have not executed and will not execute any agreement in conflict with this Assignment.

I further agree to make, execute and deliver to the Assignee upon request, any and all papers, documents, declarations, affidavits, or other instruments that may be necessary in the prosecution of any application or applications for the Invention and improvements thereof or reissues of Letters Patent, and to assist the Assignee in every way as may be requested in protecting said Invention. I acknowledge that this obligation includes the duty to execute, in a timely manner, any Declaration and Power of Attorney that may be necessary in the prosecution of applications relating to said Inventions in the United States or elsewhere.

I agree that this general assignment is effective from the 26th of November 2009.

IN TESTIMONY WHEREOF, Assignor has hereunto set his hand and seals this date.


.....
De Boeck, Benoît Christian Albert Ghislain

Date 16-03-2012



The undersigned **Tom Coppens**, a Notary Public at Vosselaar (Belgium), does hereby certify that this document is an identical copy of the original.
Vosselaar (Belgium), 23/03/2012
(Signed) **Tom Coppens**



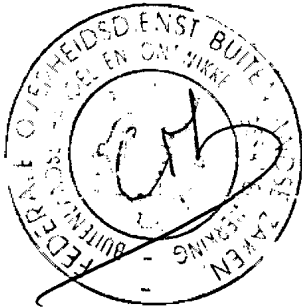
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: België
2. Deze openbare akte is ondertekend door: Coppens, Tom
3. Handelend in de hoedanigheid van: Notaris
4. Is voorzien van het zegel/ de stempel van: Notaris
Vosselaar

Voor echt verklaard

5. Te Brussel
6. Op: 29/03/2012
7. Door de Federale Overheidsdienst Buitenlandse Zaken, Buitenlandse Handel en Ontwikkelingssamenwerking
8. Onder nr. **9805120329255287**
9. Zegel / Stempel:
10. Ondertekening:



Bulcke Dominique

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0029739	
				Bogotá D.C., Marzo 26 de 2012 - 16:48:00	
RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.				NI 830.022.145	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	157699404	26/03/2012	23.342.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO Vr. CONCEPTO		
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00 590.000.00		
			===== \$590.000.00 =====		
SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-065796- -00000-0000 Fecha: 2012-04-20 16:47:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 151					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240 Marzo 26 de 2012 - 16:48:05					



No. 12-065796- -00000-0000

Fecha: 2012-04-20 16:47:26
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 151

	LISTA DE CHEQUEO ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES
--	--

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐