



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 349 416**

⑯ Int. Cl.:

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/4365 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **05812144 .3**

⑯ Fecha de presentación : **18.10.2005**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1807434**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **18.07.2007**

④ Título: **Tienopiridinas como potenciadores alostéricos del receptor muscarínico M₄.**

⑩ Prioridad: **25.10.2004 US 621785 P**

⑦ Titular/es: **ELI LILLY AND COMPANY
Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285, US**

④ Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.01.2011

⑦ Inventor/es: **Rubio Esteban, Almudena y
Hilliard, Darryl, Wayne**

④ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.01.2011

⑦ Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 349 416 T3

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

Descripción

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I), sus composiciones y procedimientos para la potenciación alostérica del subtipo M_4 del receptor muscarínico que comprende administrar a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto de

5 Fórmula (I). Además, la presente invención se refiere a procedimientos para preparar los compuestos de Fórmula I y sus intermedios.

La presente invención proporciona compuestos que son moduladores alostéricos selectivos del subtipo M_4 del receptor muscarínico. Se cree que el receptor muscarínico

10 M_4 desempeña un papel en la modulación de la función sináptica en áreas fundamentales del cerebro implicadas en la regulación del humor, las ansias, la atención y la cognición.

Como resultado, proporciona una diana terapéutica nueva para el tratamiento de las psicosis; los trastornos de la atención, tales como el trastorno de hiperactividad con déficit de la atención (ADHD); los trastornos cognitivos, que incluyen la pérdida de la memoria; y

15 la adicción a drogas. Los subtipos M_2 y M_4 del receptor muscarínico también están implicados en los efectos analgésicos inducidos por agonistas muscarínicos, pero se cree que los efectos secundarios de tales tratamientos están asociados sobre todo con la activación del receptor M_2 . Por consiguiente, los compuestos que modulan

20 selectivamente los receptores M_4 proporcionarían una nueva estrategia de tratamiento para el dolor neuropático, sin efectos secundarios indeseados.

A diferencia de los compuestos que actúan en el sitio de unión del neurotransmisor (sitio ortostérico), los moduladores alostéricos actúan en un sitio diferente en el receptor. El uso de los moduladores alostéricos proporciona varias ventajas en el tratamiento de

25 enfermedades. Christopoulos, *Nature Reviews* (2002) 1: 198-210. Por ejemplo, bajo condiciones de saturación (altas concentraciones de potenciador alostérico) no sería esperable la estimulación excesiva del receptor muscarínico M_4 , puesto que es

dependiente del neurotransmisor endógeno para la activación. En segundo lugar, los agonistas alostéricos ejercen sus efectos fisiológicos sólo en presencia del agonista

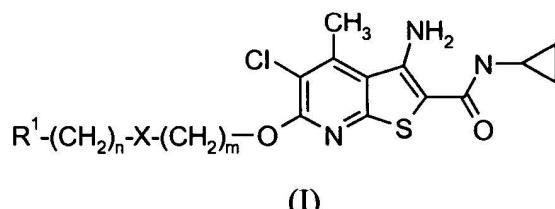
30 endógeno. Como resultado, es menos probable que los potenciadores alostéricos produzcan el estado de desensibilización o de regulación negativa del receptor, que están asociados con la estimulación colinérgica excesiva. Finalmente, los moduladores alostéricos suelen mostrar una mayor selectividad por el receptor, especialmente porque

35 el sitio de unión ortostérico está bien conservado entre los subtipos de receptores muscarínicos.

Actualmente, no han sido informados moduladores alostéricos selectivos del subtipo M₄ del receptor muscarínico. Por consiguiente, el desarrollo de potenciadores alostéricos selectivos de M₄ mejorará en gran medida la capacidad para tratar trastornos tales como las psicosis y el dolor, sin efectos secundarios indeseados. Por consiguiente, la presente 5 invención proporciona una clase de moduladores alostéricos de los receptores muscarínicos M₄, composiciones que comprenden estos compuestos, y estos compuestos para uso en el tratamiento y/o prevención de las psicosis, los trastornos cognitivos, los trastornos de la atención o el dolor.

10 BREVE RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La invención proporciona compuestos de Fórmula (I):



en la que

20

m es 1 ó 2;

n es 0, 1 ó 2;

X es un enlace, -O-, -SO_p-, -C(O)-, -NR²-, -C(O)-NR² o -NR²-C(O)-;

p es 0, 1 ó 2;

25

R¹ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, fenilo, piridilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolino, tiazolilo, imidazolilo o 1,3-dioxalanilo;

cuyo grupo fenilo, piperazinilo o tiazolilo puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por halo o alquilo C₁-C₂;

en la que n no puede ser 0 cuando p es 0, o cuando X es -O-, -NR² o -NR²-C(O)-;

30

R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₂;

cuyo alquilo C₁-C₂ puede estar opcionalmente sustituido con un hidroxilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 Los compuestos de Fórmula I son potenciadores del receptor muscarínico.

Específicamente, los compuestos de Fórmula I son potenciadores alostéricos del subtipo M₄ del receptor muscarínico. Puesto que estos compuestos potencian los efectos fisiológicos asociados con la activación del receptor M₄, los compuestos son útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con la activación inadecuada de los receptores M₄.

- 5 Estos trastornos incluyen: psicosis (particularmente, esquizofrenia); trastornos cognitivos (por ejemplo, pérdida de la memoria); trastornos de la atención (tales como el trastorno de hiperactividad con déficit de atención); y el dolor (particularmente, el dolor neuropático).
- 10 En una forma de realización, esta invención proporciona una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 15 En otra forma de realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para producir un compuesto representado por la Formula I, y sus intermedios.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en la potenciación 20 selectiva de un receptor M₄.

En otra forma de realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I o una de sus composiciones farmacéuticas para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos asociados con los receptores 25 muscarínicos M₄. La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula I para uso en terapia.

De los trastornos asociados con los receptores muscarínicos M₄, resultan de particular importancia la psicosis, el dolor, los trastornos de la atención y los trastornos cognitivos, 30 tales como la pérdida de la memoria.

Por consiguiente, en una forma de realización de preferencia, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento del dolor.

35 En otra forma de realización de preferencia, la presente invención proporciona un

compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento de las psicosis.

En otra forma de realización de preferencia, la presente invención proporciona un

5 compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento de trastornos cognitivos.

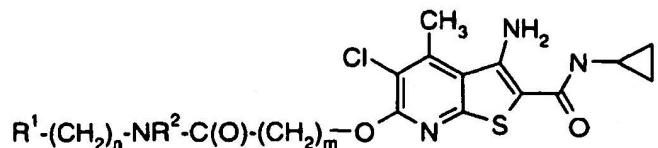
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

10 Los términos y las abreviaturas utilizados en las preparaciones y los ejemplos tienen sus significados normales a menos que se designe de otra manera. Por ejemplo “°C” se refiere a grados Celsius; “N” se refiere a normal o a normalidad; “mol” se refiere a mol o a moles; “h” se refiere a hora(s); “eq” se refiere a equivalente; “g” se refiere a gramo o a gramos; “l” se refiere a litro o a litros; “M” se refiere a molar o a molaridad; “salmuera” se
15 refiere a la disolución acuosa saturada de cloruro de sodio; “J” se refiere a hercio; “EV” se refiere a la electrovaporización; “EM” se refiere a la espectrometría de masas; “RMN” se refiere a la espectroscopía de resonancia magnética nuclear; “CCF” se refiere a la cromatografía en capa fina; “ACN” se refiere al acetonitrilo; “DMF” se refiere a la N,N-dimetilformamida; “DMSO” se refiere al sulfóxido de dimetilo; “Et₂O” se refiere al éter
20 dietílico; “EtOAc” se refiere al acetato de etilo; “MeOH” se refiere al metanol; “EtOH” se refiere al etanol; “iPrOH” se refiere al isopropanol; “TEA” se refiere a la trietilamina; “TFA” se refiere al ácido trifluoroacético; “THF” se refiere al tetrahidrofurano.

25 Según se utiliza en el presente documento, el término “alquilo C₁-C₄” se refiere a cadenas alifáticas saturadas monovalentes, lineales o ramificadas, de 1 a 4 átomos de carbono e incluye, pero no está limitado a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. Los términos “alquilo C₁-C₃” y “alquilo C₁-C₂” están abarcados en la definición “alquilo C₁-C₄”.

30 “Halo”, “halógeno” y “haluro” representan un átomo de cloro, flúor, bromo o yodo. Los halógenos de preferencia incluyen el cloro y el flúor.

Resultará evidente para el experto en la técnica que cuando X es -NR²-C(O)-, el compuesto de Fórmula (I) es como se representa a continuación:



5

Determinados compuestos de la presente invención pueden existir como estereoisómeros. Las designaciones de (R)- y (S)- de Cahn-Prelog-Ingold y las designaciones del L- y D- para la estereoquímica en comparación con los isómeros del gliceraldehído se utilizan en el presente documento para hacer referencia a los isómeros específicos. Los estereoisómeros específicos pueden prepararse por síntesis estereoespecífica o pueden resolverse y recuperarse por medio de técnicas conocidas en la técnica, tales como la cromatografía en fases quirales estacionarias y la recristalización fraccionada de las sales de adición formadas por medio de reactivos utilizados para ese fin. En la técnica se conocen procedimientos útiles para resolver y recuperar estereoisómeros específicos y están descritos en E. L. Eliel y S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, (Wiley-Interscience 1994), y J. Jacques, A. Collet, and S. H. Wilen, *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, Wiley-Interscience 1981). Se entiende que la presente invención contempla todos los enantiómeros y mezclas de enantiómeros, incluidos los racematos.

20

El experto en la técnica reconocerá que determinados compuestos de la presente invención pueden existir como tautómeros. Se entiende que las formas tautoméricas de los compuestos de Fórmula (I) también están abarcadas en la presente invención.

25

La presente invención incluye las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I. Un compuesto de la presente invención puede tener un grupo funcional suficientemente básico, que puede reaccionar con cualquiera de una serie de ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable.

30

La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” según se utiliza en el presente documento, se refiere a una sal de un compuesto de la Fórmula I anterior. Debe reconocerse que el contraión concreto que forma una parte de cualquier sal de la presente invención no es por lo general de naturaleza crítica, a condición de que la sal en su totalidad sea farmacológicamente aceptable y a condición de que el contraión no contribuya con características indeseadas a la sal en su totalidad.

35

Los compuestos de Fórmula I y los intermedios que se describen en el presente documento forman sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables con una amplia diversidad de ácidos orgánicos e inorgánicos e incluyen las sales fisiológicamente aceptables que son de uso frecuente en química farmacéutica. Tales sales también son parte de la presente invención. Una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable está formada a partir de un ácido farmacéuticamente aceptable, como es bien sabido en la técnica. Tales sales incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977), que son conocidas por el experto en la técnica. Véase también, The Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection, and Use. P. H. Stahl and C. G. Wermuth (ED.s), Verlag, Zurich (Suiza) 2002.

Los ácidos inorgánicos típicos utilizados para formar tales sales incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, hipofosfórico, metafosfórico, pirofosfórico, y similares. También pueden utilizarse las sales derivadas de ácidos orgánicos, tales como ácidos alifáticos mono y dicarboxílicos, ácidos alcanoicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanoicos e hidroxialcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos. Tales sales farmacéuticamente aceptables incluyen por consiguiente el acetato, fenilacetato, trifluoroacetato, acrilato, ascorbato, benzoato, clorobenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, 15 metilbenzoato, o-acetoxibenzoato, naftaleno-2-benzoato, bromuro, isobutirato, fenilbutirato, α -hidroxibutirato, butino-1,4-dicarboxilato, hexino-1,4-dicarboxilato, caprato, caprilato, cinamato, citrato, formato, fumarato, glicolato, heptanoato, hipurato, lactato, malato, maleato, hidroximaleato, malonato, mandelato, mesilato, nicotinato, isonicotinato, nitrato, oxalato, ftalato, teraftalato, propiolato, propionato, fenilpropionato, salicilato, 20 sebacato, succinato, suberato, bencensulfonato, p-bromobencensulfonato, clorobencensulfonato, etilsulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, metilsulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftalen-2-sulfonato, naftalen-1,5-sulfonato, p-toluensulfonato, xilensulfonato, tartarato y similares.

Según se utiliza en el presente documento, el término "paciente" se refiere a un mamífero que está afectado con uno o más trastornos asociados con los receptores M_4 . Cobayas, perros, gatos, ratas, ratones, caballos, ganado, ovejas y seres humanos son ejemplos de mamíferos dentro del alcance del significado del término. Se entenderá que el paciente de mayor preferencia es un ser humano.

También se reconocerá que el experto en la técnica puede actuar sobre los trastornos

tratando a un paciente actualmente afectado con los trastornos o tratando de manera profiláctica a un paciente afectado con los trastornos con una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula I. Por consiguiente, los términos "tratamiento" y "tratar" pretenden hacer referencia a todos los procedimientos en los que puede haber un retardo, 5 interrupción, detención, control o parada de la progresión de los trastornos descritos en el presente documento, y pretenden incluir el tratamiento profiláctico de tales trastornos, pero no indican necesariamente la eliminación total de todos los síntomas del trastorno.

Según se utiliza en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" de un 10 compuesto de Fórmula I se refiere a una cantidad que es eficaz para tratar los trastornos descritos en el presente documento.

Al igual que con cualquier grupo de compuestos farmacéuticamente activos, algunos 15 grupos son de preferencia en su aplicación de uso final. Las formas de realización de preferencia de la presente invención se analizan a continuación.

- (a) m es 1;
- (b) m es 2;
- (c) n es 0;
- 20 (d) n es 1;
- (e) n es 2;
- (f) X es un enlace;
- (g) X es -C(O)-NR²-;
- (h) X es -O-;
- 25 (i) R¹ es hidrógeno;
- (j) R¹ es hidroxilo;
- (k) R¹ es alquilo C₁-C₄;
- (l) R¹ es piridilo;
- (m) R¹ es piperazinilo;
- 30 (n) R¹ es morfolino;
- (o) R² es hidrógeno;

Los compuestos de preferencia de la presente invención incluyen: ciclopropilamida del ácido de 3-amino-5-cloro-6-metoxi-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico; 35 ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-4-metil-6-(2-morfolin-4-il-etoxy)-tieno[2,3-

b]piridin-2-carboxílico.

El experto en la técnica apreciará que pueden seleccionarse otras formas de realización

de preferencia combinando las formas de realización de preferencia anteriores, o por

5 referencia a los ejemplos dados en el presente documento.

Esquemas

Los compuestos dados a conocer en el presente documento pueden producirse según los

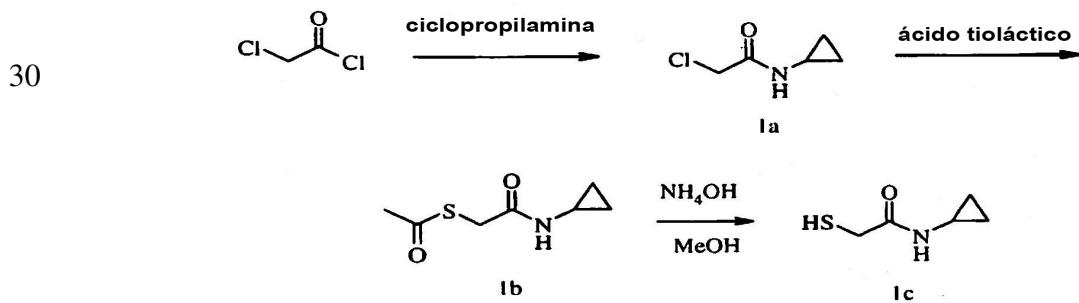
10 siguientes esquemas. Los esquemas, las preparaciones y los ejemplos no deben entenderse de ninguna manera como limitantes del modo en que pueden producirse los compuestos.

El experto en la técnica apreciará que la introducción de determinados sustituyentes

15 creará asimetría en los compuestos de Fórmula (I). La presente invención contempla todos los estereoisómeros, enantiómeros y las mezclas de enantiómeros, que incluyen los racematos y diastereómeros. Resulta de preferencia que los compuestos de la invención que contengan centros quirales sean enantiómeros únicos.

20 Un experto en la técnica reconocerá que las etapas individuales de los siguientes esquemas pueden variarse para proporcionar los compuestos de Fórmula (I). El orden concreto de las etapas requeridas para producir los compuestos de Fórmula (I) depende del compuesto particular que se esté sintetizando, del compuesto de partida y de la relativa labilidad de los restos sustituidos. Algunos sustituyentes se han eliminado en los 25 siguientes esquemas para mayor claridad y no pretenden limitar de ningún modo la enseñanza de los esquemas.

Esquema I

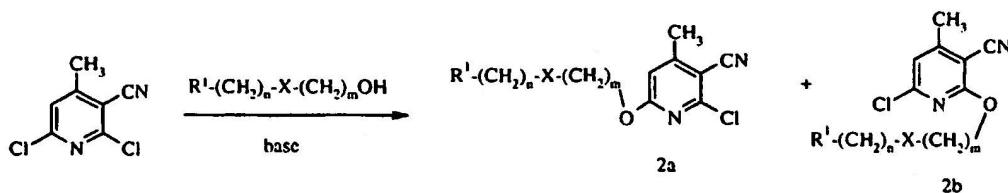


35

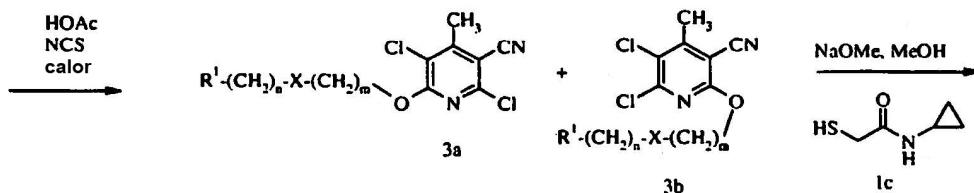
En la primera operación de síntesis (Esquema 1), se hace reaccionar cloruro de cloroacetilo con ciclopropilamina en presencia de una base, por ejemplo, TEA o piridina, en un disolvente aprótico, por ejemplo, éter dietílico o cloruro de metileno, a temperaturas que varían desde 0 °C hasta la temperatura ambiente, para dar la amida intermedia 5 Compuesto 1a. El Compuesto 1a se trata con ácido tioláctico y una base, por ejemplo, TEA en un disolvente aprótico polar, por ejemplo, diclorometano para dar la amida intermedia Compuesto 1b. El Compuesto 1b se hidroliza en un alanol inferior (C_1 - C_4), por ejemplo, MeOH, y disolución concentrada de hidróxido de amonio desde 0 °C hasta temperatura ambiente para dar el reactivo tiol Compuesto 1c. El producto puede aislarse 10 y purificarse por medio de técnicas muy conocidas en la técnica, tales como precipitación, filtración, extracción, trituración con evaporación, cromatografía y recristalización.

Esquema II

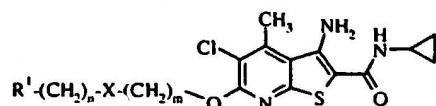
15



20



25



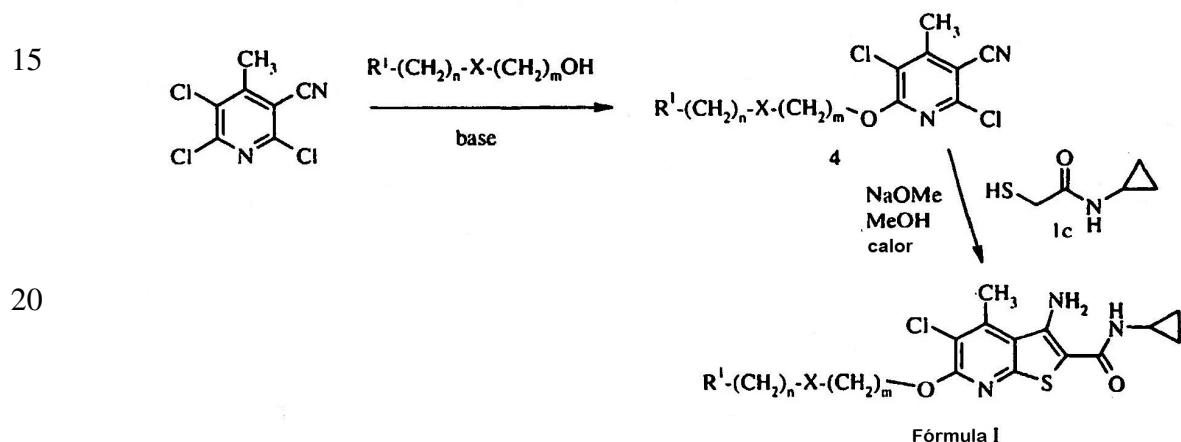
Fórmula I

30

En otra operación de síntesis del Esquema II, se trata 2,5-dicloro-4-metil-nicotinonitrilo con un anión de alcóxido, generado a partir de un alanol y una base, por ejemplo, hidruro de sodio o bis(trimetilsilil)amida de litio en disolvente alanol desde 0 °C hasta temperatura ambiente durante un tiempo de reacción de 30 minutos a 24 horas, para dar 35 una mezcla de los productos de desplazamiento 2a y 2b. Se realiza la cloración de la

mezcla 2a y 2b con 2-4 equivalentes de N-clorosuccinimida en ácido acético glacial de 100 a 140 °C en un recipiente de reacción sellado durante 24 a 48 horas para dar la mezcla intermedia clorada 3a y 3b. La mezcla clorada 3a y 3b se trata con el Compuesto 1c en presencia de una base adecuada, tal como alcóxido de sodio, alcóxido de potasio o 5 alcóxido de litio, en la que el alcóxido es un alcóxido de peso molecular más bajo. La base está en un alanol, tal como metanol. Una base preferida en disolución de alanol es el metóxido de sodio en MeOH. La reacción se lleva a cabo a 100 a 140 °C en un recipiente de reacción sellado durante 30 minutos a 4 horas para producir el compuesto de Fórmula I. El producto puede aislarse y purificarse por medio de las técnicas descritas 10 anteriormente.

Esquema III

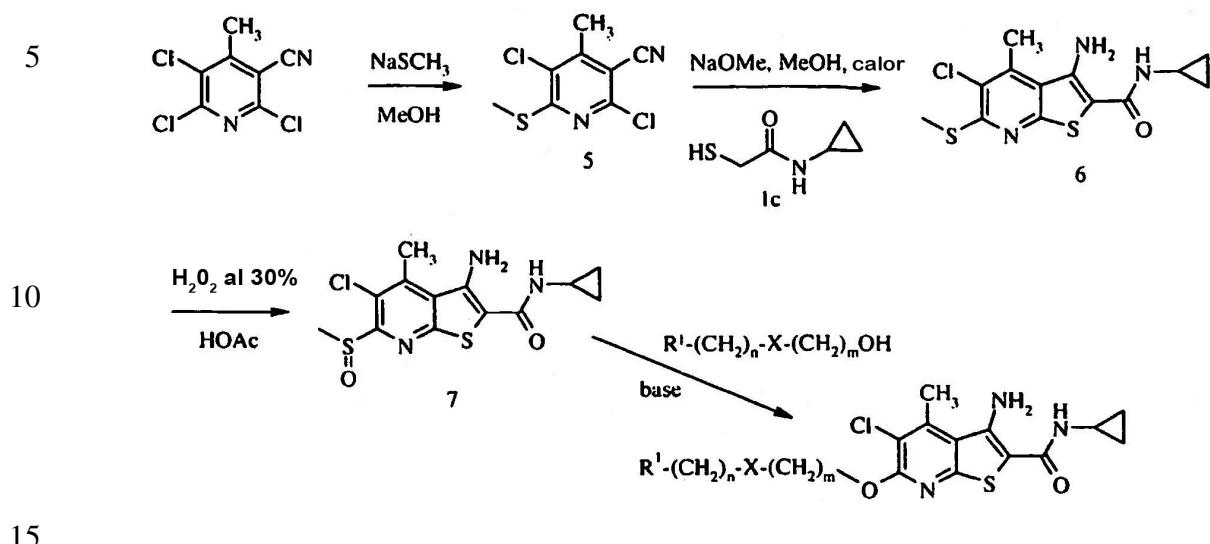


25

En el Esquema III, se trata 4-metil-2,5,6-tricloro-nicotinonitrilo con un anión de alcóxido, generado a partir de un alanol y una base, por ejemplo, hidruro de sodio o bis(trimetilsilil)amida de litio en disolvente alanol desde 0 °C hasta temperatura ambiente durante 30 minutos a 24 horas para dar un producto de desplazamiento 4. El 30 intermedio 4 se trata con el reactivo Compuesto 1c como en el Esquema I para dar la Fórmula 1. El producto puede aislarse y purificarse por medio de las técnicas descritas anteriormente.

35

Esquema IV



Fórmula I

En el Esquema IV, se trata 4-metil-2,5,6-tricloro-nicotinonitrilo con un tioalcóxido (C_1-C_4) de litio, sodio o potasio, de peso molecular inferior, tal como tiometóxido de sodio en un 20 alanol (C_1-C_4) de peso molecular inferior, tal como MeOH, para dar el producto de desplazamiento 5. Se hace reaccionar el intermedio 5 con el Compuesto 1c del Esquema I para dar el compuesto 6. El Compuesto 6 se oxida con, por ejemplo, peróxido de hidrógeno en un alanol (C_1-C_4) de peso molecular inferior, tal como MeOH, desde temperatura ambiente hasta 40 °C y de 12 a 48 horas para dar el sulfóxido 7. El 25 desplazamiento del sulfóxido 7 por un alcóxido en alanol, como en los Esquemas I o II, da los compuestos de Fórmula I. El producto puede aislarse y purificarse por medio de las técnicas descritas anteriormente.

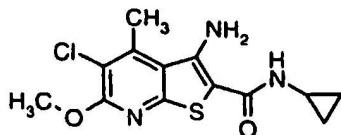
EJEMPLOS

30

Ejemplo 1

Ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-6-metoxi-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

35



5

A. 2-Cloro-N-ciclopropil-acetamida

A una disolución de ciclopropilamina (50,0 g, 0,876 mol) en diclorometano (700 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de 2-cloroacetilo (49,4 g, 0,436 mol) gota a gota por medio de un embudo. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas, a continuación se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se concentró hasta obtener un sólido naranja, que se suspendió en 500 ml de hexano, a continuación se filtró. El sólido naranja recogido se secó bajo un sistema de vacío central durante 30 minutos. Esto dio el compuesto del título como un sólido naranja (58,12 g, 99%). Masa (m/z): 134,1 (M⁺+1).

15

B. S-ciclopropilcarbamoilmetil éster del ácido tioacético

A una disolución de 2-cloro-N-ciclopropil-acetamida (58,1 g, 0,435 mol) en diclorometano (700 ml) a 0 °C se le añadió ácido tioláctico (49,65 g, 0,652 mol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos, a continuación se añadió TEA (88,0 g, 0,870 mol) muy lentamente (reacción exotérmica). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas, a continuación se vertió sobre 700 ml de agua con agitación. La fase acuosa se acidificó hasta pH 2 con HCl 5N, se agitaron las fases y se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 400 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, a continuación se secó (sulfato de magnesio anhidro), se filtró y se concentró dando el compuesto del título como un sólido amarillo-naranja (74,5 g, 99%). Masa (m/z): 174,1 (M⁺+1).

C. N-Ciclopropil-2-mercaptop-acetamida.

A una disolución de S-ciclopropilcarbamoilmetil éster del ácido tioacético (17,0 g, 98,14 mmol) en MeOH (200 ml) se le añadió una disolución de hidróxido de amonio al 28% en agua (17 ml). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La disolución de reacción se vertió en agua (400 ml) y se acidificó hasta pH 2 con HCl 5N. La disolución se extrajo con EtOAc (6 x 200 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio anhidro), se filtró y se concentró dando el compuesto del

título como un sólido naranja claro (12,87 g, 99%). Masa (m/z): 132,1 ($M^+ + 1$).

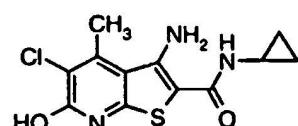
D. 2,5-Dicloro-6-metoxi-4-metil-nicotinonitrilo.

- 5 A una suspensión de 2,5,6-tricloro-4-metil-nicotinonitrilo (11,0 g, 49,67 mmol, Tetrahedron, 1977, 33, 113-117) en MeOH (125 ml) se le añadió disolución de metóxido de sodio (al 25% en peso en MeOH) (11,92 ml, 52,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se extinguío por la adición de agua (300 ml) y se formó un precipitado espeso, blanco. Se añadieron otros 200 ml de agua y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. El precipitado se recogió por medio de filtración y se secó (horno de vacío durante 16 horas a 60 °C) dando el compuesto del título como un sólido blancuzco (10,05 g, 93%). Masa (m/z): 217,0 ($M^+ + 1$).
- 10 15 E. Ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-6-metoxi-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

A una disolución de N-ciclopropil-2-mercaptopo-acetamida (6,65 g, 50,68 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió disolución de metóxido de sodio (al 25% en peso en MeOH) (11,59 ml, 50,68 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y a continuación se trató con 2,5-dicloro-6-metoxi-4-metil-nicotinonitrilo (10,0 g, 46,07 mmol). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre 500 ml de agua fría. Se formó un precipitado espeso, blanco. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos, a continuación se recogió el sólido por filtración. El sólido coposo blanco (compuesto del título) se colocó en el horno de vacío a 60 °C para llevar a sequedad durante la noche (7,74 g, 54%). Masa (m/z): 312,0 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 2

- 30 Ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-6-hidroxi-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



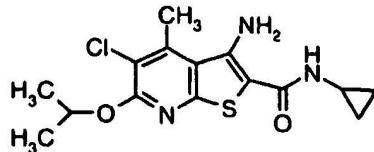
A una disolución de ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-6-metoxi-4-metil-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxílico (5,0 g, 16,04 mmol) en DMF (45 ml) se le añadió tiometóxido de sodio sólido al 95% (1,30 g, 17,64 mmol). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 100 °C durante 5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extinguió mediante la adición de agua (75 ml). La mezcla se acidificó hasta pH 2 por la adición de HCl 5N. De manera gradual, se formó un precipitado espeso, blanco, que se agitó a 0 °C durante 10 minutos, a continuación se recogió mediante filtración. El sólido se secó en el horno de vacío durante la noche a 60 °C dando el compuesto del título como un sólido blanco (4,13 g, 86%). Masa (m/z): 298,0 (M^++1).

10

Ejemplo 3

Ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-6-isopropoxi-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

15



20 A. Mezcla 1:1 de 2-cloro-6-isopropoxi-4-metil-nicotinonitrilo y 6-cloro-2-isopropoxi-4-metil-nicotinonitrilo.

A una suspensión de 2,6-dicloro-4-metilnicotinonitrilo (0,500 g, 2,67 mmol) en 4 ml de 2-propanol a 0 °C se le añadió gota a gota una disolución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en hexanos) (2,67 ml, 2,67 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 20 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se extinguió por la adición de agua (10 ml). La mezcla se repartió entre agua y EtOAc (75 ml de cada uno) y las fases se agitaron y se separaron. Se lavó la fase orgánica con salmuera, a continuación se secó (sulfato de magnesio anhidro), se filtró y se concentró dando el compuesto del título (sólido color bronce, 0,510 g, 91% de rendimiento) como una mezcla 1:1 de regiosímeros (basándose en los datos de RMN). Masa (m/z): 211,0 (M^++1).

35 B. Mezcla 1:1 de 2,5-dicloro-6-isopropoxi-4-metil-nicotinonitrilo y 5,6-dicloro-2-isopropoxi-4-metil-nicotinonitrilo.

Se añadió una mezcla 1:1 de 2-cloro-6-isopropoxi-4-metil-nicotinonitrilo y 6-cloro-2-isopropoxi-4-metil-nicotinonitrilo (0,510 g, 2,42 mmol), ácido acético glacial (7 ml) y N-clorosuccinimida (1,29 g, 9,68 mmol) a un tubo de reacción de vidrio grueso, con tapón de rosca. Se selló el tubo de reacción y se calentó la mezcla a 125 °C durante 48 horas.

- 5 La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc (100 ml de cada uno). Las fases se agitaron y se separaron. La fase orgánica se lavó sucesivamente con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml). Se secó la fase orgánica (sulfato de magnesio anhidro), se filtró y se concentró dando un aceite marrón. La cromatografía de resolución rápida (hexano:EtOAc 5:1) dio el compuesto del título (sólido blanco, 0,400 g, 67% de rendimiento) como una mezcla 1:1 de regioisómeros (basándose en los datos de RMN). Masa (m/z): 243,0 (M⁺-1).

- 15 C. Ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-6-isopropoxi-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

A una disolución de N-ciclopropil-2-mercaptopo-acetamida (0,498 g, 3,80 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió disolución de metóxido de sodio (al 25% en peso en MeOH) (0,652 ml, 2,85 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, 20 a continuación se trató con una mezcla 1:1 de 2,5-dicloro-6-isopropoxi-4-metil-nicotinonitrilo y 5,6-dicloro-2-isopropoxi-4-metil-nicotinonitrilo (0,400 g, 1,63 mmol). Se selló el recipiente de reacción, se calentó a 100 °C durante 2,5 horas y posteriormente se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre agua (60 ml), a continuación se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se 25 lavaron con salmuera (50 ml), se secó (sulfato de magnesio anhidro), se filtró y se concentró dando un sólido marrón amarillo. La cromatografía de resolución rápida (hexano:EtOAc 1,5:1) dio el compuesto del título como un sólido color bronce (20 mg). Masa (m/z): 340,1 (M⁺+1).

- 30 Ejemplo 4

Ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-6-(2-metoxi-etoxy)-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

35



A. Mezcla 1:1 de 2-cloro-6-(2-metoxi-etoxy)-4-metil-nicotinonitrilo y 6-cloro-2-(2-metoxi-etoxy)-4-metil-nicotinonitrilo.

A una suspensión de 2,6-dicloro-4-metilnicotinonitrilo (0,500 g, 2,67 mmol) en 6 ml de 2-

5 metoximetanol a 0 °C se le añadió gota a gota una disolución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en hexanos) (2,67 ml, 2,67 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 20 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se extinguío por la adición de agua (10 ml). La mezcla se repartió entre agua y EtOAc (75 ml de cada uno) y las fases se agitaron y se separaron. Se lavó la fase orgánica con salmuera, a continuación se secó (sulfato de magnesio anhídrico), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía de resolución rápida (hexano:EtOAc 5:1) dando el compuesto del título (sólido blanco, 0,530 g, 88% de rendimiento) como una mezcla 1:1 de regiosímeros (basándose en los datos de RMN). Masa (m/z): 227,0 ($M^+ + 1$).

10 15 B. Mezcla 1:1 de 2,5-dicloro-6-(2-metoxi-etoxy)-4-metil-nicotinonitrilo y 5,6-dicloro-2-(2-metoxi-etoxy)-4-metil-nicotinonitrilo.

Se añadió una mezcla 1:1 de 2-cloro-6-(2-metoxi-etoxy)-4-metil-nicotinonitrilo y 6-cloro-2-

20 (2-metoxi-etoxy)-4-metil-nicotinonitrilo (0,450 g, 1,99 mmol), ácido acético glacial (8 ml) y N-clorosuccinimida (1,06 g, 7,94 mmol) a un tubo de reacción de vidrio grueso, con tapón de rosca. Se selló el tubo de reacción y la mezcla se calentó a 110 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre agua y EtOAc (100 ml de cada uno). Las fases se agitaron y se separaron. La fase orgánica se lavó sucesivamente con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 x 50 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio anhídrico), se filtró y se concentró dando el compuesto del título como un aceite amarillo naranja (0,453 g, 87% de rendimiento) en una mezcla 1:1 de regiosímeros (basándose en los datos de RMN). Masa (m/z): 261,0 ($M^+ - 1$).

25 30 C. Ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-6-(2-metoxi-etoxy)-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico.

A una disolución de N-ciclopropil-2-mercaptop-acetamida (0,452 g, 3,45 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió disolución de metóxido de sodio (al 25% en peso en MeOH) (0,589 ml, 2,58 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos,

35 a continuación se trató con una mezcla 1:1 de 2,5-dicloro-6-(2-metoxi-etoxy)-4-metil-

nicotinonitrilo y 5,6-dicloro-2-(2-metoxi-etoxy)-4-metil-nicotinonitrilo (0,450 g, 1,72 mmol). Se selló el recipiente de reacción, se calentó a 100 °C durante 2,5 horas y posteriormente se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre agua (60 ml), a continuación se extrajo con EtOAc (2 x 40ml). Las fases orgánicas combinadas se 5 lavaron con salmuera (50 ml), se secó (sulfato de magnesio anhídrico), se filtró y se concentró dando sólido marrón amarillo. La cromatografía de resolución rápida (hexano:EtOAc 1,5:1) dio el compuesto del título como un sólido color crema (53 mg, 10%). Masa (m/z): 356,1 ($M^+ + 1$).

10 Ejemplo 5

Ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-6-(2-hidroxietoxi)-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

15



A. 2,5-Dicloro-4-metil-6-metilsulfanil-nicotinonitrilo.

20 A una suspensión de 2,5,6-tricloro-4-metil-nicotinonitrilo (10,0 g, 45,2 mmol, Tetrahedron, 1977, 33, 113-117) en MeOH (150 ml) a 0 °C se le añadió tiometóxido de sodio sólido (3,33 g, 45,2 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se extinguíó por la adición de agua (250 ml). La mezcla se repartió entre agua y EtOAc (500 ml de cada uno) y las fases se 25 agitaron y se separaron. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio anhídrico), se filtró y se concentró dando el compuesto del título como un sólido amarillo (10,5 g, 99%). Masa (m/z): 233,0 ($M^+ + 1$).

30 B. Ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-4-metil-6-metilsulfanil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico.

A una mezcla de S-ciclopropilcarbamoylmethyl éster del ácido tioacético (8,58 g, 49,5 mmol) y MeOH (100 ml) se le añadió disolución de metóxido de sodio (al 25% en peso en MeOH) (15,4 ml, 67,5 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente 35 durante 20 minutos, a continuación se trató con 2,5-dicloro-4-metil-6-metilsulfanil-

nicotinonitrilo (10,5 g, 45,0 mmol). La mezcla se mantuvo a reflujo a 100 °C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se extinguío por medio de la adición de agua (100 ml). La mezcla se repartió entre agua y EtOAc (300 ml de cada uno) y las fases se agitaron y se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 150ml). Las fases 5 orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secó (sulfato de magnesio anhidro), se filtró y se concentró dando un sólido naranja. La cromatografía de resolución rápida (hexano:EtOAc 1:1) dio el compuesto del título como un sólido amarillo (8,4 g, 57%). Masa (m/z): 328,1 (M⁺+1).

10 C. Ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-6-metanosulfinil-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

A una suspensión de ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-4-metil-6-metilsulfanil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico (7,5 g, 22,87 mmol) en ácido acético glacial (75 ml) se le 15 añadió una disolución de peróxido de hidrógeno al 30% en agua (2,85 ml, 25,16 mmol). La mezcla se agitó a 35 °C durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (300 ml). Se formó un precipitado amarillo brillante. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, a continuación se recogió el sólido por filtración y se secó bajo vacío a 60 °C durante 3 horas dando el compuesto del título como un sólido amarillo brillante (5,58 20 g, 71 %). Masa (m/z): 344,1 (M⁺+1).

D. Metiléster del ácido (3-amino-5-cloro-2-ciclopropilcarbamoil-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-6-iloxy)-acético

25 A una disolución de glicolato de metilo (6,55 g, 72,71 mmol) en THF (35 ml) a temperatura ambiente se le añadió gota a gota una disolución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en hexanos) (36,35 ml, 36,35 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos, a continuación se trató con ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-6-metanosulfinil-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico (5,0 g, 14,54 mmol). El recipiente de 30 reacción se selló y se calentó a 90 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se extinguío mediante la adición de agua (50 ml). La mezcla se repartió entre agua y EtOAc (250 ml de cada uno) y las fases se agitaron y se separaron. La fase acuosa se extrajo con 2 x 100 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se 35 secaron (sulfato de magnesio anhidro), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía de resolución rápida (hexano:EtOAc 1:1) dando el compuesto del título

como un sólido amarillo (3,1 g, 58%). Masa (m/z): 370,1 (M^++1), 368,0 (M^+-1).

E. Ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-6-(2-hidroxi-etoxy)-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

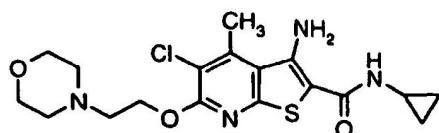
5 A una disolución de metiléster del ácido (3-amino-5-cloro-2-ciclopropilcarbamoyl-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-6-iloxy)-acético (0,250 g, 0,676 mmol) en THF (3 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota una disolución de hidruro de diisobutilaluminio (1,5 M en tolueno) (1,35 ml, 2,03 mmol). La disolución de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora. Si la reacción no se había 10 completado, según la CCF (EtOAc:hexano 2:1), podía añadirse 1,0 equivalente más de hidruro de diisobutilaluminio (1,5 M en tolueno) (0,45 ml, 0,676 mmol). Tras 15 minutos, se extinguió la reacción por la adición de 3 ml de una mezcla 1:1 de MeOH:agua. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc (50 ml de cada uno) y las fases se agitaron y se separaron. La fase acuosa se extrajo con 2 x 50 ml de EtOAc y las fases 15 orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio anhídrico), se filtró y se concentró dando un sólido amarillo. Este sólido se resuspendió en EtOAc:hexano 2:1 y, una vez disuelto, se formó un precipitado amarillo. El sólido amarillo se recogió por filtración y se secó en el horno de vacío a 60 °C durante la noche dando el compuesto del título como un sólido amarillo (0,155 g, 67%). Masa (m/z): 342,1 (M^++1).

20

Ejemplo 6

Ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-4-metil-6-(2-morfolin-4-il-etoxy)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

25



A una disolución de 4-(2-hidroxietil)morfolina (5,72 g, 43,62 mmol) en THF (25 ml) a temperatura ambiente se le añadió gota a gota una disolución de bis(trimetilsilil)-amida de litio (1,0 M en hexanos) (21,80 ml, 21,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y a continuación se trató con ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-6-metanosulfinil-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico (3,0 g, 8,72 mmol). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 80 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta 35 temperatura ambiente y se extinguió mediante la adición de agua (200 ml). Se formó un

precipitado amarillo. La mezcla se diluyó hasta 350 ml con agua y se enfrió hasta 0 °C. El precipitado amarillo se recogió por filtración. El sólido se suspendió en 100 ml de hexano:EtOAc 3:1 y se agitó durante 10 minutos. Se filtró la mezcla y el sólido recogido se secó en el horno de vacío durante la noche dando el compuesto del título como un sólido amarillo (2,11 g, 59%). Masa (m/z): 411,1 (M⁺+1), 409,1 (M⁺-1).

Ejemplo 7

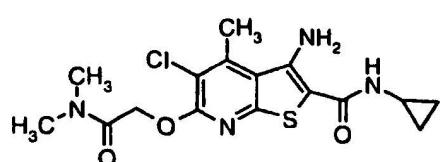
10 Ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-4-metil-6-[2-(4-metil-tiazol-5-il)-etoxi]-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



15 A una disolución de 4-metil-5-tiazol-etanol (0,375 g, 2,62 mmol) en THF (1 ml) a temperatura ambiente se le añadió gota a gota una disolución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en hexanos) (1,74 ml, 1,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y a continuación se trató con ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-6-metanosulfinil-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico (0,300 g, 0,872 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, a continuación se extinguíó mediante la adición de agua (5 ml). La mezcla se repartió entre agua y EtOAc (40 ml de cada uno). Se añadieron cinco ml de HCl 1N, se agitaron las fases y se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio anhidro), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía de resolución rápida (hexano:EtOAc 1:2) dando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0,094 g, 25%). Masa (m/z): 423,1 (M⁺+1), 421,1 (M⁺-1).

Ejemplo 8

30 Dimetilamida del ácido (3-amino-5-cloro-2-ciclopropilcarbamoyl-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-6-iloxy)-acético



A. Ácido (3-amino-5-cloro-2-ciclopropilcarbamoil-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-6-iloxi)-acético

A una disolución de metiléster del ácido (3-amino-5-cloro-2-ciclopropilcarbamoil-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-6-iloxi)-acético (0,940 g, 2,54 mmol) en THF (20 ml) se le añadió 95% trimetilsilanolato de potasio (1,63 g, 12,71 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se extinguió mediante la adición de agua (50 ml). La mezcla se acidificó hasta pH 2 por la adición de HCl 1N y a continuación se extrajo con EtOAc (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (40 ml), a continuación se secó (sulfato de magnesio anhidro), se filtró y se concentró dando el compuesto del título como un sólido amarillo (0,693 g, 77%). Masa (m/z): 355,9 (M^++1), 354,0 (M^+-1).

B. Dimetilamida del ácido (3-amino-5-cloro-2-ciclopropilcarbamoil-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-6-iloxi)-acético

A una disolución de ácido (3-amino-5-cloro-2-ciclopropilcarbamoil-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-6-iloxi)-acético (0,200 g, 0,562 mmol) en una mezcla 1:1 de THF:DMF (1,5 ml de cada uno) se le añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,099 g, 0,731 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,109 g, 0,843 mmol), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)-propil]-3-etylcarbodiimida (0,162 g, 0,843 mmol) y dimetilamina (2,0 M en MeOH) (0,85 ml, 1,69 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, a continuación a 50 °C durante 24 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se extinguió mediante la adición de agua. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc (40 ml de cada uno) y las fases se agitaron y se separaron. La fase acuosa se acidificó hasta pH 3 con HCl 1N y a continuación se extrajo con EtOAc (40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio anhidro), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía de resolución rápida (EtOAc al 100%) dando el compuesto del título como un sólido blanco (0,040 g, 19%). Masa (m/z): 383,2 (M^++1), 381,2 (M^+-1).

Ejemplo 9

2-Hidroxietilamida del ácido (3-amino-5-cloro-2-ciclopropilcarbamoil-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-6-iloxi)-acético



A una disolución de ácido (3-amino-5-cloro-2-ciclopropilcarbamoil-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-6-iloxy)-acético (0,200 g, 0,562 mmol) en una mezcla 1:1 de THF:DMF (1,5 ml de cada uno) se le añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,099 g, 0,731 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,109 g, 0,843 mmol), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)-propil]-3-5 etilcarbodiimida (0,162 g, 0,843 mmol) y etanolamina (0,103 g, 1,69 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, a continuación a 50 °C durante 24 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se extinguíó mediante la adición de agua. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc (40 ml de cada uno) y las fases se agitaron y se separaron. La fase acuosa se acidificó hasta pH 3 con 10 HCl 1N y a continuación se extrajo con EtOAc (40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio anhídrico), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía de resolución rápida (EtOAc al 100%) dando el compuesto del título como un sólido color crema (0,075 g, 34%). Masa (m/z): 399,2 (M⁺+1), 397,2 (M⁺-1).

15 Ejemplo 10

(4-Metil-piperazin-1il)-amida del ácido (3-amino-5-cloro-2-ciclopropilcarbamoil-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-6-iloxy)-acético

20



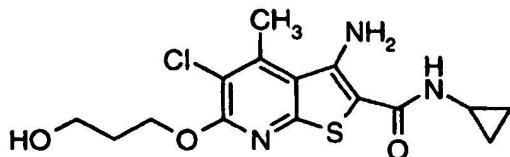
A una disolución de ácido (3-amino-5-cloro-2-ciclopropilcarbamoil-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-6-iloxy)-acético (0,200 g, 0,562 mmol) en una mezcla 1:1 de THF:DMF (1,5 ml de cada uno) se le añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,099 g, 0,731 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,109 g, 0,843 mmol), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)-propil]-3-5 etilcarbodiimida (0,162 g, 0,843 mmol) y N-metilpiperazina (0,169 g, 1,69 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, a continuación a 50 °C durante 24 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se extinguíó mediante la adición de agua. La mezcla se repartió entre agua y EtOAc (40 ml de cada uno) y las fases se agitaron y se separaron. La fase acuosa se acidificó hasta pH 3 con HCl 1N y a continuación se extrajo con EtOAc (40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio anhídrico), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía de resolución rápida (EtOAc al 100%) dando el compuesto del título como 35

un sólido amarillo (0,080 g, 33%). Masa (m/z): 438,2 (M⁺+1), 436,2 (M⁺-1).

Ejemplo 11

5 Ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-6-(3-hidroxi-propoxi)-4-metil-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxílico

10



A una disolución de 1,3-propanediol (1,053 g, 13,84 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió gota a gota una disolución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en hexanos) (3,50 ml, 3,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y a 15 continuación se trató con ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-6-metanosulfinil-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico (0,345 g, 1,00 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 1 hora, posteriormente se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se extinguíó mediante la adición de agua (15 ml). Se añadió hielo a la mezcla de reacción y, durante la agitación, se formó un precipitado amarillo. Este sólido 20 se recogió por filtración y colocó en el horno de vacío para llevar a sequedad (60 °C durante 16 horas). Esto dio el compuesto del título como un sólido amarillo (0,240 g, 67%). Masa (m/z): 356,2 (M⁺+1), 354,1 (M⁺-1).

Ejemplo 12

25

Ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-6-[2-(2-hidroxi-etoxy)-etoxy]-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

30



A una disolución de dietilenglicol (1,118 g, 10,54 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió gota a gota una disolución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en hexanos) (3,50 ml, 3,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y a 35 continuación se trató con ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-6-metanosulfinil-4-

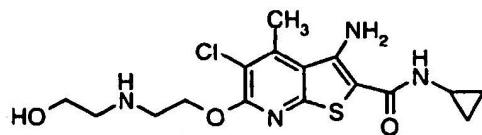
metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico (0,345 g, 1,00 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 1 hora, se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se extinguí mediante la adición de agua (15 ml). Se añadió hielo a la mezcla de reacción y, durante la agitación, se formó un precipitado amarillo. Este sólido se recogió por filtración y colocó en el horno de vacío para llevar a sequedad (60 °C durante 16 horas). Esto dio el compuesto del título como un sólido amarillo (0,150 g, 39%). Masa (m/z): 386,2 ($M^+ + 1$), 384,1 ($M^+ - 1$).

Ejemplo 13

10

Ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-6-[2-(2-hidroxi-etilamino)-etoxi]-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

15



20

A una disolución de dietanolamina (1,097 g, 10,43 mmol) en THF (3ml) a temperatura ambiente se le añadió gota a gota una disolución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en hexanos) (3,50 ml, 3,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y a continuación se trató con ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-6-metanosulfonil-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico (0,345 g, 1,00 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 1 hora, se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se extinguí mediante la adición de agua (15 ml). Se añadió hielo a la mezcla de reacción y, durante la agitación, se formó un precipitado amarillo. Este sólido se recogió por filtración y colocó en el horno de vacío para llevar a sequedad (60 °C durante 16 horas). Esto dio el compuesto del título como un sólido amarillo (0,216 g, 56%). Masa (m/z): 385,2 ($M^+ + 1$), 383,1 ($M^+ - 1$).

25

Ejemplo 14

Ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-4-metil-6-(2-piperazin-1-il-etoxi)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

35

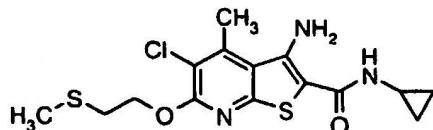


5

A una disolución de 1-(2-hidroxietil)piperazina (1,061 g, 8,15 mmol) en THF (3ml) a temperatura ambiente se le añadió gota a gota una disolución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en hexanos) (3,50 ml, 3,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y a continuación se trató con ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-chloro-6-metanosulfinil-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico (0,345 g, 1,00 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 1 hora, se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se extinguío mediante la adición de agua (15 ml). Se añadió hielo a la mezcla de reacción y, durante la agitación, se formó un precipitado amarillo. Este sólido se recogió por filtración y colocó en el horno de vacío para llevar a sequedad (60 °C durante 16 horas). Esto dio el compuesto del título como un sólido amarillo (0,245 g, 71%). Masa (m/z): 410,2 (M⁺+1), 408,2 (M⁺-1).

Ejemplo 15

20 Ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-chloro-4-metil-6-(2-metilsulfanil-etoxy)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



25

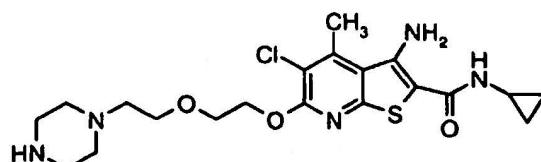
A una disolución de 2-(metiltio)etanol (1,060 g, 11,50 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió gota a gota una disolución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en hexanos) (3,50 ml, 3,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y a continuación se trató con ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-chloro-6-metanosulfinil-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico (0,345 g, 1,00 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C en un tubo sellado durante 1,5 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se extinguío mediante la adición de agua (15 ml). Se añadió hielo a la mezcla de reacción y, durante la agitación, se formó un precipitado amarillo. Este sólido se recogió por filtración y colocó en el horno de vacío para llevar a sequedad (60 °C durante 16 horas). Esto dio el compuesto del título como un sólido amarillo (0,203

g, 55%). Masa (m/z): 372,1 (M^++1), 370,1 (M^+-1).

Ejemplo 16

- 5 Ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-4-metil-6-[2-(2-piperazin-1-il-etoxy)-etoxi]-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

10

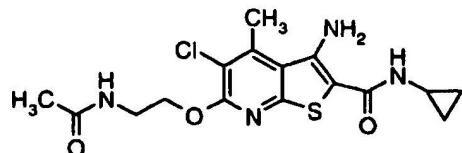


- A una disolución de 1-[2-(2-hidroxietoxi)etil]piperazina (1,061 g, 6,09 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió gota a gota una disolución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en hexanos) (3,50 ml, 3,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y a continuación se trató con ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-6-metanosulfinil-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico (0,345 g, 1,00 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C en un tubo sellado durante 1,5 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se extinguío mediante la adición de agua (15 ml).
 15 Se añadió hielo a la mezcla de reacción y, durante la agitación, se formó un precipitado amarillo. Este sólido se recogió por filtración y colocó en el horno de vacío para llevar a sequedad (60 °C durante 16 horas). Esto dio el compuesto del título como un sólido amarillo (0,078 g, 17%). Masa (m/z): 454,2 (M^++1), 452,2 (M^+-1).
- 20

Ejemplo 17

- Ciclopropilamida del ácido 6-(2-acetilamino-etoxy)-3-amino-5-cloro-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

30



- A una disolución de N-acetiletanolamina (1,120 g, 10,86 mmol) en THF (3 ml) a 35 temperatura ambiente se le añadió gota a gota una disolución de bis(trimetilsilil)amida de

litio (1,0 M en hexanos) (3,50 ml, 3,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y a continuación se trató con ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-6-metanosulfinil-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico (0,345 g, 1,00 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C en un tubo sellado durante 1,5 horas, se enfrió hasta 5 temperatura ambiente y a continuación se extinguíó mediante la adición de agua (15 ml). Se añadió hielo a la mezcla de reacción y, durante la agitación, se formó un precipitado amarillo. Este sólido se recogió por filtración y colocó en el horno de vacío para llevar a sequedad (60 °C durante 16 horas). Esto dio el compuesto del título como un sólido amarillo (0,199 g, 52%). Masa (m/z): 383,2 (M⁺+1), 381,1 (M⁺-1).

10

Ejemplo 18

Ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-4-metil-6-(3-piridin-2-il-propoxi)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

15



20

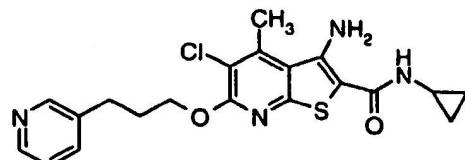
A una disolución de 2-piridina-propanol (0,960 g, 7,0 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió gota a gota una disolución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en hexanos) (3,50 ml, 3,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y a continuación se trató con ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-6-metanosulfinil-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico (0,345 g, 1,00 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C en un tubo sellado durante 1,5 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se extinguíó mediante la adición de agua (10 ml). La mezcla de reacción se transfirió a un matraz erlenmeyer y se diluyó hasta 75 ml con agua. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se agitó. Durante este período de tiempo, se formó un precipitado amarillo. Este sólido se recogió por filtración y se suspendió en una mezcla de EtOAc:hexano 2:1. Esta suspensión se agitó durante 10 minutos, se filtró y se colocó el sólido recogido en el horno de vacío para llevar a sequedad (60 °C durante 16 horas). Esto dio el compuesto del título como un sólido amarillo (0,141 g, 34%). Masa (m/z): 417,2 (M⁺+1), 415,1 (M⁺-1).

35

Ejemplo 19

Ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-4-metil-6-(3-piridin-3-il-propoxi)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

5



- 10 A una disolución de 3-piridinapropanol (0,960 g, 7,0 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió gota a gota una disolución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en hexanos) (3,50 ml, 3,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y a continuación se trató con ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-6-metanosulfinil-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico (0,345 g, 1,00 mmol). La mezcla de reacción se
- 15 calentó a 75 °C en un tubo sellado durante 1,5 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se extinguíó mediante la adición de agua (10 ml). La mezcla de reacción se transfirió a un matraz erlenmeyer y se diluyó hasta 75 ml con agua. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se agitó. Durante este período de tiempo, se formó un precipitado amarillo. Este sólido se recogió por filtración y se suspendió en una mezcla
- 20 EtOAc:hexano 2:1. Esta suspensión se agitó durante 10 minutos, se filtró y se colocó el sólido recogido en el horno de vacío para llevar a sequedad (60 °C durante 16 horas). Esto dio el compuesto del título como un sólido amarillo (0,242 g, 58%). Masa (m/z): 417,2 (M⁺+1), 415,2 (M⁺-1).

Ejemplo 20

Ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-4-metil-6-(2-piridin-4-il-etoxy)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

30



- 35 A una disolución de 4-piridina-etanol (0,862 g, 7,0 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió gota a gota una disolución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en hexanos) (3,50 ml, 3,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y a

continuación se trató con ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-6-metanosulfinil-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico (0,345 g, 1,00 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C en un tubo sellado durante 1,5 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se extinguíó mediante la adición de agua (10 ml). La mezcla de reacción se transfirió a un matraz erlenmeyer y se diluyó hasta 75 ml con agua. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se agitó. Durante este período de tiempo, se formó un precipitado amarillo. Este sólido se recogió por filtración y se suspendió en una mezcla EtOAc:hexano 2:1. Esta suspensión se agitó durante 10 minutos, se filtró y se colocó el sólido recogido en el horno de vacío para llevar a sequedad (60 °C durante 16 horas).

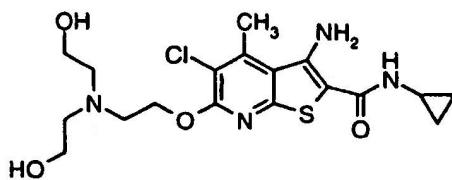
5 Esto dio el compuesto del título como un sólido amarillo (0,231g, 57%). Masa (m/z): 403,1 (M⁺+1), 401,1 (M⁺-1).

10

Ejemplo 21

15 Ciclopropilamida del ácido 3-amino-6-{2-[bis-(2-hidroxietil)-amino]-etoxi}-5-cloro-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

20



A una disolución de trietanolamina (1,044 g, 7,0 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió gota a gota una disolución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0M en hexanos) (3,50 ml, 3,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y a continuación se trató con ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-6-metanosulfinil-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico (0,345 g, 1,00 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C en un tubo sellado durante 1,5 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se extinguíó mediante la adición de agua (10 ml). La mezcla de reacción se transfirió a un matraz erlenmeyer y se diluyó hasta 75 ml con agua. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se agitó. Durante este período de tiempo, se formó un precipitado amarillo. Este sólido se recogió por filtración y se suspendió en una mezcla EtOAc:hexano 2:1. Esta suspensión se agitó durante 10 minutos, se filtró y se colocó el sólido recogido en el horno de vacío para llevar a sequedad (60 °C durante 16 horas).

25 Esto dio el compuesto del título como un sólido amarillo (0,179g, 41 %). Masa (m/z): 429,2 (M⁺+1), 427,2 (M⁺-1).

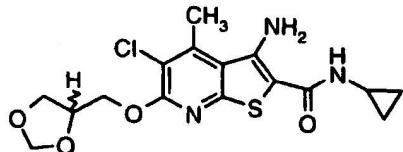
30

35

Ejemplo 22

Ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-6-([1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

5



A una disolución de glicerol formal (0,729 g, 7,0 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió gota a gota una disolución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en hexanos) (3,50 ml, 3,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y a continuación se trató con ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-6-metanosulfinil-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico (0,345 g, 1,00 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C en un tubo sellado durante 1,5 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se extinguíó mediante la adición de agua (10 ml). La mezcla de reacción se transfirió a un matraz erlenmeyer y se diluyó hasta 75 ml con agua. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se agitó. Durante este período de tiempo, se formó un precipitado blanco. Este sólido se recogió por filtración y se suspendió en una mezcla EtOAc:hexano 2:1. Esta suspensión se agitó durante 10 minutos, se filtró y se colocó el sólido recogido en el horno de vacío para llevar a sequedad (60 °C durante 16 horas). Esto dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,195 g, 51 %). Masa (m/z): 384,1 (M⁺+1), 382,1 (M⁺-1).

Ejemplo 23

25

Ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-4-metil-6-[(2-pirrolidin-1-il-ethylcarbamoyl)-metoxi]-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

30



A una disolución de ácido (3-amino-5-cloro-2-ciclopropilcarbamoyl-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-6-iloxy)-acético (0,300 g, 0,843 mmol) en una mezcla 1:1 de THF:DMF (2,0 ml de cada uno) se le añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,148 g, 1,096 mmol), N,N-

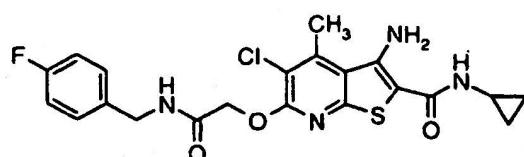
diisopropiletilamina (0,163 g, 1,265 mmol), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etylcarbodiimida (0,242 g, 1,265 mmol) y 1-(2-aminoethyl)pirrolidina (0,289 g, 2,529 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se extinguió por la adición de agua (25 ml). Se formó un precipitado amarillo. La mezcla 5 se enfrió hasta 0 °C y se agitó durante 10 minutos, a continuación se filtró. El sólido recogido se secó en el horno de vacío durante 3 horas a 60 °C. Esto dio el compuesto del título como un sólido amarillo (0,069 g, 18%). Masa (m/z): 452,2 (M⁺+1), 450,2 (M⁺-1).

Ejemplo 24

10

Ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-6-[(4-fluoro-bencilcarbamoil)-metoxi]-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

15



20

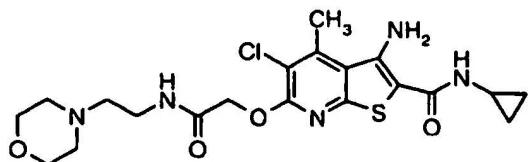
A una disolución de ácido (3-amino-5-cloro-2-ciclopropilcarbamoil-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-6-iloxy)-acético (0,300 g, 0,843 mmol) en una mezcla 1:1 de THF:DMF (2,0 ml de cada uno) se le añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,148 g, 1,096 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,163 g, 1,265 mmol), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etylcarbodiimida (0,242 g, 1,265 mmol) y 4-fluorobencilamina (0,317 g, 2,529 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se extinguió por la adición de agua (25 ml). Se formó un precipitado amarillo. La mezcla se 25 enfrió hasta 0 °C y se agitó durante 10 minutos, a continuación se filtró. El sólido recogido se suspendió en hexano:EtOAc 10:1 y se agitó durante 10 minutos. Se recogió el sólido por filtración y se secó en el horno de vacío a 50 °C durante 1 hora. Esto dio el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0,143 g, 37%). Masa (m/z): 463,1 (M⁺+1), 461,1 (M⁺-1).

30

Ejemplo 25

35

Ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-4-metil-6-[(2-morfolin-4-il-etylcarbamoil)-metoxi]-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



5

A una disolución de ácido (3-amino-5-cloro-2-ciclopropilcarbamoil-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-6-iloxi)-acético (0,300 g, 0,843 mmol) en una mezcla 1:1 de THF:DMF (2,0 ml de cada uno) se le añadió hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,148 g, 1,096 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,163 g, 1,265 mmol), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etylcarbodiimida (0,242 g, 1,265 mmol) y 4-(2-aminoetil)morfolina (0,329 g, 2,529 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se extinguío por la adición de agua (25 ml). Si no se formaba precipitado, la mezcla debía acidificarse hasta pH 2 con HCl 1N y extraerse con EtOAc (25 ml). Se desechó la fase orgánica y se alcalinizó la fase acuosa (pH 12) con NaOH 5N y se extrajo con EtOAc (40 ml). La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio anhídrico), se filtró y se concentró dando un sólido amarillo. Se suspendió el sólido en hexano:EtOAc 3:1 (10 ml), a continuación se filtró. El sólido recogido se secó en el horno de vacío a 50 °C durante 72 horas. Esto dio el compuesto del título como un sólido amarillo (0,053 g, 13%). Masa (m/z): 468,2 (M⁺+1), 466,2 (M⁺-1).

20

Ejemplo 26

Ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-4-metil-6-{2-[(piridina-4-carbonil)-amino]etoxi}-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

25

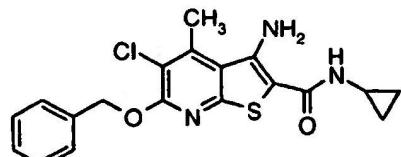


30 A una disolución de N-(2-hidroxietil)-isonicotinamida (0,831 g, 5,00 mmol) en THF (2,5 ml) a temperatura ambiente se le añadió gota a gota una disolución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en hexanos) (2,50 ml, 2,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y a continuación se trató con ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-6-metanosulfinil-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico (0,345 g, 1,00 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C en un tubo sellado durante 2 horas, se enfrió hasta

temperatura ambiente y a continuación se extinguió mediante la adición de agua (15 ml). La mezcla se diluyó hasta 100 ml con agua y a continuación se enfrió hasta 0 °C y se agitó. Se formó un precipitado amarillo. Este sólido se recogió por filtración, se suspendió en EtOAc y se filtró nuevamente dando un sólido amarillo, que se colocó en el horno de vacío para llevar a sequedad (50 °C durante 3 horas). Esto dio el compuesto del título como un sólido amarillo (0,046 g, 10%). Masa (m/z): 446,3 (M^++1), 444,2 (M^+-1).

Ejemplo 27

- 10 Ciclopropilamida del ácido 3-amino-6-benciloxi-5-cloro-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

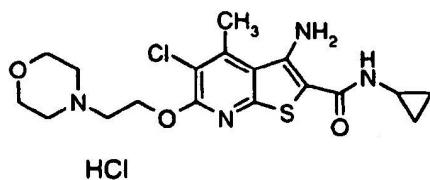


15

A una disolución de alcohol bencílico (0,541 g, 5,00 mmol) en THF (2,5 ml) a temperatura ambiente se le añadió gota a gota una disolución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en hexanos) (2,50 ml, 2,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y a continuación se trató con ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-6-metanosulfinil-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico (0,345 g, 1,00 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C en un tubo sellado durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se extinguió mediante la adición de agua (15 ml). La mezcla se diluyó hasta 100 ml con agua y a continuación se enfrió hasta 0 °C y se agitó. Se formó un precipitado amarillo. Este sólido se recogió por filtración y se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (hexano:EtOAc 1,5:1) dando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0,130 g, 33%). Masa (m/z): 388,2 (M^++1), 386,2 (M^+-1).

Ejemplo 28

- 30 Clorhidrato de ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-4-metil-6-(2-morfolin-4-il-etoxy)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico



35

Se calentó una mezcla de ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-4-metil-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico (0,800 g, 1,95 mmol) y MeOH (50 ml) hasta 50 °C. La mezcla se trató con THF (5 ml) y DMF (5 ml). Estando aún a 50 °C, la mezcla se acidificó hasta pH 1 con HCl concentrado. Se formó una disolución 5 homogénea. La disolución se dejó enfriar lentamente hasta temperatura ambiente. Durante este período de tiempo, se formó un precipitado blanco. Este sólido se recogió por filtración y se secó en el horno de vacío durante 72 horas a 50 °C. Esto dio el compuesto del título como un sólido blanco (0,562 g, 65%). Masa (m/z): 411,1 ($M^+ - 1$)-HCl, 445,1 ($M^+ - 1$).

10

Ejemplo 29

Ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-6-etoxi-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico

15



Se suspendió hidruro de sodio (0,037 g, 0,925 mmol) en 1,2-dimetoxietano anhídrico (5,0 ml) bajo nitrógeno. La suspensión se enfrió hasta 0 °C. A esta suspensión fría se le 20 añadió por medio de una cánula una disolución de ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-6-hidroxi-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico (0,300 g, 1,01 mmol) en DMF anhídrico (5,0 ml). Se retiró el baño de hielo y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Tras agitar la reacción durante 25 minutos a temperatura ambiente, se añadió 25 bromuro de litio (0,175 g, 2,02 mmol) como un sólido, y la reacción se agitó durante otras dos horas. Finalmente, se añadió yoduro de etilo (0,24 ml, 0,47 g, 3,00 mmol) y la reacción se agitó durante 36 horas a temperatura ambiente. Al completarse el tiempo de 30 reacción, la mezcla se extinguía con agua. Se recogió el sólido por filtración, a continuación se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (gradiente hexanos:EtOAc) dando el compuesto del título como un sólido blanco (24,3 mg, 8% de rendimiento). Masa (m/z): 326,0 (M^+), 324,0 (M^-).

Ejemplo 30

(Imidazol-1-il)-amida del ácido (3-amino-5-cloro-2-ciclopropilcarbamoyl-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-6-iloxi)-acético



- 5 A una disolución de ácido (3-amino-5-cloro-2-ciclopropilcarbamoil-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-6-iloxi)-acético (0,350 g, 0,98 mmol) en DMF (4 ml) a temperatura ambiente se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (0,239 g, 1,48 mmol). La disolución resultante se calentó y se agitó a 40 °C durante 20 minutos. Durante este período de tiempo, se formó un precipitado color crema. La mezcla se enfrió hasta 10 °C y se añadió 2-aminopiridina pura
10 (0,231 g, 2,46 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, a continuación se extinguíó por medio de la adición de disolución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). Se formó un precipitado espeso, blanco. La mezcla se diluyó con agua (25 ml), se agitó durante 10 minutos, a continuación se filtró. El sólido recogido se secó en el horno de vacío durante 16 horas. Esto dio el compuesto del título como un sólido
15 blanco (0,228 g, 58%). Masa (m/z): 404,0 (M⁺-1).

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o bajo la forma de composición farmacéutica, es decir, combinados con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, cuya proporción y naturaleza se determinan por la
20 solubilidad y las propiedades químicas del compuesto seleccionado, la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica convencional. Los compuestos de la presente invención, aunque son eficaces por sí mismos, pueden formularse y administrarse bajo la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, con objeto de mejorar la estabilidad, por conveniencia de la cristalización, para aumentar la solubilidad,
25 y similares.

Por consiguiente, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I y un diluyente farmacéuticamente aceptable.

30 Los compuestos de Fórmula I pueden administrarse por una diversidad de vías. Al llevar a cabo el tratamiento de un paciente afectado con los trastornos descritos en el presente documento, un compuesto de Fórmula I puede administrarse en cualquier forma o modo que haga al compuesto biodisponible en una cantidad eficaz, incluidas las vías oral y parenteral. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I pueden administrarse por vía oral,
35 por inhalación, o por vía subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, intranasal,

rectal, ocular, tópica, sublingual, bucal u otras vías. La administración oral es generalmente preferida para el tratamiento de los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en el presente documento.

- 5 Un experto en la técnica de preparar formulaciones puede seleccionar fácilmente la forma y el modo de administración adecuado según las características particulares del compuesto seleccionado, el trastorno o la afección a tratar, el estadio del trastorno o de la afección y otras circunstancias relevantes. (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Edición, Mack Publishing Co. (1990)).

10

Las composiciones farmacéuticas se preparan de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica. El vehículo o excipiente puede ser un material sólido, semisólido o líquido que pueda servir como un vehículo o medio para el ingrediente activo. Los vehículos o excipientes adecuados son muy conocidos en la técnica. La composición farmacéutica puede adaptarse para uso oral, por inhalación, parenteral o tópico y puede administrarse al paciente bajo la forma de comprimidos, cápsulas, aerosoles, inhaladores, supositorios, soluciones, suspensiones, o similares.

15

15

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o en cápsulas o pueden comprimirse para formar comprimidos. Con el fin de la administración terapéutica oral, pueden incorporarse excipientes a los compuestos y pueden utilizarse bajo la forma de comprimidos, pastillas, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, gomas de mascar y similares. Estas preparaciones deben contener al menos el 4% del compuesto de la presente invención, el 20 ingrediente activo, pero podrá variar según la forma particular y puede ser convenientemente de entre el 4% y aproximadamente el 70% del peso de la unidad. La cantidad del compuesto presente en las composiciones es tal que se obtendrá una dosificación adecuada. La cantidad del compuesto presente en las composiciones es la 25 suficiente para obtener una dosificación adecuada. Un experto en la técnica puede determinar las composiciones y preparaciones de preferencia.

25

30

35

Los comprimidos, píldoras, cápsulas, pastillas y similares pueden también contener uno o más de los siguientes adyuvantes: ligantes tales como povidona, hidroxipropil celulosa, celulosa microcristalina, goma arábiga o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico, almidón o lactosa; agentes disgregantes tales como el ácido algínico, Primogel,

almidón de maíz y similares; lubricantes tales como talco, estearato de magnesio o Sterotex; deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; y pueden añadirse agentes edulcorantes tales como sacarosa, aspartamo o sacarina, o un agente aromatizante, tal como el peppermint, salicilato de metilo o aroma de naranja. Cuando la forma farmacéutica de monodosis es una cápsula, ésta puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como polietilenglicol o un ácido graso. Otras formas farmacéuticas de monodosis pueden contener otros diversos materiales que modifiquen la forma física de la unidad farmacéutica, por ejemplo, como recubrimientos. Por consiguiente, los comprimidos o píldoras pueden recubrirse con azúcar, laca u otros agentes de recubrimiento. Un jarabe puede contener, además de los presentes compuestos, sacarosa como agente edulcorante y ciertos conservantes, tinturas y colorantes, y aromatizantes. Los materiales usados en la preparación de estas diversas composiciones deben ser farmacéuticamente puros y no deben ser tóxicos en las cantidades usadas.

15

Con el fin de la administración terapéutica parenteral, los compuestos de la presente invención pueden incorporarse en una solución o suspensión. Estas preparaciones típicamente contienen al menos 0,001% de un compuesto de la invención, pero pueden realizarse variaciones para que representen entre el 0,001 y aproximadamente el 90% del peso de las mismas. La cantidad del compuesto de Fórmula I presente en tales composiciones es tal que se obtendrá una dosificación adecuada. Las soluciones o suspensiones pueden también incluir uno o más de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles, tales como agua para inyección, solución salina, aceites no volátiles, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes 20 antibacterianos, tales como alcohol bencílico o metilparabeno; antioxidantes, tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes, tales como ácido etilendiamino tetraacético; tampones, tales como acetatos, citratos o fosfatos; y agentes para ajustar la tonicidad, tales como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parenteral puede incluirse en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples fabricados de vidrio o plástico. Un experto en la técnica puede determinar las composiciones y 25 preparaciones de preferencia.

30 Los compuestos de la presente invención pueden también administrarse por vía tópica y, cuando se realiza de esta manera, el vehículo puede comprender adecuadamente una disolución, una pomada o una base de gel. La base, por ejemplo, puede comprender uno

o más de los siguientes: vaselina, lanolina, polietilenglicoles, cera de abejas, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol, y emulsivos y estabilizantes. Las formulaciones tópicas pueden contener una concentración de un compuesto de Fórmula I o su sal farmacéutica desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10% p/v (peso por unidad de volumen).

Los compuestos de Fórmula I son potenciadores alostéricos del subtipo M₄ de receptores muscarínicos. Además, los compuestos de Fórmula 1 potencian selectivamente los receptores M₄ en comparación con otros receptores muscarínicos. La actividad de los compuestos de la presente invención puede determinarse por los procedimientos que se dan a continuación.

Movilización del calcio en las células enteras que expresan receptores muscarínicos humanos de manera estable

15

A. Líneas celulares estables

Pueden usarse técnicas de clonación molecular convencionales para generar las líneas celulares estables que expresan los receptores muscarínicos humanos M₁-M₅. Los receptores M₁, M₃ y M₅ se expresan en líneas celulares de ovario de hámster chino (CHO), mientras que M₂ y M₄ se expresan en las líneas celulares AV12 G_{α15}. El ADNc que codifica estos receptores muscarínicos corresponde a la secuencia publicada en la bases de datos de nucleótidos de NCBI de números de acceso: AF498915, AF498916, AF498917, AF498918 y AF498919, para M₁-M₅, respectivamente.

25

B. Procedimientos

Usando un colorante fluorescente sensible al calcio, puede detectarse la actividad agonista o de potenciación de un compuesto dado en un único ensayo usando un instrumento lector de placas de imágenes de fluorescencia (FLIPR). Las células se colocaron en placas negras de fondo transparente recubiertas con poli-D-lisina (Becton Dickinsons) a razón de 40.000 células por ml (100 µl/pocillo) en medio de crecimiento 24 horas antes de la realización del ensayo. Se eliminó el medio antes de la adición de 50 µl de disolución del colorante de fluorescencia (HBSS que contenía Hepes 20 mM, Fluo-3-35 AM 10 µM, ácido plurónico F127 al 0,05%; suplementado con probenecid 2,5 mM para

los ensayos de células CHO). Se incubaron las células con el colorante durante 75 minutos antes de sustituir con el tampón de ensayo (Hepes 20 mM en disolución salina equilibrada de Hanks (Gibco); suplementado con probenecid 2,5 mM para las células CHO). Se transfirió la placa al instrumento FLIPR (Molecular Devices) para registrar la 5 fluorescencia. Las células se excitaron periódicamente por medio de luz de 488 nm, y la luz fluorescente emitida pasó a través de un filtro de 510-570 nm y a continuación se detectó por medio de cámaras CCD enfriadas. Se configuraron los tiempos de adición automatizada de compuestos múltiples por medio de un programa informático. Las células se preincubaron con concentraciones crecientes de los compuestos. Después de 10 2 minutos, se añadió la acetilcolina en un intervalo de concentraciones a cada concentración de compuesto. Si el compuesto era un potenciador alostérico, se detectaba una potenciación de la respuesta a la acetilcolina dependiente de la concentración del compuesto. La eficacia de los compuestos potenciadores puede clasificarse por su afinidad y cooperatividad.

15

Puede utilizarse un procedimiento alternativo para proporcionar una estimación de la afinidad de los compuestos de la presente invención, y para clasificar los compuestos en orden basándose en esta afinidad estimada. En este procedimiento, se añadió una única concentración de carbacol, que representa aproximadamente el 10% de una concentración de saturación, a todos los pocillos, y se añadieron concentraciones crecientes de los compuestos de prueba de la presente invención. Se obtuvo un valor estimado de la afinidad por medio del cálculo de la CE_{50} para la potenciación de la respuesta al carbacol al 10%. Este procedimiento puede utilizarse para clasificar en orden los compuestos descritos en el presente documento como Ejemplos.

25

Según se confirmó con el compuesto del Ejemplo 1, la acetilcolina y el carbacol (ambos agonistas completos no selectivos de receptores muscarínicos) se potencian en una manera equivalente en presencia de un modulador alostérico.

30 C. Análisis de los datos y resultados

Los parámetros alostéricos pueden estimarse usando las ecuaciones de Lazarenko y col., Mol. Pharmacol. (1995) 48: 362-378. El efecto de aumentar las concentraciones del compuesto del Ejemplo 1 en curvas de concentración celular de ACh-respuesta en líneas 35 celulares recombinantes (hM₂ o hM₄ en AV12 G_{α15} y hM₁, hM₃ o hM₅ en CHO) puede

probarse usando FLIPR. Los datos se recogieron por duplicado de al menos tres experimentos independientes. No se observó efecto alostérico significativo en las células CHO que expresaban de manera estable los receptores hM₁, hM₃ o hM₅. El factor de cooperatividad y la afinidad del compuesto del Ejemplo 1 para los receptores hM₄ se estimaron en 34,5 ± 3,5 y 200 ± 42 nM, respectivamente. También se observó un efecto alostérico modesto en los receptores hM₂, pero era demasiado modesto ser estimado con exactitud.

Usando el ensayo de FLIPR para potenciar el carbachol al 10%, como se describió anteriormente para clasificar en orden los compuestos de la presente invención, cada uno de los compuestos descritos en el presente documento como EJEMPLOS tiene una afinidad estimada para los receptores hM₄ < 500 nM.

Ensayo de liberación de neurotransmisores

15

A. Procedimientos

Se mataron dos ratas Lister Hooded macho por asfixia con dióxido de carbono y dislocación cervical. Se extirparon rápidamente los cerebros y se diseccionó el cuerpo estriado, se prepararon porciones troceadas tres veces a 150 µm. Se suspendieron los cortes en 12 ml de tampón HEPES (NaCl 128 mM, KCl 2,4 mM, CaCl₂ 3,2 mM, KH₂PO₄ 1,2 mM, MgSO₄·7H₂O 1,2 mM, HEPES 25 mM, glucosa 10 mM, pH 7,5). Se lavaron los cortes dos veces, resuspendiendo en tampón preparado nuevo cada vez, a continuación se incubó a 37 °C durante 30 minutos con cloruro de colina [³H] (250 nM). Tras 30 minutos, se realizaron cuatro lavados más y se colocaron 100 µl de los cortes en cada pocillo de una placa de filtro de 96 pocillos (placa multiscreen de 96 pocillos MABCN de Millipore). Se retiró la disolución de baño por filtración en vacío (sistema colector Univac de Millipore), a continuación se añadieron otros 70 µl de tampón HEPES (+/- compuesto) a cada pocillo y se volvió a colocar la placa en la incubadora durante 5 minutos. Después de una incubación de 5 minutos, se retiró el tampón por filtración en vacío en una placa colectora (placas flexibles de muestras de 96 pocillos Wallac). A continuación se añadió la disolución de estimulación (70 µl/pocillo: potasio 20 mM +/- el compuesto) y se colocó nuevamente la placa en la incubadora durante otros 5 minutos. A continuación se retiró el tampón de estimulación por filtración en vacío en una segunda placa colectora. Al final del experimento, se estimó la cantidad de tejido en cada pocillo colocando las placas en

un congelador durante una hora, perforando los discos de filtro y añadiendo Soluene® (para digerir los cortes) y dejándolos durante otra hora. La radiactividad del tejido digerido se midió usando conteo del líquido de centelleo. La liberación del neurotransmisor se calculó como una fracción de la radiactividad total presente en el pocillo.

5

B. Resultados

Se probó el efecto de potenciación de los compuestos en tejidos nativos por su capacidad para potenciar la autoinhibición de la liberación de acetilcolina en cortes de cuerpo estriado, inducida por la estimulación con potasio 20 mM. Se considera que este es un proceso mediado por M₄ a través de la autorregulación presináptica en el cuerpo estriado. Zhang. W. y col., J. Neurosci. (2002) 22: 1709-1717. Usando los procedimientos anteriores, un compuesto representativo de la presente invención (Ejemplo 1) exhibe potenciación de la autoinhibición dependiente de la concentración con una Cl₅₀ de 1,5 μM.

Se han descrito varios modelos preclínicos de animales de laboratorio para una serie de trastornos asociados con los receptores muscarínicos. Por ejemplo, la inhibición de la respuesta de evitación condicionada (CAR) por neurolépticos y antipsicóticos atípicos es uno de los modelos farmacológicos más estudiados de la psicosis. Hasta la fecha, se ha demostrado que todos los antipsicóticos clínicamente eficaces suprimen selectivamente la CAR (cf. Wadenberg y Hicks, 1999. Neurosciences & Biobehavioral Reviews, 23: 851-858).

25 Respuesta de evitación condicionada

A. Procedimientos

Se entrenaron 344 ratas Fisher macho (N = 5-8) en un paradigma de evitación en el que la rata debía tener una respuesta de lanzadera para evitar o para escapar de un choque eléctrico en sus patas. El aparato era una cámara con lanzadera de Coulbourn Instruments. Cada sesión equivale a un total de 50 ensayos, presentados en un intervalo de 30 segundos entre ensayos, y cada ensayo comenzaba con la iluminación simultánea de una luz de la cámara y la apertura de una puerta de guillotina. Se dio a la rata 10 segundos para cruzar hacia el otro lado (una respuesta de evitación) antes de iniciar un

5 choque eléctrico a través del suelo de 1 mA. El choque se mantenía hasta que la rata cruzaba hacia el otro lado (una respuesta de escape) o hasta que hubieran transcurrido 10 segundos (un fracaso de escape). Se entrenó bien a las ratas en esta tarea, con un rendimiento inicial de evitación > 95 %. Se registró el número respuestas de evitación, escape y fracaso de escape durante cada sesión y se utilizó para el análisis.

10 A los grupos de ratas se les administró (1) vehículo (acacia al 10% más agua estéril), (2) una dosis inferior a la dosis eficaz del agonista muscarínico sesquifumarato de oxotremorina (Oxo solo), o (3) Oxo en presencia de dosis crecientes del compuesto de prueba (10 mg/kg a 60 mg/kg), seguido por (4) una nueva prueba de Oxo solo. Cada compuesto de prueba se administró por vía oral 2 horas antes del ensayo. Oxo (0,03 mg/kg) se administró por vía subcutánea 30 minutos antes del ensayo. Los datos se analizaron por medio de Análisis de Varianza (ANOVA) simple (diseño dentro del grupo). En casos de ANOVA significativo ($p < 0,05$), pueden realizarse comparaciones post hoc 15 en las que las dosis del compuesto se comparan nuevamente con el grupo de Oxo solo (prueba t emparejada).

B. Resultados

Número de Ejemplo	Vehículo	Oxo solo	Respuesta de evitación por ciento (Media ± E.E.M)				Oxo solo	
			Oxo + Compuesto de prueba					
			10 mg/kg	30 mg/kg	60 mg/kg			
1	97 ± 1,6	93 ± 1,8	46* ± 7,4	11* ± 1,9	NP	91 ± 0,9		
6	96 ± 1,2	93 ± 1,2	90 ± 3,4	54* ± 10,2	NP	90 ± 2,5		
10	97 ± 1,2	89 ± 3,8	85 ± 5,3	54* ± 7,6	48* ± 14,1	89 * 3,2		
28	96 ± 1,5	92 ± 1,5	NP	84 ± 6,3	61* ± 16,1	91 ± 2,0		

20

El ensayo de evitación condicionada es altamente predictivo de la eficacia antipsicótica en la clínica. Los potenciadores representativos del receptor muscarínico M_4 exhiben un perfil similar a los antipsicóticos en el paradigma de respuesta de evitación condicionada. Aunque estos potenciadores de M_4 son inactivos cuando se prueban solos (datos no 25 mostrados), estos compuestos potencian la eficacia de una dosis inactiva del agonista muscarínico oxotremorina.

Los resultados de los estudios de movilización del calcio y de liberación de neurotransmisores demuestran la capacidad de los compuestos de la presente invención para actuar como potenciadores de los receptores muscarínicos M₄. Se reconoce que se esperaba que los compuestos de la presente invención potenciaran los efectos de la activación del receptor M₄. Por consiguiente, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de diversos trastornos asociados con los receptores muscarínicos, según se describen en el presente documento para tratamiento, y otros trastornos que puedan tratarse por medio de tales potenciadores alostéricos, como pueden apreciar los expertos en la técnica.

10

Los trastornos asociados con los receptores muscarínicos M₄ se tratan administrando una cantidad eficaz de un compuesto o de una composición farmacéutica de Fórmula I. Una cantidad eficaz puede ser determinada fácilmente por el médico tratante, como experto en la técnica, por medio del uso de técnicas convencionales y observando los resultados obtenidos bajo circunstancias análogas. En la determinación de una cantidad eficaz, la dosis de un compuesto de Fórmula I, el médico tratante considera una serie de factores, que incluyen, pero no se limitan a: el compuesto de Fórmula I a administrar; la especie de mamífero, su tamaño, edad y estado de salud general; el trastorno específico implicado; el nivel de implicación o la gravedad del trastorno; la respuesta del paciente individual; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosificación seleccionado; el uso de otra medicación concomitante; y otras circunstancias relevantes.

15

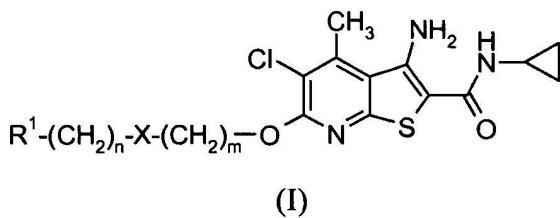
20

25

Se espera que una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I varíe desde aproximadamente 0,001 miligramos por kilogramo de peso corporal por día (mg/kg/día) hasta aproximadamente 100 mg/kg/día. Las cantidades de preferencia pueden ser determinadas fácilmente por el experto en la técnica.

Reivindicaciones**1. Un compuesto de Fórmula I:**

5



en la que:

10

m es 1 ó 2;

n es 0, 1 ó 2;

X es un enlace, -O-, -SO_p-, -C(O)-, -NR²-, -C(O)-NR²- o -NR²-C(O)-;

p es 0, 1 ó 2;

15 R¹ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, fenilo, piridilo, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolino, tiazolilo, imidazolilo o 1,3-dioxalanilo;cuyo grupo fenilo, piperazinilo o tiazolilo puede estar opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo constituido por halo o alquilo C₁-C₂;en la que n no puede ser 0 cuando p es 0, o cuando X es -O-, -NR² o -NR²-C(O)-;20 R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₂;cuyo alquilo C₁-C₂ puede estar opcionalmente sustituido con un hidroxilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de la Reivindicación 1 en el que X es un enlace.

25

3. El compuesto de la Reivindicación 1 ó 2 en el que n es 0.**4. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-3 en el que m es 1.**30 **5. El compuesto de la Reivindicación 4 en el que R¹ es hidrógeno.****6. El compuesto de una cualquiera de las Reivindicaciones 1-3 en el que m es 2.****7. El compuesto de la Reivindicación 6 en el que R¹ es morfolino.**35 **8. El compuesto de la Reivindicación 1 que es ciclopripilamida del ácido 3-amino-5-**

cloro-6-metoxi-4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. El compuesto de la **Reivindicación 1** que es ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-

5 cloro-4-metil-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. Un compuesto que es ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-6-hidroxi-4-metil-

tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico o ciclopropilamida del ácido 3-amino-5-cloro-6-isopropoxi-

10 4-metil-tieno[2,3-b]piridin-2-carboxílico.

11. El compuesto de cualquiera de las **Reivindicaciones 1-9** para uso en terapia.

12. Uso del compuesto de una cualquiera de las **Reivindicaciones 1-9** en la fabricación

15 de un medicamento para el tratamiento de las psicosis, los trastornos cognitivos, los trastornos de la atención o el dolor.

13. Un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las **Reivindicaciones 1-9**

para uso en el tratamiento y/o prevención de las psicosis, los trastornos cognitivos, los

20 trastornos de la atención o el dolor.

14. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de

las **Reivindicaciones 1-9**, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en

combinación con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.