



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 992**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61K 31/4523 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07849292 .3**

96 Fecha de presentación : **29.11.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2094685**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.09.2009**

54

Título: **Derivados de 3-heteroaril(amino o amido)-1-(bifenil o feniltiazolil)carbonilpiperidina como inhibidores del receptor de orexina.**

30

Prioridad: **01.12.2006 PCT/IB2006/054549**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.05.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.05.2011

73

Titular/es: **ACTELION PHARMACEUTICALS Ltd.**
Gewerbstrasse 16
4123 Allschwil, CH

72

Inventor/es: **Aissaoui, Hamed;**
Boss, Christoph;
Gude, Markus;
Koberstein, Ralf y
Sifferlen, Thierry

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 357 992 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

Derivados de 3-heteroaril (amino o amido)-1-(bifenil o feniltiazolil)carbonilpiperidina como inhibidores del receptor de orexina.

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de piperidina de fórmula (I) y a su uso como medicamentos. La invención también se refiere a aspectos que incluyen procedimientos para la preparación de los compuestos, a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de fórmula (I) y, de forma específica, a su uso como antagonistas del receptor de orexina.

10 Las orexinas (orexina A u OX-A y orexina B u OX-B) son nuevos neuropéptidos encontrados en 1998 por dos grupos de investigación, la orexina A es un péptido de 33 aminoácidos y la orexina B es un péptido de 28 aminoácidos (Sakurai T. et al., Cell, 1998, 92, 573-585). Las orexinas se producen en neuronas discretas del hipotálamo lateral y se unen a los receptores acoplados a proteína G (receptores OX₁ y OX₂). El receptor de orexina-1 (OX₁) es selectivo por OX-A, y el receptor de orexina-2 (OX₂) puede unirse a OX-A además de a OX-B. Se encuentra que las orexinas estimulan el consumo de alimentos en ratas, lo que sugiere una función fisiológica para estos péptidos como mediadores en el mecanismo de retroalimentación central que regula el comportamiento alimentario (Sakurai T. et al., Cell, 1998, 92, 573-585). Por otro lado, se ha observado también que las orexinas regulan estados de sueño y vigilia que abren nuevos enfoques potencialmente terapéuticos a la narcolepsia, así como a insomnio y otros trastornos relacionados con el sueño (Chemelli R.M. et al., Cell, 1999, 98, 437-45 1).

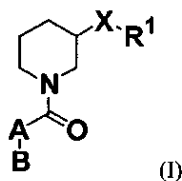
20 Los receptores de orexina se encuentran en el cerebro de mamíferos y pueden tener numerosas implicaciones en patologías tales como trastornos distímico, del estado de ánimo, psicótico y de ansiedad; diabetes y trastornos del apetito, el olfato, la ingesta de comida o ingesta de líquidos; enfermedades del hipotálamo; ritmos biológico y circadiano alterados; alteraciones del sueño asociadas con enfermedades tales como trastornos neurológicos, dolor neuropático y síndrome de piernas inquietas; insomnios relacionados con trastornos psiquiátricos; apnea del sueño; narcolepsia; insomnios idiopáticos; parasomnias; hipertrofia prostática benigna; todas las demencias y disfunciones cognitivas en la población sana y en trastornos psiquiátricos y neurológicos; y otras enfermedades relacionadas con disfunciones del sistema de orexinas general.

25 La presente invención proporciona derivados de piperidina, que son antagonistas no peptídicos de los receptores de la orexina humana. Estos compuestos son en particular de uso potencial en el tratamiento de, por ejemplo, trastornos de la alimentación, trastornos de la ingesta de líquidos, trastornos del sueño o disfunciones cognitivas en trastornos psiquiátricos y neurológicos.

30 Hasta la fecha, se conoce que varios compuestos de bajo peso molecular tienen una posibilidad de antagonizar bien OX₁ u OX₂ de forma específica, o ambos receptores al mismo tiempo. En el documento WO01/096302 se divulgan derivados de piperidina útiles como antagonistas del receptor de orexina.

35 En el documento EP 1484327 se describen compuestos heterocíclicos nitrogenados útiles para una enfermedad para la cual es eficaz la inhibición del canal de sodio. En el documento WO 2006/011042 se describen derivados de cicloamino 1,3-sustituídos útiles como antagonistas del receptor de la histamina-3.

i) La presente invención consiste en compuesto de la fórmula (I)

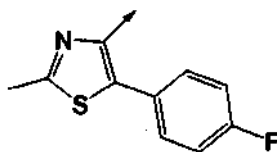


en la que

40 X-R¹ representa -N(H)-pirimidinilo, en el que dicho pirimidinilo no está sustituido o está monosustituido, seleccionándose el sustituyente de alquilo (C₁₋₄) o halógeno, o

X-R¹ representa -NH-C(O)-heterociclilo, en el que el heterociclilo se selecciona de benzofuranilo e imidazo[2,1-b]-tiazolilo, en el que dicho heterociclilo no está sustituido o está independientemente mono-, di- o trisustituido, seleccionándose los sustituyentes independientemente de alquilo (C₁₋₄); A representa un grupo fenilo o tiazolilo, en el que el fenilo o tiazolilo no sustituido o monosustituido con alquilo (C₁₋₄);

45 B representa un grupo fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está mono- o disustituido, seleccionándose los sustituyentes independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo, ciano y halógeno. En esta solicitud de patente, una flecha muestra el punto de unión del radical dibujado. Por ejemplo, el radical dibujado a continuación



es el grupo 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-ilo.

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, tales como uno o más átomos de carbono asimétrico. Los compuestos de Fórmula (I) pueden así estar presentes como mezclas de estereoisómeros o, de preferencia, como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros se pueden separar de una forma conocida por un experto en la técnica.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro o bromo, de preferencia flúor o cloro.

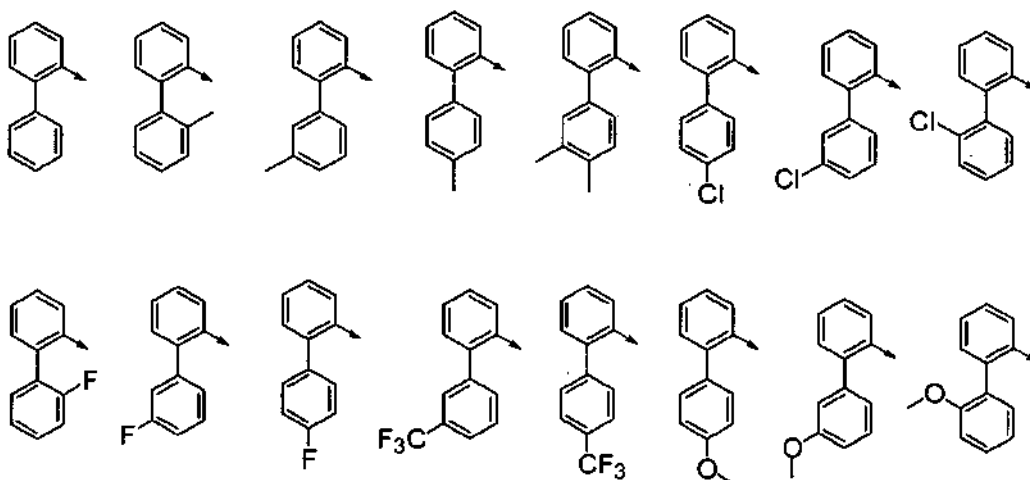
El término "alquilo (C₁₋₄)", solo o combinado, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo (C₁₋₄) son metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo. Se prefieren metilo y etilo.

El término "alcoxi (C₁₋₄)", solo o combinado, se refiere a un grupo de fórmula alquil (C₁₋₄)-O- en el que el término "alquilo (C₁₋₄)" tiene el significado dado anteriormente, tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi o terc-butoxi. Se prefieren metoxi y etoxi.

El grupo fenilo puede estar no sustituido o mono- o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo, ciano y halógeno. En el caso de que "A" represente "fenilo" el término significa preferentemente un grupo fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está monosustituido con alquilo (C₁₋₄). En especial, el grupo fenilo no está sustituido. Además de los sustituyentes antes citados, el grupo "A" también está sustituido con el sustituyente "B", en el que B está preferentemente unido en posición orto al punto de unión del grupo carbonilo que une A al resto de la molécula.

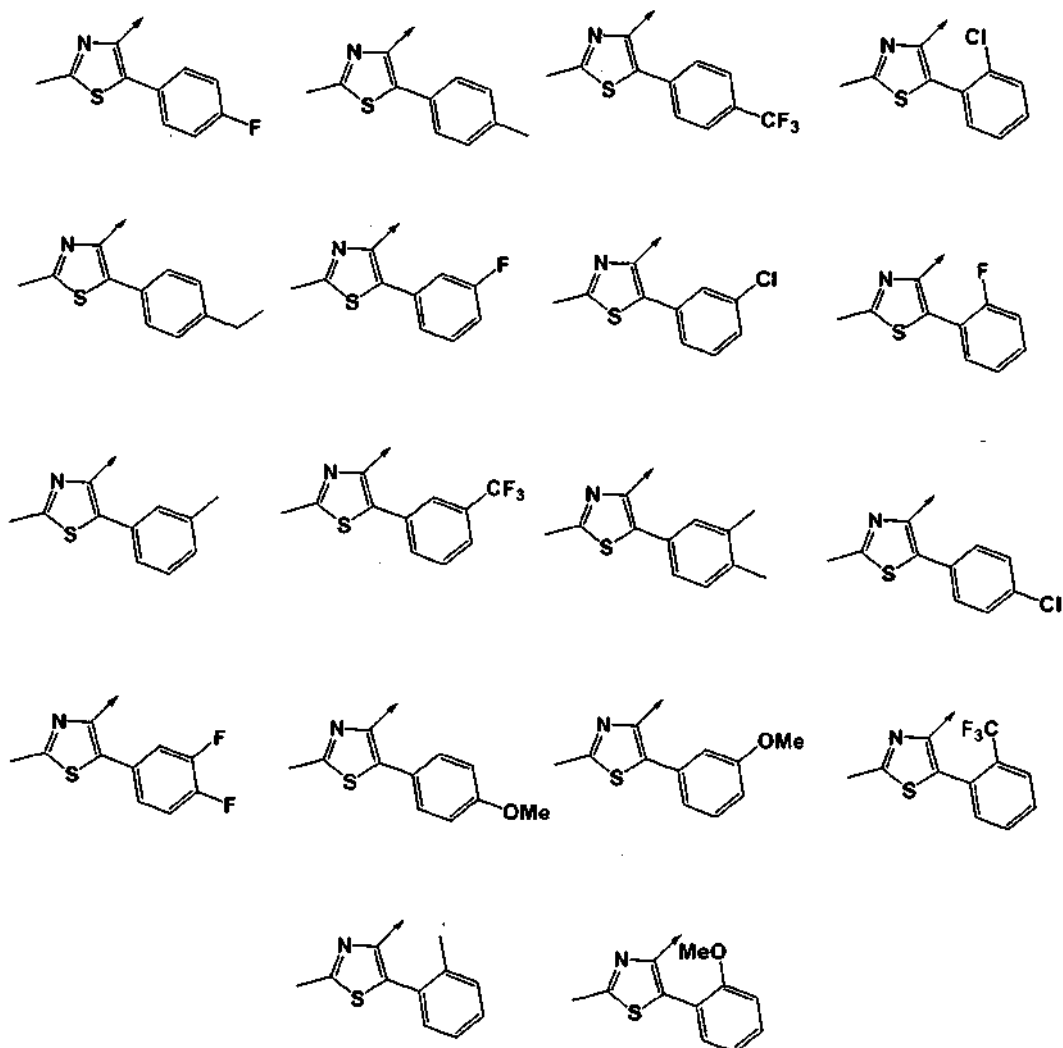
En el caso de que "B" represente "fenilo" el término significa preferentemente un grupo fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está mono- o disustituido, seleccionándose los sustituyentes independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo, ciano y halógeno. Más preferentemente, los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo y halógeno. En una realización adicional preferente, los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, metoxi, trifluorometilo, flúor y cloro.

En el caso de que "A" y "B" representen ambos "fenilo", la combinación "A-B" significa preferentemente un grupo bifenilo que no está sustituido para "A" y que no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido para "B", en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo y halógeno, en especial de alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄) y halógeno. Otros ejemplos preferentes de sustituyentes para "B" son metilo, metoxi y flúor. Ejemplos de tales grupos bifenilo "A-B" son:

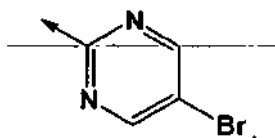


El grupo tiazolilo como se define para "A", puede estar con sustituido o monosustituido con alquilo (C₁₋₄). De preferencia, el grupo tiazolilo está monosustituido con metilo. Además de los sustituyentes citados antes, el grupo "A" también está sustituido con el sustituyente "B", en el que B está unido preferentemente en posición orto al punto

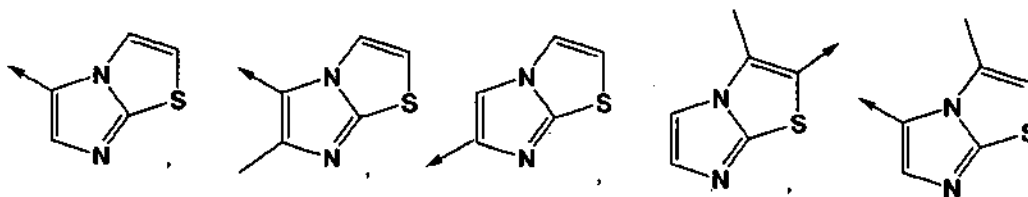
de unión del grupo carbonilo que une A al resto de la molécula; lo más preferentemente, el grupo A-CO- es un grupo tiazol-4-carbonil-5-ilo. Ejemplos en los que "A" representa un grupo tiazolilo y B representa un grupo fenilo son:



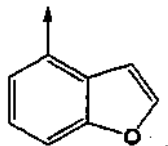
- 5 En el caso de que X represente el grupo "NH-C(O)", la parte carbonilo de dicho grupo está preferentemente conectada a R¹. En una realización de la invención, en el caso de que X-R¹ represente -N(H)-pirimidinilo, en el que dicho pirimidinilo no está sustituido o está monosustituido (preferentemente monosustituido), seleccionándose los sustituyentes independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄) y halógeno, el sustituyente es preferentemente halógeno, en especial bromo. Un ejemplo de R¹ tal como se usa para el sustituyente "-NH-R¹" es:



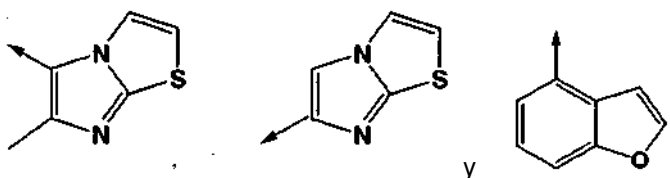
- 10 En otra realización de la invención, en el caso de que X-R¹ represente -NH-C(O)-heterociclilo, en el que el heterociclilo es imidazo[2,1-b]-tiazolilo, dicho imidazo[2,1-b]-tiazolilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido (en especial monosustituido), seleccionándose los sustituyentes independientemente de alquilo (C₁₋₄) (en especial metilo). En otra realización de la invención, en el caso de que X-R¹ represente -NH-C(O)-heterociclilo, en el que el heterociclilo es benzofuranilo, dicho benzofuranilo preferentemente no está sustituido.
- 15 Ejemplos de R¹ como se usa para el sustituyente "-NH-C(O)-R¹" son:



y



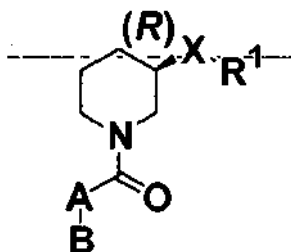
En especial, ejemplos de R¹ como se usa para el sustituyente “-NH-C(O)-R¹” son:



5

Se prefiere 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-ilo.

ii) Otra realización de la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la realización i) que también son compuestos de la fórmula (Ia), en la que el centro estereogénico en posición 3 del anillo de piperidina está en la configuración absoluta (R)



10

iii) Otra realización de la invención comprende compuestos de fórmula (I) de acuerdo con las realizaciones i) o ii), en la que

A representa un grupo fenilo o tiazolilo, en el que el fenilo o tiazolilo no está sustituido o está monosustituido con alquilo (C₁₋₄); y

15 B representa un grupo fenilo, en el que el fenilo está mono- o disustituido, seleccionándose los sustituyentes independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo y halógeno.

iv) Otra realización más de la invención comprende compuestos de fórmula (I) de acuerdo con las realizaciones i) o ii), en la que

A representa un grupo fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está monosustituido con alquilo (C₁₋₄); y

20 B representa un grupo fenilo, en el que el fenilo está mono- o disustituido, seleccionándose sustituyentes independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo y halógeno.

v) Otra realización más de la invención comprende compuestos de fórmula (I) de acuerdo con las realizaciones i) o ii), en la que

A representa un grupo tiazolilo, en el que el tiazolilo no está sustituido o está monosustituido con alquilo (C₁₋₄);

B representa un grupo fenilo, en el que el fenilo está mono- o disustituido, seleccionándose sustituyentes independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, metoxi, trifluorometilo, flúor y cloro.

vi) Otra realización más de la invención comprende compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) o v), en la que

5 X-R¹ representa -N(H)pirimidinilo, en el que dicho pirimidinilo está monosustituido, seleccionándose el sustituyente de alquilo (C₁₋₄) o halógeno, o

X-R¹ representa -NH-C(O)imidazo[2,1-b]-tiazolilo, en el que dicho imidazo[2,1-b]-tiazolilo está mono-, di- o trisustituido, seleccionándose los sustituyentes independientemente de alquilo (C₁₋₄).

10 vii) Otra realización más de la invención comprende compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) o v), en la que

R¹ representa imidazo[2,1-b]-tiazolilo, en el que dicho imidazo[2,1-b]-tiazolilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido, seleccionándose los sustituyentes independientemente de alquilo (C₁₋₄).

viii) Otra realización más de la invención comprende compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) o vi), en la que X representa NH.

15 ix) Otra realización más de la invención comprende compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones i) o vii), en la que X representa NH-C(O).

x) Compuestos preferentes de fórmula (I) de acuerdo con la realización i) se seleccionan del grupo que consiste en:

(R)-Bifenil-2-il-[3-(5-bromo-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-il]-metanona;

(R)-[3-(5-Bromo-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-il]-(4'-metoxi-bifenil-2-il)-metanona;

20 (R)-[3-(5-Bromo-pirimidin-2-il-amino)-piperidin-1-il]-(2'-fluoro-bifenil-2-il)-metanona;

(R)-[3-(5-Bromo-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-il]-(3'-fluoro-bifenil-2-il)-metanona;

(R)-[3-(5-Bromo-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-il]-(3',4'-dimetil-bifenil-2-il)-metanona;

{1-[5-(4-Fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-piperidin-3-il}amida del ácido (R)-benzofuran-4-carboxílico;

[1-(2-Metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-piperidin-3-il]-amida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;

25 {1-[5-(4-Fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-piperidin-3-il}-amida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;

[1-(2-Metil-5-*p*-tolil-tiazol-4-carbonil)-piperidin-3-il]-amida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;

{1-[5-(4-Etil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-piperidin-3-il}-amida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;

30 {1-[5-(3-Fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-piperidin-3-il}-amida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;

{1-[2-Metil-5-(3-trifluorofenil)-tiazol-4-carbonil]-piperidin-3-il}-amida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;

35 {1-[5-(3-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-piperidin-3-il}-amida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;

{1-[5-(3-Metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-piperidin-3-il}-amida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;

{1-[5-(2-Fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-piperidin-3-il}-amida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;

40 {1-[5-(2-Cloro-fenil)-2-nietil-tiazol-4-carbonil]-piperidin-3-il}-amida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;

{1-[5-(3,4-Dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-piperidin-3-il}-amida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;

45 {1-[5-(4-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-piperidin-3-il}-amida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;

{1-[5-(3,4-Difluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbon-il]-piperidin-3-il]-amida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

[(R)-3-(5-Bromo-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-il]-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2 metil-tiazol-4-il]-metanona;

[(R)-1-(Bifenil-2-carbonil)-piperidin-3-il]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;

5 [(R)-1-(3'-Cloro-bifenil-2-carbonil)-piperidin-3-il]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico; y

[(R)-1-(3'-Metil-bifenil-2-carbonil)-piperidin-3-il]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;

en los que se prefieren de forma especial los primeros 19 compuestos de la lista anterior.

También son parte de la invención compuestos de fórmula (I) y (Ia) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales de adición de ácidos y/o bases inorgánicas u orgánicas, no tóxicas. Se hace referencia a "Salt-selection for basic drugs", Int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217.

Los compuestos de fórmula (I) y (Ia) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar como medicamentos, por ejemplo, en forma de composiciones farmacéuticas para administración enteral o parenteral.

Los compuestos de la fórmula general (I) y (Ia) son útiles para el tratamiento y/o prevención de las enfermedades citadas en el presente documento.

15 En una realización, la invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de las enfermedades citadas en el presente documento, comprendiendo dicho procedimiento administrar a un sujeto una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de fórmula general I.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) y (Ia) se pueden usar para la preparación de un medicamento y son adecuados para la prevención o tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en trastornos distímicos incluyendo depresión mayor y ciclotimia, neurosis afectiva, depresión maníaca, delirios, trastornos psicóticos, esquizofrenia, paranoia delirante, trastornos de adaptación y todos los grupos de trastornos de la personalidad; trastornos de ansiedad incluyendo ansiedad generalizada, trastornos obsesivo compulsivo, trastorno de estrés posttraumático, ataques de pánico, todo tipo de ansiedad por fobias y evitación; síndromes relacionados con el estrés; uso, abuso, búsqueda de y recaída en el uso de, sustancias psicoactivas; abuso de drogas; todo tipo de adicciones psicológicas y físicas, trastornos disociativos incluyendo síndromes de múltiple personalidad y amnesias psicogénicas; disfunción sexual; disfunción y adicción psicosexual; tolerancia a narcóticos o abandono de narcóticos; disfunciones hipotalámico-adrenales; ritmos biológico y circadiano alterado; todo tipo de trastornos del sueño; alteraciones del sueño asociadas con enfermedades tales como trastornos neurológicos incluyendo dolor neuropático y síndrome de piernas inquietas; apnea del sueño; narcolepsia; insomnios relacionados con trastornos psiquiátricos; todo tipo de insomnios y parasomnias idiopáticos; trastornos del ciclo sueño-vigilia incluyendo jet lag; todas las demencias y disfunciones cognitivas en la población sana y en trastornos psiquiátricos y neurológicos; disfunciones mentales del envejecimiento; retraso mental severo; discinesias y enfermedades musculares; trastornos neurodegenerativos incluyendo enfermedades de Huntington, de Creutzfeld-Jacob, de Alzheimer y síndrome de Tourette; esclerosis lateral amiotrófica; enfermedad de Parkinson; síndrome de Cushing; lesiones traumáticas; enfermedades desmielinizantes; enfermedades de la médula espinal y de los pares craneales; epilepsia; trastornos convulsivos; crisis de ausencias, convulsiones parciales complejas y generalizadas; síndrome de Lennox-Gastaut; migraña y cefaleas; trastornos del dolor; anestesia y analgesia; sensibilidad potenciada o exagerada al dolor tal como hiperalgesia, causalgia y alodinia; dolor agudo; dolor por quemaduras; dolor facial atípico; dolor neuropático; dolor de espalda; síndrome I y II de dolor regional complejo; dolor artrítico; dolor por lesiones deportivas; dolor relacionado con infección, por ejemplo, por VIH; dolor posterior a quimioterapia; dolor después de ictus; dolor postoperatorio; neuralgia; afecciones asociadas con dolor visceral tal como síndrome del intestino irritable; trastornos de la alimentación; diabetes; trastornos tóxicos y dismetabólicos incluyendo anoxia cerebral, neuropatías diabéticas; vómitos/náuseas; enfermedad inflamatoria del intestino; discinesia gástrica; úlcera gástrica; síndrome de Kallman (anosmia); insuficiencia en la tolerancia a la glucosa; discinesias de la motilidad intestinal; enfermedades del hipotálamo; enfermedades de la hipófisis; déficit de crecimiento idiopático; enanismo; gigantismo; acromegalia; adenoma basófilo; prolactinoma; hiperprolactinemia; tumores cerebrales; adenomas; hipertrofia prostática benigna, cáncer de próstata; todo tipo de disfunciones testiculares, control de la fertilidad; hipogonadismo hipotalámico, amenorrea funcional o psicogénica; incontinencia de la vejiga urinaria; asma; alergias; todo tipo de dermatitis, acné y quistes, disfunciones de las glándulas sebáceas; trastornos cardiovasculares; enfermedades cardíacas y pulmonares, insuficiencia cardíaca aguda y congestiva; hipotensión; hipertensión; retención de orina; osteoporosis; angina de pecho; infarto de miocardio; ictus isquémico o hemorrágico; todo tipo de trastornos cerebrovasculares incluyendo hemorragia subaracnoidea, ictus isquémico y hemorrágico y demencia vascular; insuficiencia renal crónica y otras enfermedades renales; y otras enfermedades relacionadas con disfunciones generales del sistema de orexina.

55 Los compuestos de fórmula general (I) son particularmente adecuados para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en todos los tipos de trastornos del sueño, de síndromes relacionados con el estrés, de uso y abuso de psicofármacos, de disfunciones cognitivas en la población

sana y en trastornos neurológicos y psiquiátricos, de trastornos relacionados con la comida o la bebida. Los trastornos relacionados con la comida se pueden definir como los que comprenden disfunción metabólica; control del apetito desregulado; obesidades compulsivas; bulimia emética o anorexia nerviosa. La ingestión de comida patológicamente modificada puede resultar de un apetito perturbado (atracción o aversión por la comida); equilibrio energético alterado (ingesta frente a gasto); percepción perturbada de la calidad de la comida (alta en grasas o carbohidratos, alta palatabilidad); disponibilidad de comida perturbada (privación o dieta sin restricción) o equilibrio hídrico alterado. Los trastornos relacionados con la bebida incluyen polidipsias en trastornos psiquiátricos y todos los demás tipos de ingesta de líquidos excesiva. Los trastornos del sueño incluyen todos los tipos de insomnios, narcolepsia y otros trastornos de somnolencia excesiva, distonías relacionadas con el sueño; síndrome de las piernas inquietas; apneas del sueño; síndrome de desfase horario; síndrome de trabajo a turnos, síndrome de la fase del sueño retrasada o adelantada o insomnios relacionados con trastornos psiquiátricos. Los insomnios se definen como los que comprenden trastornos del sueño asociados con el envejecimiento; tratamiento intermitente de insomnio crónico; insomnio transitorio situacional (ambiente nuevo, ruido) o insomnio a corto plazo debido al estrés; duelo; dolor o enfermedad. El insomnio también incluye síndromes relacionados con el estrés que incluyen trastornos de estrés postraumático así como otros tipos y subtipos de trastornos de ansiedad tales como ansiedad generalizada, trastorno obsesivo compulsivo, ataques de pánico y todos los tipos de evitación y ansiedad fóbica; rehabilitación, búsqueda, abuso, uso de psicofármacos se definen como todos los tipos de adicciones físicas o psicológicas y sus componentes de dependencia y tolerancia relacionados. Las disfunciones cognitivas incluyen déficits en todos los tipos de funciones de atención, aprendizaje y memoria que se producen transitoria o crónicamente en la población normal, sana, joven, adulta o de edad avanzada, y que también se producen transitoria o crónicamente en trastornos psiquiátricos, neurológicos, cardiovasculares e inmunitarios.

En una realización preferida adicional de la invención, los compuestos de fórmula general (I) son particularmente adecuados para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en trastornos del sueño que comprende todos los tipos de insomnios, narcolepsia y otros trastornos de somnolencia excesiva, distonías relacionadas con el sueño, síndrome de las piernas inquietas, apneas del sueño, síndrome de desfase horario, síndrome de trabajo a turnos, síndrome de la fase del sueño retrasada o adelantada o insomnios relacionados con trastornos psiquiátricos.

En otra realización preferida de la invención, los compuestos de fórmula general (I) y (Ia) son particularmente adecuados para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en disfunciones cognitivas que comprenden déficits en todos los tipos de funciones de atención, aprendizaje y memoria que se producen transitoria o crónicamente en la población normal, sana, joven, adulta o de edad avanzada, y que también se producen transitoria o crónicamente en trastornos psiquiátricos, neurológicos, cardiovasculares e inmunitarios.

En otra realización preferida de la invención, los compuestos de fórmula general (I) y (Ia) son particularmente adecuados para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en trastornos relacionados con la comida que comprenden disfunción metabólica; control de apetito desregulado; obesidades compulsivas; bulimia emética o anorexia nerviosa.

En otra realización preferida de la invención, los compuestos de fórmula general (I) y (Ia) son particularmente adecuados para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en uso y abuso de psicofármacos que comprenden todos los tipos de adicciones físicas o psicológicas y sus componentes de dependencia y tolerancia relacionados.

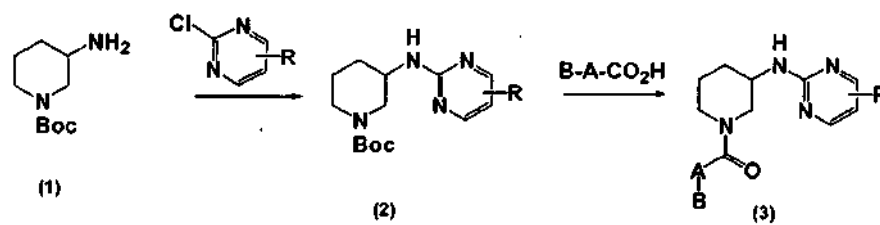
La producción de las composiciones farmacéuticas se puede llevar a cabo en una manera que será familiar para cualquier persona experta en la técnica (véase por ejemplo Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21^a edición (2005), parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams y Wilkins]) llevando los compuestos descritos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente evaluables, dentro de una forma de administración galénica junto con materiales transportadores adecuados, no tóxicos, inertes, sólidos o líquidos, terapéuticamente compatibles y, si se desea, coadyuvantes farmacéuticos usuales.

A menos que se use independientemente de las temperaturas, el término "aproximadamente" situado antes de un valor numérico "X" se refiere, en la solicitud actual, a un intervalo que se extiende desde X menos el 10% de X hasta X más el 10% de X, y preferiblemente hasta un intervalo que se extiende desde X menos el 5% de X hasta X más el 5% de X. En el caso particular de las temperaturas, el término "aproximadamente" situado antes de una temperatura "Y" se refiere, en la solicitud actual, a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10°C hasta Y más 10°C, y preferiblemente hasta un intervalo que se extiende desde Y menos 5°C hasta Y más 5°C. Además, el término "temperatura ambiente" (ta) tal como se usa en el presente documento se refiere a una temperatura de aproximadamente 25°C.

Preparación de los compuestos de fórmula (I)

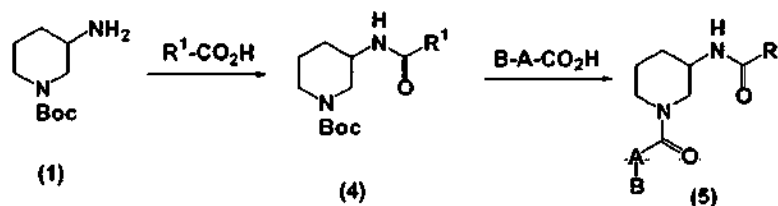
Un aspecto adicional de la invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) y (Ia). Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y (Ia) de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con la secuencia general de reacciones esquematizadas en los esquemas a continuación en los que A, B, X y R¹ son tal como se definen en la descripción para la fórmula (I) y (Ia). Los grupos genéricos adicionales tal como se usan en los esquemas a continuación se definen como sigue: R representa hidrógeno, alquilo (C₁₋₄) o halógeno; R' representa hidrógeno o alquilo (C₁₋₄); y R'' representa hidrógeno, alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo, ciano o halógeno. Los compuestos obtenidos también se pueden convertir en sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en una manera conocida *per se*.

Los compuestos de fórmula (I) y (Ia) en los que X-R¹ representa -N(H)-pirimidinilo (especialmente en caso de que R¹ sea un resto pirimidin-2-ilo) se pueden preparar a partir de (+/-)-3-amino-1-N-Boc-piperidina (1) disponible comercialmente o con (R)-3-amino-1-N-Boc-piperidina enantioméricamente puro mediante reacción con el correspondiente derivado de 2-cloro-pirimidina disponible comercialmente bajo condiciones básicas tales como K₂CO₃ en presencia de DIEA en un disolvente tal como xileno a reflujo. El intermedio de amina (2) resultante se transforma en los compuestos (3) mediante escisión bajo condiciones ácidas del grupo protector Boc tales como TFA en DCM seguido de la formación de amida con el ácido carboxílico respectivo B-A-CO₂H usando técnicas de acoplamiento de amida estándar tales como PyBOP en presencia de DIEA en un disolvente tal como DMF (esquema 1).



Esquema 1: Síntesis de los compuestos de fórmula (I) en los que X-R¹ representa -N(H)-pirimidin-2-ilo

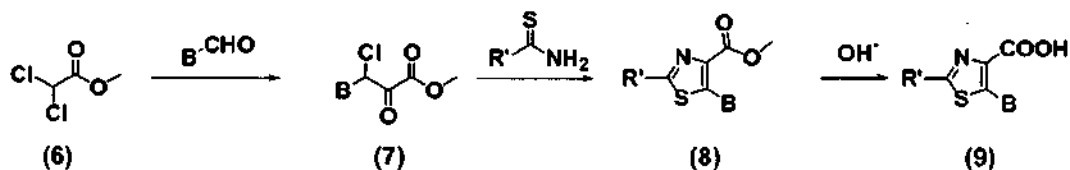
Los compuestos de fórmula (I) y (Ia), en los que X-R¹ representa -NH-C(O)-heterociclilo se pueden preparar a partir de (+/-)-3-amino-1-N-Boc-piperidina (1) disponible comercialmente o con (R)-3-amino-1-N-Boc-piperidina enantioméricamente pura mediante reacción con el derivado de ácido carboxílico respectivo R¹-CO₂H usando técnicas de acoplamiento de amida estándar tal como se ha indicado anteriormente. Los intermedios de amida (4) resultantes se transforman en los compuestos (5) mediante la escisión del grupo protector Boc tal como se describe anteriormente, seguido de la formación de amida con el ácido carboxílico respectivo B-A-CO₂H (esquema 2), tal como se describe anteriormente.



Esquema 2: Síntesis de los compuestos de fórmula (I) y/o (Ia) en los que X-R¹ representa -N(H)-C(O)-heterociclilo

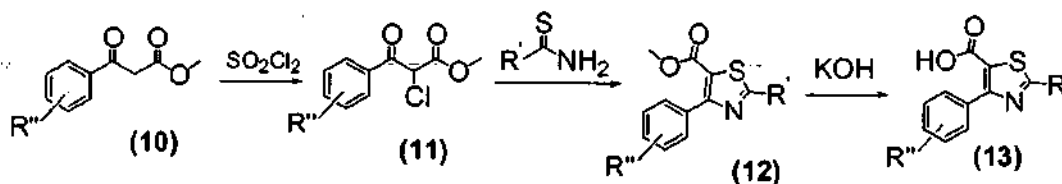
Preparación de ácidos carboxílicos B-A-CO₂H

Los derivados de ácido carboxílico B-A-CO₂H en los que B-A representa un derivado de 5-fenil-tiazol-4-ilo están comercialmente disponibles o se pueden sintetizar de acuerdo con el esquema 3.



Esquema 3: Síntesis de ácidos carboxílicos B-A-CO₂H en los que B-A representa un derivado de 5-fenil-tiazol-4-ilo

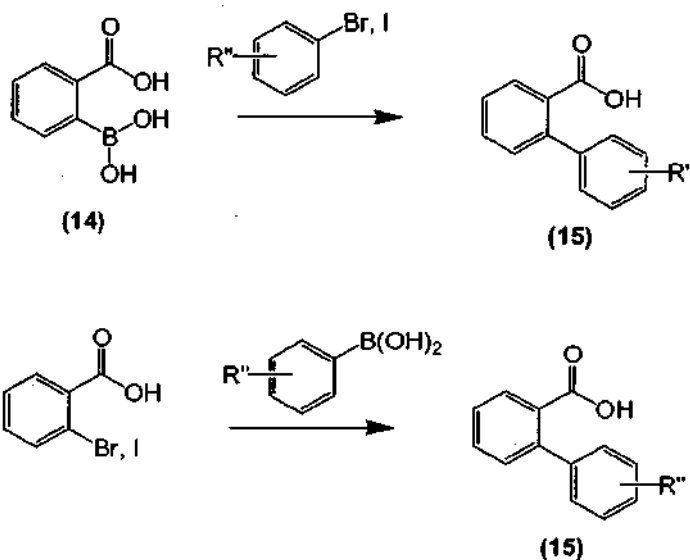
- Mediante la reacción de dicloroacetato de metilo (6) con derivados de benzaldehído B-CHO comercialmente disponibles en presencia de una base tal como KOtBu en un disolvente polar aprótico tal como THF a TA se obtienen derivados del éster del ácido 3-cloro-2-oxo-propiónico (7) (Hamamoto H. y col Tetrahedron Asymmetry 2000, 11, 4485-0497). Los compuestos de estructura (7) se pueden transformar mediante reacción con tioamidas comercialmente disponibles a TA en disolventes tales como MeCN para proporcionar derivados del éster de ácido tiazol-4-carboxílico (8) (documento US3282927). La saponificación de la función éster usando procedimientos conocidos en la técnica tales como el tratamiento con una base tal como NaOH en un disolvente tal como MeOH proporciona los correspondientes derivados de ácido 5-fenil-tiazol-4-carboxílico (9). Los respectivos benzaldehídos están disponibles comercialmente o se conocen bien en la técnica. Las tioamidas de fórmula R'-C(S)-NH₂, en las que R' representa alquilo(C₁₋₄) están disponibles comercialmente o, alternativamente, se pueden sintetizar a partir de carboxamidas disponibles comercialmente con el reactivo de *Lawesson*.
- Los derivados de ácido carboxílico B-A-CO₂H en los que B-A representa un derivado de 4-fenil-tiazol-5-ilo están disponibles comercialmente o se sintetizan de acuerdo con el esquema 4.



Esquema 4: Síntesis de los ácidos carboxílicos B-A-CO₂H en los que B-A representa un derivado de 4-fenil-tiazol-5-ilo

- Calentando a reflujo un derivado del éster de ácido 3-oxo-propiónico (10) disponible comercialmente con SO₂Cl₂ en un disolvente tal como CHCl₃ se pueden obtener los correspondientes derivados del éster de ácido 2-cloro-3-oxo-propiónico (11). Los compuestos de estructura (11) se pueden transformar mediante reacción con tioamidas R'-C(S)-NH₂ comercialmente disponibles a temperatura de reflujo en disolventes tales como THF en presencia de una base tal como NaHCO₃ en los correspondientes derivados del éster de ácido tiazol-5-carboxílico (12). La saponificación de la función éster usando procedimientos conocidos en la técnica tales como el tratamiento con una base tal como KOH en un disolvente tal como etanol proporciona los correspondientes derivados de ácido 4-fenil-tiazol-5-carboxílico (13).

Los derivados de ácido carboxílico B-A-CO₂H en los que B-A representa un derivado de bifen-2-ilo están disponibles comercialmente o se pueden sintetizar de acuerdo con el esquema 5.



Esquema 5: Síntesis de los ácidos carboxílicos B-A-CO₂H en los que B-A representa un derivado de bifen-2-ilo

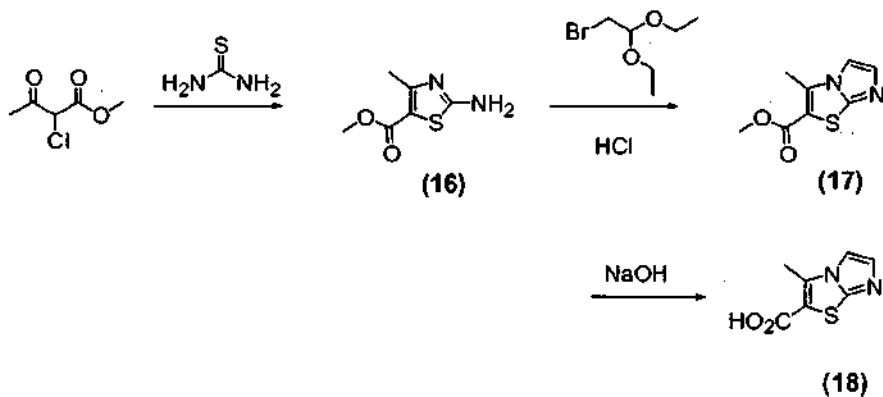
5 La reacción de derivados de ácido (2-carboxifenil)-borónico (14) disponibles comercialmente o ésteres de los mismos con fenil-bromuros o fenil-yoduros disponibles comercialmente en presencia de un catalizador tal como Pd(PPh₃)₄ y una base tal como Na₂CO₃ bajo calentamiento en un disolvente tal como tolueno, dioxano, THF proporciona, después de la saponificación, si es necesario, del éster usando procedimientos bien conocidos, los correspondientes derivados de ácido bifenil-2-carboxílico (15). Alternativamente, la reacción de ácido 2-bromo-, o 2-yodo-benzoico comercialmente disponible, o ésteres de los mismos, con derivados de ácido fenil-borónico comercialmente disponibles usando las condiciones descritas anteriormente proporciona los correspondientes derivados de ácido bifenil-2-carboxílico (15).

Síntesis de los ácidos carboxílicos R¹-COOH

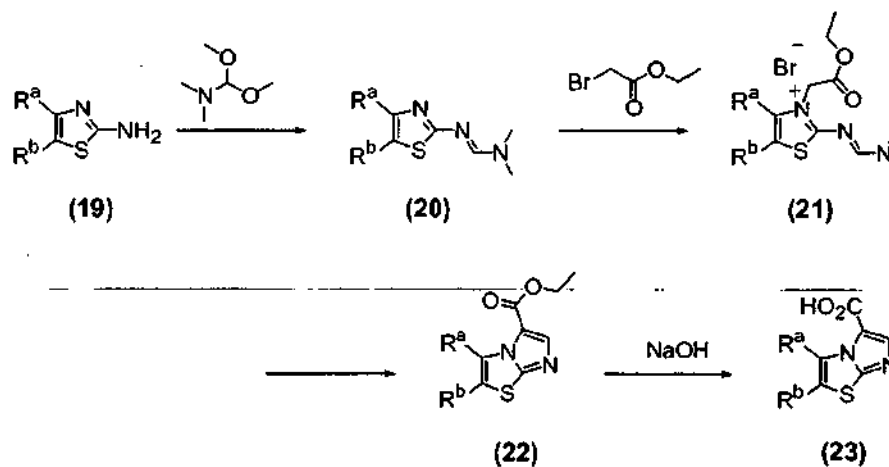
15 Los ácidos carboxílicos de fórmula R¹-CO₂H están disponibles comercialmente o se conocen bien en la técnica (en bibliografía, por ejemplo, el documento WO2001/096302; T. Eicher, S. Hauptmann "The chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses, and Applications", 2ª edición 2003, Wiley, ISBN 978-3-527-30720-3).

Los derivados de ácido carboxílico R¹-CO₂H que representan un derivado de ácido imidazo[2,1-b]tiazolcarboxílico están disponibles comercialmente, o se pueden sintetizar de acuerdo con la bibliografía de acuerdo con el esquema 6.

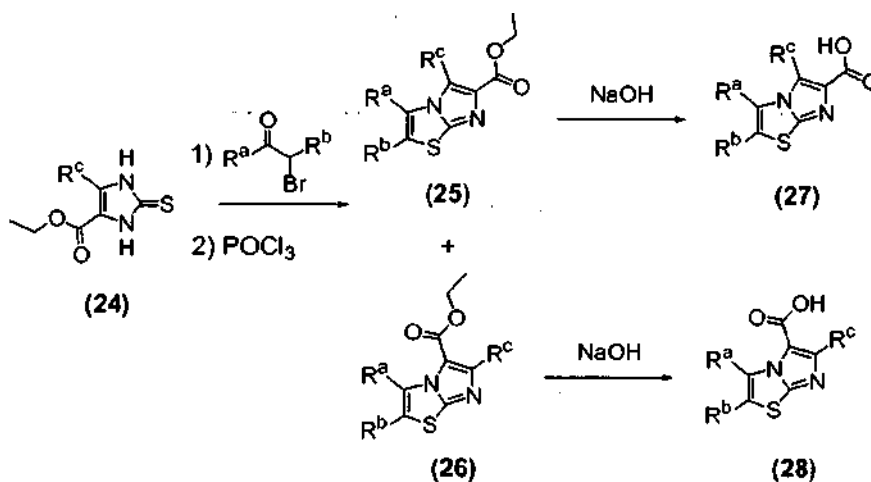
Ruta A



Ruta B



Ruta C



5 **Esquema 6: Síntesis de los ácidos carboxílicos $R^1\text{-A-CO}_2\text{H}$ que representan un derivado de ácido imidazo[2,1-b]tiazol-carboxílico**

Ruta A: Mediante la reacción del éster metílico del ácido 2-cloro-3-oxo-butírico disponible comercialmente con tiourea se puede obtener el amino-tiazol (16). Se puede llevar a cabo la transformación en éster (17) con bromoacetaldehído que se puede generar *in situ* a partir de bromoacetaldehído dietilacetil bajo condiciones ácidas. Después de la saponificación con bases tales como hidróxido de sodio, se puede obtener el ácido deseado (18) (documento WO02/46158)

Ruta B: Calentando un derivado de aminotiazol comercialmente disponible de estructura (19) con *N,N*-dimetilformamida dimetilacetil en un disolvente tal como tolueno, se pueden obtener derivados de formamidina (20). Se pueden alquilar con bromoacetato de etilo produciendo el bromuro de tiazolio (21) respectivo que se puede ciclar con bases fuertes tales como DBU al éster (22). La saponificación de la función éster usando procedimientos conocidos en la técnica tales como el tratamiento con una base tal como NaOH en un disolvente tal como etanol/agua proporciona los correspondientes derivados de ácido imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico (23) (documentos WO95/29922 y US6191124).

Ruta C: Mediante la reacción de un derivado de 4-etoxicarbonilimidazo-2-tiol (24) con un derivado de bromo-cetona en EtOH seguido de la ciclación con POCl_3 para producir una mezcla de los dos derivados de éster regioisómeros (25) y (26) que se pueden separar mediante FC. La saponificación con una base tal como NaOH en un disolvente tal como etanol/agua proporciona los ácidos imidazo[2,1-b]tiazolcarboxílicos deseados (27) y (33) (documentos US4267339 y DE2505068). Los derivados de 4-etoxicarbonilimidazo-2-tiol (24) están comercialmente disponibles o,

alternativamente, se pueden sintetizar a partir de las correspondientes imidazolonas comercialmente disponibles con el reactivo de *Lawesson*. Alternativamente, se pueden sintetizar los ácidos de estructura (28) en los que R^c representa metilo alquilando y ciclando los compuestos de estructura (19) con bromoacetona, seguido de formilación del imidazo[2,1-b]tiazol obtenido en posición 5 con POCl₃/DMF y oxidación del aldehído obtenido en el correspondiente ácido carboxílico de acuerdo con procedimientos bien conocidos. Preferiblemente, en el esquema 6, R^a, R^b y R^c de forma independiente representan hidrógeno o metilo.

Siempre que los compuestos de fórmula (I) se obtengan en forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros se pueden separar usando procedimientos conocidos por un experto en la técnica: por ejemplo, mediante formación y separación de sales diastereómeras o mediante HPLC sobre una fase estacionaria quiral tal como una columna Regis Whelk-O1 (R, R) (10 μm), una columna Daicel ChiralCel OD-H (5-10 μm) o una columna Daicel ChiralPak IA (10 μm) o AD-H (5 μm). Las condiciones típicas de la HPLC quiral son una mezcla isocrática de eluyente A (EtOH, en presencia o ausencia de una amina tal como trietilamina, dietilamina) y eluyente B (hexano), a un caudal de 0,8 a 150 ml/minuto.

Sección experimental

15 **Abreviaturas (tal como se usan en el presente documento y en la descripción anterior):**

Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
BSA	Albúmina Sérica Bovina
CHO	Ovario de hámster chino
conc	Concentrado
d	Día(s)
DBU	Diaza(1,3)biciclo[5.4.0]undecano
DCM	Diclorometano
DIEA	Disopropiltilamina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfóxido
EA	Acetato de etilo
eq	Equivalente(s)
ES	Pulverización electrónica
éter	Éter dietílico
FC	Cromatografía ultrarrápida
FCS	Suero bovino fetal
FLIPR	Lector de placas por visualización fluorescente
h	Hora(s)
HBSS	Solución salina equilibrada de Hank
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-etanosulfónico
HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Resolución
CL	Cromatografía de Líquidos
M	Molar(idad)
MeOH	Metanol
min	Minuto(s)
EM	Espectrometría de Masas
Ph	Fenilo
PyBOP	Hexafluorofosfato de (Benzotriazoliloxi)-tripirrolidinofosfonio
TA	Temperatura Ambiente
sat	saturado
THF	Tetrahidrofurano
TFA	Ácido trifluoroacético
t _R	Tiempo de Retención

I. Química

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de compuestos farmacológicamente activos de la invención aunque en modo alguno limitan el alcance de la misma.

Todas las temperaturas se dan en °C.

20 Todos las investigaciones de HPLC analítica en fases no quirales se llevan a cabo usando columnas a base de RP-C₁₈.

Las investigaciones de HPLC analítica se llevan a cabo en un instrumento con tiempos de ciclo de -2,5 min. Las medidas de RMN se realizan con un instrumento Bruker Avance 400.

A. Preparación de precursores e intermedios:

A.1 Síntesis de derivados de ácido tiazol-4-carboxílico

5 A.1.1 Síntesis de derivados éster del ácido 3-cloro-2-oxo-propiónico (procedimiento general)

Se añade una solución del aldehído respectivo B-CHO (338 mmol, 1,0 eq) y dicloroacetato de metilo (338 mmol, 1,0 eq) en THF (100 ml) gota a gota a una suspensión fría (-60°C) de KOtBu (335 mmol, 1,0 eq) en THF (420 ml). Después de 4 horas se deja que la mezcla se temple hasta TA, se agita durante la noche y se concentra a vacío. Se añaden DCM y agua enfriada en hielo, se separan las fases y la fase acuosa se extrae dos veces con DCM. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua enfriada en hielo y salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran a vacío dando el éster del ácido 2-oxo-propiónico deseado que se usa sin purificación posterior.

éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-3-m-tolil-propiónico

se preparó por reacción de 3-metil-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-3-p-tolil-propiónico

15 se preparó por reacción de 4-metil-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-etil-fenil)-2-oxo-propiónico

se preparó por reacción de 4-etil-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico

se preparó por reacción de 3-fluoro-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

20 éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico

se preparó por reacción de 4-fluoro-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-trifluorometil-fenil)-2-oxo-propiónico

se preparó por reacción de 4-trifluorometil-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

éster metílico del ácido 3-cloro-3-(2-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico

25 se preparó por reacción de 2-fluoro-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

éster metílico del ácido 3-cloro-3-(2-cloro-fenil)-2-oxo-propiónico

se preparó por reacción de 2-cloro-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3-cloro-fenil)-2-oxo-propiónico

se preparó por reacción de 3-cloro-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

30 éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-3-o-tolil-propiónico

se preparó por reacción de 2-metil-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

éster metílico del ácido 3-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-propiónico

se preparó por reacción de 2-metoxi-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3-metoxi-fenil)-2-oxo-propiónico

35 se preparó por reacción de 3-metoxi-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-3-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico

se preparó por reacción de 2-trifluorometil-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-3-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico

se preparó por reacción de 3-trifluorometil-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-propiónico

se preparó por reacción de 3,4-dimetil-benzaldehído con dicloroacetato de metilo.

A.1.2 Síntesis de derivados éster metílico del ácido tiazol-4-carboxílico (procedimiento general)

- 5 Se añade una solución de tioacetamida (132 mmol, 1,0 eq) en MeCN (250 ml) a una mezcla del éster del ácido 2-oxo-propiónico respectivo (132 mmol, 1,0 eq) y tamices moleculares (4Å, 12 g) en MeCN (60 ml). Después de agitar durante 5 horas la mezcla se enfría en un baño de agua y el precipitado obtenido se separa por filtración. El residuo se lava con MeCN frío, se seca, se disuelve en MeOH (280 ml) y se agita a 50°C durante 6 h. Se eliminan los disolventes a vacío dando los derivados tiazol deseados como un sólido blanco.

éster metílico del ácido 2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico

- 10 se preparó por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-3-m-tolil-propiónico con tioacetamida. CL-EM: $t_R = 0,94$ min; $[M+H]^+ = 248,0$.

éster metílico del ácido 2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico

se preparó por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-3-p-tolil-propiónico con tioacetamida. CL-EM: $t_R = 0,92$ min; $[M+H]^+ = 248,2$.

- 15 **éster metílico del ácido 5-(4-etil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico**

se preparó por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-etil-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. CL-EM: $t_R = 0,98$ min; $[M+H]^+ = 262,1$.

éster metílico del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

- 20 se preparó por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. CL-EM: $t_R = 0,91$ min; $[M+H]^+ = 252,1$.

éster metílico del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

se preparó por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. RMN de 1H ($CDCl_3$): $\delta = 2,75$ (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 7,10 (m, 2H); 7,47 (m, 2H).

éster metílico del ácido 2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico

- 25 se preparó por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-3-(4-trifluorometil-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. CL-EM: $t_R = 0,98$ min; $[M+H]^+ = 302,0$.

éster metílico del ácido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico

se preparó por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3-trifluorometil-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. CL-EM: $t_R = 0,98$ min; $[M+H]^+ = 302,2$.

- 30 **éster metílico del ácido 2-metil-5-(2-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico**

se preparó por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-3-(2-trifluorometil-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. CL-EM: $t_R = 0,94$ min; $[M+H]^+ = 302,3$.

éster metílico del ácido 5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

- 35 se preparó por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-3-(2-fluoro-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. CL-EM: $t_R = 0,89$ min; $[M+H]^+ = 252,0$.

éster metílico del ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

se preparó por reacción de 3-cloro-3-(2-cloro-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. CL-EM: $t_R = 0,92$ min; $[M+H]^+ = 268,0$.

éster metílico del ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

- 40 se preparó por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3-cloro-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. CL-EM: $t_R = 0,95$ min; $[M+H]^+ = 268,0$.

éster metílico del ácido 2-metil-5-o-tolil-tiazol-4-carboxílico

se preparó por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-2-oxo-3-o-tolil-propiónico con tioacetamida. CL-EM: $t_R = 0,92$ min; $[M+H]^+ = 248,1$.

éster metílico del ácido 5-(2-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

se preparó por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. CL-EM: $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+ = 264,1$.

éster metílico del ácido 5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

- 5 se preparó por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3-metoxi-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. CL-EM: $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+ = 263,9$.

éster metílico del ácido 5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

se preparó por reacción de éster metílico del ácido 3-cloro-3-(3,4-dimetil-fenil)-2-oxo-propiónico con tioacetamida. CL-EM: $t_R = 0,96$ min; $[M+H]^+ = 262,3$.

10 **A.1.3 Síntesis de derivados ácido tiazol-4-carboxílico (procedimiento general)**

Una solución del derivado éster del ácido tiazol-4-carboxílico respectivo (96,2 mmol) en una mezcla de THF (150 ml) y MeOH (50 ml) se trata con una solución acuosa de NaOH (1,0 M, 192 ml). Después de agitar durante 3 horas se forma una suspensión blanca y los volátiles orgánicos se eliminan a vacío. La mezcla restante se diluye con agua (100 ml) se enfría en un baño de hielo y se acidifica (pH = 3 -4) mediante adición de solución acuosa de HCl (1,0 M).
15 La suspensión se filtra y el residuo se lava con agua fría. Después de secar se obtiene el ácido deseado como un sólido blanco.

ácido 2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico

se preparó por saponificación del éster metílico del ácido 2-metil-5-m-tolil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+ = 234,0$.

20 **ácido 2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico**

se preparó por saponificación del éster metílico del ácido 2-metil-5-p-tolil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+ = 234,0$.

ácido 5-(4-etil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

- 25 se preparó por saponificación del éster metílico del ácido 5-(4-etil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+ = 248,0$.

ácido 5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

se preparó por saponificación del éster metílico del ácido 5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,82$ min; $[M+H]^+ = 238,1$.

ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

- 30 se preparó por saponificación del éster metílico del ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. RMN de 1H (DMSO- d_6): $\delta = 2,67$ (s, 3H); 7,27 (m, 2H); 7,53 (m, 2H); 12,89 (s ancho, 1H).

ácido 2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico

se preparó por saponificación del éster metílico del ácido 2-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,90$ min; $[M+H]^+ = 288,0$.

35 **ácido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico**

se preparó por saponificación del éster metílico del ácido 2-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+ = 288,0$.

ácido 2-metil-5-(2-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico

- 40 se preparó por saponificación del éster metílico del ácido 2-metil-5-(2-trifluorometil-fenil)-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,84$ min; $[M+H]^+ = 288,3$.

ácido 5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

se preparó por saponificación del éster metílico del ácido 5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,78$ min; $[M+H]^+ = 238,3$.

ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

se preparó por saponificación del éster metílico del ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,82$ min; $[M+H]^+ = 253,9$.

ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

5 se preparó por saponificación del éster metílico del ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,84$ min; $[M+H]^+ = 254,0$.

ácido 2-metil-5-o-tolil-tiazol-4-carboxílico

se preparó por saponificación del éster metílico del ácido 2-metil-5-o-tolil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,80$ min; $[M+H]^+ = 234,3$.

ácido 5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

10 se preparó por saponificación del éster metílico del ácido 5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,80$ min; $[M+H]^+ = 250,0$.

ácido 5-(2-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico

se preparó por saponificación del éster metílico del ácido 5-(2-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,78$ min; $[M+H]^+ = 250,0$.

15 **ácido 5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico**

se preparó por saponificación del éster metílico del ácido 5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,86$ min; $[M+H]^+ = 248,3$.

A.2 Síntesis de éster *terc*-butílico del ácido 3-(*N*-sustituido)-piperidin-1-carboxílico

A.2.1 Síntesis de éster *terc*-butílico del ácido 3-(5-bromo-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxílico

20 A una solución de (+/-)-3-amino-1-*N*-Boc-piperidina (1 g) en *o*-xileno seco (20 ml) se añadieron sucesivamente 5-bromo-2-cloropirimidina (965 mg), K_2CO_3 anhidro (1,38 g), DIEA (3,42 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3 d en nitrógeno. Después de enfriar hasta TA, la suspensión marrón se filtró y el filtrado se concentró proporcionando un aceite marrón-naranja bruto. La FC (EA/ *n*-heptano: 3/7) dio 850 mg (46%) del compuesto del epígrafe como un sólido marrón claro. CL-EM: $t_R = 0,98$ min; $[M+H]^+ = 358$.

25 **A.2.2 Síntesis de éster *terc*-butílico del ácido (R)-3-(5-brorno-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxílico**

30 A una solución de (R)-3-amino-1-*N*-Boc-piperidina (920 mg) en EtOH seco (20 ml) se añadieron sucesivamente 5-bromo-2-cloropirimidina (957 mg), DIEA (0,86 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 16 horas en nitrógeno. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se diluyó con EA, se lavó con $NaHCO_3$ saturado, NaOH 1N. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró proporcionando un aceite marrón-naranja bruto. La FC (EA/ *n*-heptano: 2/8) dio 787 mg (48%) del compuesto del epígrafe como un sólido marrón claro. CL-EM: $t_R = 0,98$ min; $[M+H]^+ = 358$.

A.2.3 Síntesis de éster *terc*-butílico del ácido (R)-3-[(6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico

35 Una mezcla de (R)-3-amino-1-*N*-Boc-piperidina (800 mg), ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico (801,5 mg), PyBOP (2,08 g), DIEA (1,57 ml) en DMF seco (10 ml) se agitó a TA en nitrógeno durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con EA, se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con EA, se lavaron los extractos orgánicos reunidos con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron dando un aceite marrón claro bruto. La FC (EA/ *n*-heptano: 1/1 hasta EA) dio 1,47 g (100%) del compuesto del epígrafe como un sólido. CL-EM: $t_R = 0,78$ min; $[M+H]^+ = 365$.

40 **A.2.4 Síntesis de éster *terc*-butílico del ácido (R)-3-[(benzofuran-4-carbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico**

45 Una mezcla de (R)-3-amino-1-*N*-Boc-piperidina (1 g), ácido benzofuran-4-carboxílico (809 mg), PyBOP (2,6g), DIEA (1,96 ml) en DMF seco (10 ml) se agitó a TA en nitrógeno durante 20h. La mezcla de reacción se diluyó con EA, se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con EA, los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y concentraron proporcionando un aceite marrón claro bruto. La FC (EA/ *n*-heptano: 1/1 hasta EA) dio 1,41 g (82%) del compuesto del epígrafe como un aceite. CL-EM: $t_R = 0,93$ min; $[M+H]^+ = 345$.

de forma análoga se sintetiza éster *terc*-butílico del ácido (RS)-3-[(benzofuran-4-carbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico a partir de (+/-)-3-amino-1-*N*-Boc-piperidina.

A.3 Síntesis de derivados de 3-(*N*-sustituida)-piperidina

A.3.1 Síntesis de (5-bromo-pirimidin-2-il)-piperidin-3-ilamina

5 A una solución fría (~0°C) de éster *terc*-butílico del ácido 3-(5-bromo-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxílico (850 mg) en DCM seco (10 ml) se añadió lentamente TFA (0,911 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h, se añadieron 5 eq más de TFA (0,911 ml) y la agitación continuó durante 2 h. La reacción se concentró a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe como una sal bis-trifluoroacetato, que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

CL-EM: $t_R = 0,56$ min; $[M]^+ = 257$

A.3.2 Síntesis de (R)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-piperidin-3-il-amina

10 A una solución fría (~0°C) de éster *terc*-butílico del ácido (R)-3-(5-bromo-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-carboxílico (775 mg) en DCM seco (10 ml) se añadió lentamente TFA (0,831 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h, se añadieron 5 eq de TFA (0,831 ml) y la agitación continuó durante 2 h. La reacción se concentró a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe como una sal bis-trifluoroacetato que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior. CL-EM: $t_R = 0,56$ min; $[M]^+ = 257$.

A.3.3 Síntesis de piperidin-3-ilamida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-b]-tiazol-5-carboxílico

15 A una solución fría (~0°C) de éster *terc*-butílico del ácido (R)-3-[(6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico (1,47 g) en DCM seco (30 ml) se añadió lentamente TFA (4,63 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h, se añadieron 5 eq más de TFA (4,63 ml) y la agitación continuó durante 2 h. La reacción se concentró a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe como una sal bis-trifluoroacetato que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

20 CL-EM: $t_R = 0,45$ min; $[M+H]^+ = 265$.

A.3.4 Síntesis de piperidin-3-ilamida del ácido (R)-benzofuran-4-carboxílico

25 A una solución fría (~0°C) de éster *terc*-butílico del ácido (R)-3-[(benzofuran-4-carbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico (1,4 g) en DCM seco (15 ml) se añadió lentamente TFA (1,61 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h. La reacción se concentró a vacío, se diluyó el residuo resultante con DCM, se lavó con solución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y concentraron proporcionando un aceite marrón claro bruto que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior. CL-EM: $t_R = 0,62$ min; $[M+H]^+ = 246$.

la piperidin-3-ilamida del ácido (RS)-benzofuran-4-carboxílico se sintetiza de forma análoga a partir de éster *terc*-butílico del ácido (RS)-3-[(benzofuran-4-carbonil)-amino]-piperidin-1-carboxílico.

B. Preparación de compuestos de fórmula general (I): (procedimiento general)

35 A una mezcla del ácido carboxílico respectivo B-A-CO₂H (0,1 mmol, 1 eq) DIEA (0,5 mmol, 5 eq) PyBOP (0,1 mmol, 1 eq) en DMF seco (0,1 ml) se añadió una solución del derivado de piperidina respectivo (0,1 mmol, 1,0 eq, sal trifluoroacetato) en DMF seco (0,1 ml). La mezcla se agitó a TA durante 16 horas, se diluyó con EA, se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo una vez más con EA, los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) se filtraron y concentraron proporcionando un aceite bruto. Los productos se purificaron por FC (EA/ n-heptano: 1/1 hasta EA).

Ejemplo 1**(R)-Bifenil-2-il-[3-(5-bromo-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-il]-metanona**

40 se preparó por reacción de ácido bifenil-2-carboxílico con (R)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-piperidin-3-il-amina. CL-EM: $t_R = 1,01$ min; $[M+H]^+ = 438$.

Ejemplo 2**(R)-[3-(5-Bromo-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-il]-(4'-metoxi-bifenil-2-il)-metanona**

se preparó por reacción de ácido 4'-metoxi-bifenil-2-carboxílico con (R)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-piperidin-3-il-amina. CL-EM: $t_R = 1,00$ min; $[M+H]^+ = 468$.

Ejemplo 3**(R)-[3-(5-Bromo-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-il]-(2'-fluoro-bifenil-2-il)-metanona**

se preparó por reacción de ácido 2'-fluoro-bifenil-2-carboxílico con (R)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-piperidin-3-il-amina. CL-EM: $t_R = 1,00$ min; $[M+H]^+ = 456$.

Ejemplo 4**(R)-[3-(5-Bromo-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-il]-(3'-fluoro-bifenil-2-il)-metanona**

se preparó por reacción de ácido 3'-fluoro-bifenil-2-carboxílico con (R)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-piperidin-3-il-amina. CL-EM: $t_R = 0,95$ min; $[M+H]^+ = 456$.

5 **Ejemplo 5****(R)-[3-(5-Bromo-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-il]-(3',4'-dimetil-bifenil-2-il)-metanona**

se preparó por reacción de ácido 3',4'-dimetil-bifenil-2-carboxílico con (R)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-piperidin-3-il-amina.

CL-EM: $t_R = 1,05$ min; $[M+H]^+ = 466$.

10 **Ejemplo 6****{1-[5-(4-Fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-piperidin-3-il}amida del ácido (RS)-benzofuran-4-carboxílico**

se preparó por reacción de ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico con piperidin-3-ilamida del ácido (RS)-benzofuran-4-carboxílico.

CL-EM: $t_R = 0,96$ min; $[M+H]^+ = 464$.

15 **Ejemplo 7****[1-(2-Metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-piperidin-3-il]-amida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico**

se preparó por reacción de ácido 2-metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carboxílico con piperidin-3-ilamida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,82$ min; $[M+H]^+ = 480$.

20 **Ejemplo 8****{1-[5-(4-Fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-piperidin-3-il}-amida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico**

se preparó por reacción de ácido 5-(4-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico con piperidin-3-ilamida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,81$ min; $[M+H]^+ = 484$.

25 **Ejemplo 9****[1-(2-Metil-5-*p*-tolil-tiazol-4-carbonil)-piperidin-3-il]-amida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico**

se preparó por reacción de ácido 2-metil-5-*p*-tolil-tiazol-4-carboxílico con piperidin-3-ilamida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+ = 480$.

30 **Ejemplo 10****{1-[5-(4-Etil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-piperidin-3-il}-amida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico**

se preparó por reacción de ácido 5-(4-etil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico con piperidin-3-ilamida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,87$ min; $[M+H]^+ = 494$.

35 **Ejemplo 11****{1-[5-(3-Fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-piperidin-3-il}-amida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico**

se preparó por reacción de ácido 5-(3-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico con (R)-6-metilimidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,81$ min; $[M+H]^+ = 484$.

40 **Ejemplo 12****{1-[2-Metil-5-(3-trifluoro-fenil)-tiazol-carbonil]-piperidin-3-il}-amida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico**

se preparó por reacción de ácido 2-metil-5-(trifluoro-fenil)-tiazol-4-carboxílico con piperidin-3-ilamida del ácido (R)-6-metilimidazo[2,1-*b*]-tiazol-5-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,88$ min; $[M+H]^+ = 534$.

Ejemplo 13

5 **{1-[5-(3-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-piperidin-3-il}-amida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico**

se preparó por reacción de ácido 5-(3-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico con piperidin-3-ilamida del ácido (R)-6-metilimidazo[2,1-*b*]-tiazol-5-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0:84$ min; $[M+H]^+ = 500$.

Ejemplo 14

10 **{1-[5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-carbonil]-piperidin-3-il}-amida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico**

se preparó por reacción de ácido 5-(3-metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico con piperidin-3-ilamida del ácido (R)-6-metilimidazo[2,1-*b*]-tiazol-5-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,80$ min; $[M+H]^+ = 496$.

Ejemplo 15

15 **{1-[5-(2-Fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-piperidin-3-il}-amida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico**

se preparó por reacción de ácido 5-(2-fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico con piperidin-3-ilamida del ácido (R)-6-metilimidazo[2,1-*b*]-tiazol-5-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,80$ min; $[M+H]^+ = 484$.

Ejemplo 16

20 **{1-[5-(2-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-piperidin-3-il}-amida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico**

se preparó por reacción de ácido 5-(2-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico con piperidin-3-ilamida del ácido (R)-6-metilimidazo[2,1-*b*]-tiazol-5-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+ = 500$.

Ejemplo 17

25 **{1-[5-(3,4-Dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-carbonil]-piperidin-3-il}-amida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico**

se preparó por reacción de ácido 5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico con piperidin-3-ilamida del ácido (R)-6-metilimidazo[2,1-*b*]-tiazol-5-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,86$ min; $[M+H]^+ = 494$.

Ejemplo 18

30 **{1-[5-(4-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-piperidin-3-il}-amida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico**

se preparó por reacción de ácido 5-(4-cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico con piperidin-3-ilamida del ácido (R)-6-metilimidazo[2,1-*b*]-thiazole-5-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,82$ min; $[M+H]^+ = 500$.

Ejemplo 19

35 **{1-[5-(3,4-difluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-piperidin-3-il}-amida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico**

se preparó por reacción de ácido 5-(3,4-difluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico con piperidin-3-ilamida del ácido (R)-6-metilimidazo[2,1-*b*]-thiazol-5-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,83$ min; $[M+H]^+ = 502$.

Ejemplo 20

[(R)-3-(5-Bromo-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-il]-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2 metil-tiazol-4-il]-metanona

40 se preparó por reacción de (R)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-piperidin-3-il-amina con ácido 5-(3,4-dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carboxílico. CL-EM: $t_R = 1,00$ min; $[M+H]^+ = 486,46$.

Ejemplo 21

[(R)-1-(Bifenil-2-carbonil)-piperidin-3-il]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico

se preparó por reacción de ácido (R)-benzofuran-4-carboxílico ácido piperidin-3-ilamida con bifenil-2-carboxílico. CL-

EM: $t_R = 0,99$ min; $[M+H]^+ = 425,17$.

Ejemplo 22

[(R)-1-(3'-cloro-bifenil-2-carbonil)-piperidin-3-il]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

5 se preparó por reacción de piperidin-3-ilamida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con 3'-cloro-bifenil-2-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,87$ min; $[M+H]^+ = 479,48$.

Ejemplo 23

[(R)-1-(3'-Metil-bifenil-2-carbonil)-piperidin-3-il]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico

se preparó por reacción de piperidin-3-ilamida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico con ácido 3'-metil-bifenil-2-carboxílico. CL-EM: $t_R = 0,87$ min; $[M+H]^+ = 479,48$.

10 II. Ensayos biológicos

Ensayo *In vitro*

La actividad antagonista del receptor de orexina de los compuestos de fórmula (I) se determina de acuerdo con el siguiente procedimiento experimental.

Procedimiento experimental:

15 Medidas de calcio intracelular:

Se cultivan células de ovario de hámster chino (CHO) que expresan el receptor de orexina-1 humano y el receptor de orexina-2 humano, respectivamente, en medio de cultivo (Ham F-12 con L-Glutamina) que contiene 300 $\mu\text{g/ml}$ de G418, 100 U/ml de penicilina, 100 $\mu\text{g/ml}$ de estreptomina y suero bovino fetal inactivado al 10 % (FCS). Las células se siembran a 80.000 células/pocillo en placas estériles de fondo transparente negras de 96 pocillos (Costar) que se han revestido con gelatina al 1% en solución salina equilibrada de Hank (HBSS). Todos los reactivos son de Gibco BRL. Las placas de cultivo se incuban durante a noche a 37°C en CO₂ al 5%.

20 Se prepara orexina-A humana como agonista en forma de solución madre 1 mM en metanol: agua (1:1), diluido en HBSS que contiene albúmina sérica bovina al 0,1% (BSA) y HEPES 2 mM para uso en el ensayo a una concentración final de 10 nM.

25 Los antagonistas se preparan como solución madre 10 mM en DMSO, luego se diluyen en placas de 96 pocillos, primero en DMSO, luego en HBSS que contiene albúmina sérica bovina al 0,1% (BSA) y HEPES 2 mM.

El día del ensayo, se añaden a cada pocillo 100 μl de medio de carga (HBSS que contiene FCS al 1%, HEPES 2 mM, probenecid 5 mM (Sigma) y 3 μM del indicador de calcio fluorescente fluo-3 AM (solución madre 1 mM en DMSO con ácido plurónico al 1%) (Molecular Probes).

30 Las placas de 96 pocillos se incuban durante 60 minutos a 37°C en CO₂ al 5%. Se aspira entonces la solución de carga y se lavan las células 3 veces con 200 μl de HBSS que contiene probenecid 2,5 mM, BSA al 0,1%, HEPES 2 mM. Se dejan en cada pocillo 100 μl del mismo tampón.

35 En el Lector de Placas por Visualización Fluorescente (FLIPR, Molecular Devices), se añaden antagonistas a la placa en un volumen de 50 μl , se incuba durante 20 minutos y finalmente se añaden 100 μl de agonista. Se mide la fluorescencia para cada pocillo a intervalos de 1 segundo y se compara la altura de cada pico de fluorescencia con la altura del pico de fluorescencia inducido por orexina-A 10 nM con tampón en lugar de antagonista. Para antagonista, se determina el valor de CI₅₀ (la concentración de compuesto necesaria para inhibir el 50% de la respuesta agonista).

40 Las actividades antagonistas (valores de CI₅₀) de todos los compuestos ejemplificados son menores de 1000 nM con respecto al receptor OX₁ y/o el receptor OX₂. Los valores de CI₅₀ de 23 compuestos ejemplificados están en el intervalo de 8 - 1784 nM con una media de 357 nM con respecto al receptor OX₁. Los valores de CI₅₀ de todos los compuestos ejemplificados están en el intervalo de 49 - 1159 nM con una media de 292 nM con respecto al receptor OX₂. Las actividades antagonistas de los compuestos seleccionados se presentan en la Tabla 1.

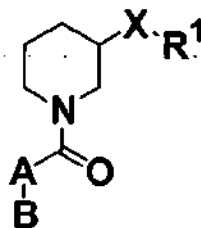
45

Tabla 1

Compuesto del Ejemplo	CI₅₀ para OX₁ (nM)	CI₅₀ para OX₂ (nM)
1	294	392
3	81	171
7	27	50
9	101	165
15	65	97

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

5 en la que

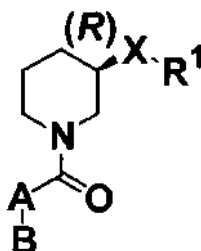
X-R¹ representa -N(H)-pirimidinilo, en el que dicho pirimidinilo no está sustituido o está monosustituido, seleccionándose el sustituyente de alquilo (C₁₋₄) o halógeno, o X-R¹ representa -NH-C(O)-heterociclilo, en el que el heterociclilo se selecciona de benzofuranilo e imidazo[2,1-b]-tiazolilo, en el que dicho heterociclilo no está sustituido o está independientemente mono-, di- o trisustituido, seleccionándose los sustituyentes independientemente de alquilo (C₁₋₄);

A representa un grupo fenilo o tiazolilo, en el que el fenilo o tiazolilo no está sustituido o está monosustituido con alquilo (C₁₋₄);

B representa un grupo fenilo, en el que el fenilo no está sustituido o está mono- o disustituido, seleccionándose los sustituyentes independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo, ciano y halógeno;

o una sal de dicho compuesto.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el centro estereogénico en posición 3 del anillo de piperidina está en la configuración absoluta (R)



Ia;

20 o una sal de dicho compuesto.

3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que

A representa un grupo fenilo o tiazolilo, en el que el fenilo o tiazolilo no está sustituido o está monosustituido con alquilo (C₁₋₄); y

B representa un grupo fenilo, en el que el fenilo está mono- o disustituido, seleccionándose los sustituyentes independientemente del grupo que consiste en alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₄), trifluorometilo y halógeno; o una sal de dicho compuesto.

4. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que

A representa un grupo tiazolilo, en el que el tiazolilo no está sustituido o está monosustituido con alquilo (C₁₋₄); B representa un grupo fenilo, en el que el fenilo está mono- o disustituido, seleccionándose los sustituyentes independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, metoxi, trifluorometilo, flúor y cloro; o una sal de

30

dicho compuesto.

5. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en los que

X-R¹ representa -N(H)pirimidinilo, en el que dicho pirimidinilo está monosustituido, seleccionándose el sustituyente de alquilo (C₁₋₄) o halógeno, o

- 5 X-R¹ representa -NH-C(O)imidazo[2,1-b]-tiazolilo, en el que dicho imidazo[2,1-b]-tiazolilo está mono-, di- o trisustituido, seleccionándose los sustituyentes independientemente de alquilo (C₁₋₄); o una sal de dicho compuesto.

6. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en los que

10 R¹ representa imidazo[2,1-b]-tiazolilo, en el que dicho imidazo[2,1-b]-tiazolilo no está sustituido o está mono-, di- o trisustituido, seleccionándose los sustituyentes independientemente de alquilo (C₁₋₄); o una sal de dicho compuesto.

7. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en los que

X representa NH-C(O);

o una sal de dicho compuesto.

- 15 8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 seleccionado del grupo que consiste en:

(R)-Bifenil-2-il-[3-(5-bromo-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-il]-metanona;

(R)-[3-(5-Bromo-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-il]-(4'-metoxi-bifenil-2-il)-metanona;

(R)-[3-(5-Bromo-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-il]-(2'-fluoro-bifenil-2-il)-metanona;

(R)-[3-(5-Bromo-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-il]-(3'-fluoro-bifenil-2-il)-metanona;

- 20 (R)-[3-(5-Bromo-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-il]-(3',4'-dimetil-bifenil-2-il)-metanona;

{1-[5-(4-Fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-piperidin-3-il}amida del ácido (R)-benzofuran-4-carboxílico ;

[1-(2-Metil-5-*m*-tolil-tiazol-4-carbonil)-piperidin-3-il]-amida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;

{1-[5-(4-Fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-piperidin-3-il}-amida del ácido (R)-6-Metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;

- 25 [1-(2-Metil-5-*p*-tolil-tiazol-4-carbonil)-piperidin-3-il]-amida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;

{1-[5-(4-Etil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-piperidin-3-il}-amida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;

{1-[5-(3-Fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-piperidin-3-il}-amida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;

- 30 {1-[2-Metil-5-(3-trifluorofenil)-tiazol-4-carbonil]-piperidin-3-il}-amida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;

{1-[5-(3-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-piperidin-3-il}-amida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;

- 35 {1-[5-(3-Metoxi-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-piperidin-3-il}-amida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;

{1-[5-(2-Fluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-piperidin-3-il}-amida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;

{1-[5-(2-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-piperidin-3-il}-amida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;

- 40 {1-[5-(3,4-Dimetil-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-piperidin-3-il}-amida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico ácido;

{1-[5-(4-Cloro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbonil]-piperidin-3-il}-amida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico; y

{1-[5-(3,4-Difluoro-fenil)-2-metil-tiazol-4-carbon-il]-piperidin-3-il]-amida del ácido (R)-6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico;

[(R)-3-(5-Bromo-pirimidin-2-ilamino)-piperidin-1-il]-[5-(3,4-dimetil-fenil)-2 metil-tiazol-4-il]-metanona;

[(R)-1-(Bifenil-2-carbonil)-piperidin-3-il]-amida del ácido benzofuran-4-carboxílico;

5 [(R)-1-(3'-Cloro-bifenil-2-carbonil)-piperidin-3-il]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico ácido;

y

[(R)-1-(3'-Metil-bifenil-2-carbonil)-piperidin-3-il]-amida del ácido 6-metil-imidazo[2,1-*b*]tiazol-5-carboxílico ácido; o una sal de dicho compuesto.

9. Compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso como medicamentos.

10 10. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de enfermedades seleccionadas del grupo que consiste en todos los tipos de trastornos del sueño, de síndromes relacionados con el estrés, de uso y abuso de sustancias psicoactivas, de disfunciones cognitivas en la población sana y en trastornos psiquiátricos y neurológicos, de la alimentación y de la ingesta de líquidos.

15