

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 315**

51 Int. Cl.:  
**C07D 417/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08759910 .6**  
96 Fecha de presentación: **22.05.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2155738**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.02.2010**

54 Título: **DERIVADOS DE PIPERIDINA-AMIDA.**

30 Prioridad:  
**01.06.2007 EP 07109458**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**29.11.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**29.11.2011**

73 Titular/es:  
**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG  
GRENZACHERSTRASSE, 124  
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:  
**ANDJELKOVIC, Mirjana;  
CECCARELLI, Simona M.;  
CHOMIENNE, Odile y  
MATTEI, Patrizio**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

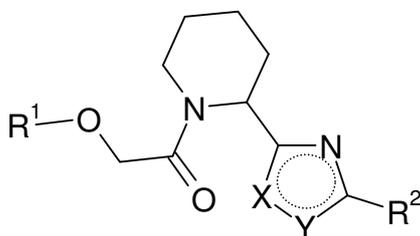
**ES 2 369 315 T3**

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 piperidina-amida

5 La invención se refiere a nuevos derivados de piperidina-amida de la fórmula (I)



(I)

en la que

X es S e Y es CR<sup>3</sup>, o

X es CR<sup>3</sup> e Y es S;

10 R<sup>1</sup> es arilo o heteroarilo, dicho arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, CN, alquilo inferior e hidroxilo-alquilo inferior;

R<sup>2</sup> es arilo, heteroarilo o aril-alquilo inferior, dicho arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, hidroxilo, CN, NO<sub>2</sub>, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alcoxi inferior, S(O<sub>2</sub>)R<sup>4</sup>, C(O)R<sup>5</sup>, imidazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, pirrolilo y NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, dicho alquilo inferior o alcoxi inferior está opcionalmente sustituido por hidroxilo, COOH, carbamoilo, amino, halógeno o alcoxi inferior;

15 R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, CN, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alcoxi inferior o alcoxi inferior-alquilo inferior;

20 R<sup>4</sup> es alquilo inferior o amino;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior o amino;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior-carbonilo o alquilo inferior-SO<sub>2</sub>; y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

25 La invención se refiere además a un proceso para la fabricación de los anteriores compuestos, a preparaciones farmacéuticas que contienen tales compuestos así como al uso de tales compuestos para la fabricación de preparaciones farmacéuticas.

30 Los niveles elevados de ácidos grasos libres (FFA) conducen a una β-oxidación mitocondrial en el hígado, que es crucial para efectuar una gluconeogénesis eficiente. La oxidación mitocondrial de los FFA de cadena larga requiere la intervención de dos palmitoiltransferasas dependientes de la carnitina (CPT) unidas a membrana. La CPT1, la enzima de la membrana mitocondrial externa, cataliza la formación de acilcarnitinas de cadena larga. Las isoformas de la CPT1 del hígado (L-CPT1) y del músculo (M-CPT1) están codificadas por dos genes diferentes y se inhiben con la malonil-CoA. El dominio N-ter de la L-CPT1 confiere su baja sensibilidad a la malonil-CoA. La CPT2, la enzima de la membrana mitocondrial interna, reconvierte a las acilcarnitinas de cadena larga en acil-CoA-ésteres de cadena larga. Después, los acil-CoA de cadena larga se β-oxidan a acetil-CoA, que activa a la piruvato-carboxilasa y la gluconeogénesis. Con arreglo al mecanismo de acción recién descrito, las sustancias farmacéuticamente activas que inhiben la L-CPT1 reducen la β-oxidación en el hígado, por consiguiente, inhiben la gluconeogénesis y, de este modo, contrarrestan la hiperglucemia.

40 La presente invención se refiere a nuevos compuestos que inhiben la actividad de la palmitoil-transferasa de carnitina del hígado 1 (L-CPT1). Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse como agentes farmacéuticamente activos, que son útiles para la prevención y/o tratamiento de enfermedades moduladas por inhibidores de L-CPT1, en particular enfermedades relacionadas con la hiperglucemia y/o trastornos de tolerancia de la glucosa. Tales enfermedades incluyen p.ej. la diabetes y patologías asociadas, diabetes mellitus no dependiente de la insulina (también llamada diabetes de tipo II), obesidad, hipertensión, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, enfermedad del hígado graso, aterosclerosis, fallo cardíaco congestivo y fallo renal.

50 A menos que se indique lo contrario se establecen las definiciones siguientes para ilustrar y definir el significado y el alcance de los diversos términos empleados para describir la presente invención.

En esta descripción, el término "inferior" se emplea para indicar un grupo que contiene de uno a siete átomos de carbono, con preferencia de uno a cuatro.

El término “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, siendo preferidos el flúor, cloro y bromo.

5 El término “amino”, solo o en combinación, significa un grupo amino primario, secundario o terciario, unido a través de un átomo de nitrógeno, el grupo amino secundario lleva un sustituyente alquilo o cicloalquilo y el grupo amino terciario lleva dos sustituyentes alquilo o cicloalquilo similares o diferentes o los dos sustituyentes del nitrógeno forman, juntos, un anillo, por ejemplo, -NH<sub>2</sub>, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metil-etilamino, piperidino-1-ilo o piperidino, etc., con preferencia amino primario, dimetilamino y dietilamino.

10 El término “alquilo”, solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un resto hidrocarburo alifático saturado, de cadena lineal o ramificada, de uno a veinte átomos de carbono, con preferencia de uno a dieciséis átomos de carbono, con mayor preferencia de uno a diez átomos de carbono. Los grupos alquilo inferior descritos a continuación son también grupos alquilo preferidos. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por hidroxilo, COOH, carbamoilo, amino, halógeno o alcoxi inferior. Son preferidos los grupos alquilo sin sustituir.

15 El término “alquilo inferior”, solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un resto alquilo monovalente, de cadena lineal o ramificada, de uno a siete átomos de carbono, con preferencia de uno a cuatro átomos de carbono. Este término se ilustra también con resto del tipo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por hidroxilo, COOH, carbamoilo, amino, halógeno o alcoxi inferior. Son preferidos los grupos alquilo inferior sin sustituir.

20 El término “cicloalquilo” significa un resto carbocíclico monovalente de 3 a 10 átomos de carbono, con preferencia de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

25 El término “fluor-alquilo inferior” se refiere a grupos alquilo inferior que están mono- o multisustituidos por flúor. Son ejemplos de grupos fluor-alquilo inferior el CFH<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH y CF<sub>2</sub>H-CF<sub>2</sub>.

30 El término “alcoxi” se refiere al grupo R'-O-, en el que R' es un alquilo. El término “alcoxi inferior” se refiere al grupo R'-O-, en el que R' es un alquilo inferior. Los grupos alcoxi o alcoxi inferior pueden estar opcionalmente sustituido del modo descrito antes en el contexto de la definición de los grupos alquilo y alquilo inferior, respectivamente. Son preferidos los grupos alcoxi y alcoxi inferior sin sustituir.

El término “fluor-alcoxi inferior” se refiere al grupo R"-O-, en el que R" es fluor-alquilo inferior. Son ejemplos de fluor-alcoxi inferior el CFH<sub>2</sub>-O, CF<sub>2</sub>H-O, CF<sub>3</sub>-O, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-O, CF<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O, (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-O y CF<sub>2</sub>H-CF<sub>2</sub>-O.

35 El término “arilo”, solo o en combinación, indica un resto fenilo o naftilo, con preferencia el grupo fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido por de 1 a 5 sustituyentes, con preferencia de 1 a 3, elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, amino, NO<sub>2</sub>, alquilo inferior, hidroxilo-alquilo inferior, alcoxi inferior, carboxi, carboxi-alquilo inferior, H<sub>2</sub>NC(O), (H,alquilo inferior)NC(O), (alquilo inferior)<sub>2</sub>NC(O), fluor-alquilo inferior, alquilo inferior-SO<sub>2</sub>, alquilo inferior-SO<sub>2</sub>O, alquilo inferior-SO<sub>2</sub>-NH, alquilo inferior-SO<sub>2</sub>-N(alquilo inferior), H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>, (H,alquilo inferior)NSO<sub>2</sub>, (alquilo inferior)<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>, ciano, cicloalquilo, fenilo y fenilo. Los sustituyentes preferidos son el halógeno, alquilo inferior y alcoxi inferior. Además, los grupos arilo pueden estar sustituidos del modo que se indica seguidamente en la descripción y en las reivindicaciones.

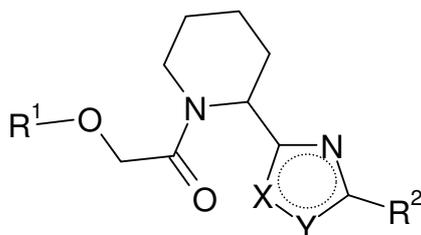
45 El término “heteroarilo” indica un anillo aromático monocíclico de 5 ó 6 eslabones o bien un anillo bicíclico de 9 ó 10 eslabones, que puede contener 1, 2 ó 3 átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y/o azufre, por ejemplo el furilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tienilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, bencimidazolilo, indolilo, indazolilo, benzoisotiazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, quinolinilo, 1,3-dihidroindolil-2-ona, benzo[1,3]dioxol-5-ilo y 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo. A menos que se indique explícitamente lo contrario, un grupo heteroarilo puede tener un modelo de sustitución similar al que se ha descrito anteriormente con ocasión del término “arilo”. Además, los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos con preferencia del modo que se indica en la descripción que sigue.

50 Los compuestos de la fórmula (I), que llevan un grupo ácido, p.ej. un grupo COOH, pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con base fisiológicamente compatibles. Son ejemplos de dichas sales las sales alcalinas, alcalinotérricas y amónicas, p.ej. la sal de sodio, de potasio, de calcio y de trimetilamonio. El término “sales farmacéuticamente aceptables” indica sales de este tipo. Los compuestos de la fórmula (I), que llevan un grupo ácido apropiado, p.ej. un grupo amino, pueden formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de tales sales son las sales de los compuestos de la fórmula (I) con ácidos inorgánicos fisiológicamente compatibles, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso o el ácido fosfórico; o con ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido succínico o ácido salicílico. El término “sales farmacéuticamente aceptables” indica también este tipo de sales.

65 El término “ésteres farmacéuticamente aceptables” abarca a los derivados de los compuestos de la fórmula (I), en la que un grupo carboxi se ha convertido en éster. Los ejemplos de ésteres idóneos son los ésteres de alquilo inferior, hidroxilo-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, mono- o di-alquilo inferior-amino-alquilo inferior, morfolino-alquilo inferior, piperidino-alquilo inferior, piperidino-alquilo inferior, piperazino-alquilo inferior,

alquilo inferior-piperazino-alquilo inferior y aralquilo. Son ésteres preferidos los ésteres de metilo, etilo, propilo, butilo y bencilo. El término "ésteres farmacéuticamente aceptables" abarca además a los compuestos de la fórmula (I), en los que los grupos hidroxilo se han convertido en los ésteres correspondientes con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo el ácido nítrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido cítrico, el ácido fórmico, el ácido maleico, el ácido acético, el ácido succínico, el ácido tartárico, el ácido metanosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico y similares, que no son tóxicos para los organismos vivos.

En detalle, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)



(I)

10 en la que

X es S e Y es CR<sup>3</sup>, o

X es CR<sup>3</sup> e Y es S;

R<sup>1</sup> es arilo o heteroarilo, dicho arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, CN, alquilo inferior e hidroxilo-alquilo inferior;

15 R<sup>2</sup> es arilo, heteroarilo o aril-alquilo inferior, dicho arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, hidroxilo, CN, NO<sub>2</sub>, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alcoxi inferior, S(O<sub>2</sub>)R<sup>4</sup>, C(O)R<sup>5</sup>, imidazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, pirrolilo y NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, dicho alquilo inferior o alcoxi inferior está opcionalmente sustituido por

20 R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, CN, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alcoxi inferior o alcoxi inferior-alquilo inferior;

R<sup>4</sup> es alquilo inferior o amino;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior o amino;

25 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior-carbonilo o alquilo inferior-SO<sub>2</sub>; y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la fórmula (I) son preferidos a título individual, sus sales fisiológicamente aceptables son preferidas a título individual y sus ésteres farmacéuticamente aceptables son preferidos a título individual, siendo especialmente preferidos los compuestos de la fórmula (I).

Los compuestos de la fórmula (I) pueden tener uno o más átomos de C asimétricos y, por ello, existir en forma de mezcla de enantiómeros, mezcla de estereoisómeros o en forma de compuestos ópticamente puros.

35 Una forma preferida de ejecución de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) descrita antes, en la que X es S, Y es CR<sup>3</sup> y R<sup>3</sup> tiene el significado definido anteriormente. Otros compuestos preferidos son aquellos, en los que X es CR<sup>3</sup>, Y es S y R<sup>3</sup> tiene el significado definido anteriormente.

Los compuestos preferidos de la fórmula (I) según la presente invención son aquellos, en los que R<sup>1</sup> es arilo, en especial aquellos, en los que R<sup>1</sup> es fenilo.

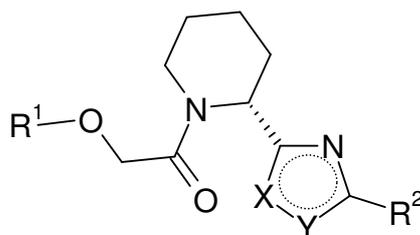
En una forma preferida de ejecución de la presente invención, R<sup>2</sup> es fenilo, bencilo o un heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridinilo, 1,3-dihidroindolil-2-ona, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, indolilo, tienilo, indazolilo, pirazinilo y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, dicho fenilo, bencilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, hidroxilo, CN, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alcoxi inferior, S(O<sub>2</sub>)R<sup>4</sup>, C(O)R<sup>5</sup> y NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, en los que R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tienen los significados definidos antes. Con mayor preferencia, R<sup>2</sup> es fenilo o un heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridinilo y 1,3-dihidroindolil-2-ona, dicho fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por C(O)R<sup>5</sup> o NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, en los que R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tienen los significados definidos antes. Con más preferencia todavía, R<sup>2</sup> es 4-carboxi-fenilo, 3-carboxi-fenilo, 4-acetamida-fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, 1,3-dihidroindol-2-ona-5-ilo o 3-carboxi-piridin-2-ilo.

Otros compuestos preferidos de la fórmula (I) ya definida antes, son aquellos, en los que R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo inferior, en especial aquellos, en los que R<sup>3</sup> es hidrógeno. Es preferido además que R<sup>4</sup> sea alquilo inferior.

Otra forma preferida de ejecución de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) ya definida antes, en la que R<sup>5</sup> es hidroxilo, alcoxi inferior o amino. Con mayor preferencia, R<sup>5</sup> es hidroxilo.

5 Otros compuestos preferidos de la presente invención son aquellos, en los que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior-carbonilo, en especial aquellos, en los que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo inferior-carbonilo. Con preferencia, R<sup>6</sup> es hidrógeno. Con preferencia, R<sup>7</sup> es acetilo.

Otra forma preferida de ejecución de la presente invención se refiere a compuestos ya definidos antes, que son enantiómeros R y se caracterizan por la fórmula (Ia)



(Ia)

10 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X e Y tienen los significados definidos antes.

En especial los compuestos preferidos son los compuestos de la fórmula (I) descritos en los ejemplos en forma de compuestos individuales así como sus sales farmacéuticamente aceptables y sus ésteres farmacéuticamente  
15 aceptables. Además, los sustituyentes que se encontrarán en los ejemplos concretos que se describen a continuación, constituyen a título individual formas de ejecución separadas preferidas de la presente invención.

Los compuestos preferidos de la fórmula (I) son los elegidos entre el grupo formado por:

- 20 1-[(R)-2-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-2-fenoxi-etanona,  
2-fenoxi-1-[(R)-2-(4-fenil-tiazol-2-il)-piperidin-1-il]-etanona,  
ácido 4-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-benzoico,  
2-fenoxi-1-[(R)-2-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-etanona,  
ácido 3-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-benzoico,  
25 2-fenoxi-1-[(R)-2-(4-piridin-2-il-tiazol-2-il)-piperidin-1-il]-etanona,  
1-[(R)-2-[4-(3,4-difluor-fenil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-2-fenoxi-etanona,  
2-fenoxi-1-[(R)-2-(4-piridin-3-il-tiazol-2-il)-piperidin-1-il]-etanona,  
1-[(R)-2-[4-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-2-fenoxi-etanona,  
2-fenoxi-1-[(R)-2-(4-piridin-4-il-tiazol-2-il)-piperidin-1-il]-etanona,  
30 1-[(R)-2-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-2-fenoxi-etanona,  
1-[(R)-2-[4-(4-metanosulfonil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-2-fenoxi-etanona,  
6-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-piridina-2-carboxilato de metilo,  
5-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona,  
N-(4-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-fenil)-acetamida,  
1-[(R)-2-[4-(4-hidroxil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-2-fenoxi-etanona,  
35 1-[(R)-2-(4-benzof[1,3]dioxol-5-il-tiazol-2-il)-piperidin-1-il]-2-fenoxi-etanona,  
1-[(R)-2-[4-(4-dimetilamino-fenil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-2-fenoxi-etanona,  
1-[(R)-2-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-2-fenoxi-etanona,  
4-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-benzonitrilo,  
3-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-benzonitrilo,  
40 1-[(R)-2-[4-(6-cloro-piridin-3-il)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-2-fenoxi-etanona,  
1-[(R)-2-[4-(5-bromo-tiofen-2-il)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-2-fenoxi-etanona,  
3-{4-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-2-il}-benzoato de metilo,  
N-(4-{4-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-2-il}-fenil)-acetamida,  
1-[(R)-2-[2-(1H-indazol-3-il)-tiazol-4-il]-piperidin-1-il]-2-fenoxi-etanona,  
45 2-fenoxi-1-[(R)-2-[2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-piperidin-1-il]-etanona,  
2-fenoxi-1-[(R)-2-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-tiazol-4-il]-piperidin-1-il]-etanona,  
2-fenoxi-1-[(R)-2-(2-pirazin-2-il-tiazol-4-il)-piperidin-1-il]-etanona,  
1-[(R)-2-[2-(6-metil-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-piperidin-1-il]-2-fenoxi-etanona,  
2-fenoxi-1-[(R)-2-(2-piridin-3-il-tiazol-4-il)-piperidin-1-il]-etanona,  
50 2-fenoxi-1-[(R)-2-(2-piridin-4-il-tiazol-4-il)-piperidin-1-il]-etanona,  
1-[(R)-2-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-piperidin-1-il]-2-fenoxi-etanona,  
2-fenoxi-1-[(R)-2-(2-piridin-2-il-tiazol-4-il)-piperidin-1-il]-etanona,  
1-[(R)-2-[2-(4-fluor-fenil)-tiazol-4-il]-piperidin-1-il]-2-fenoxi-etanona,  
4-{4-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-2-il}-benzoato de metilo,

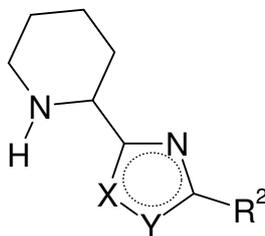
- 1-[(R)-2-[2-(4-cloro-bencil)-tiazol-4-il]-piperidin-1-il]-2-fenoxi-etanona,  
 1-[(R)-2-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-tiazol-4-il]-piperidin-1-il]-2-fenoxi-etanona,  
 4-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-benzamida,  
 ácido 3-{4-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-2-il}-benzoico,  
 5 ácido 4-{4-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-2-il}-benzoico,  
 ácido 6-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-piridina-2-carboxílico,  
 4-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-benzoato sódico,  
 3-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-benzoato sódico,  
 3-{5-metil-2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-benzoato de metilo y  
 10 ácido 3-{5-metil-2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-benzoico,  
 y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos especialmente preferidos de la fórmula (I) son los elegidos entre el grupo formado por:

- ácido 4-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-benzoico,  
 ácido 3-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-benzoico,  
 15 2-fenoxi-1-[(R)-2-(4-piridin-2-il-tiazol-2-il)-piperidin-1-il]-etanona,  
 2-fenoxi-1-[(R)-2-(4-piridin-3-il-tiazol-2-il)-piperidin-1-il]-etanona,  
 5-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona,  
 N-(4-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-fenil)-acetamida,  
 2-fenoxi-1-[(R)-2-(2-piridin-3-il-tiazol-4-il)-piperidin-1-il]-etanona,  
 20 ácido 3-{4-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-2-il}-benzoico,  
 ácido 6-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-piridina-2-carboxílico y  
 3-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-benzoato sódico,  
 y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

- 25 Se apreciará que los compuestos de la fórmula general (I) de esta invención pueden derivatizarse en sus grupos funcionales para dar lugar a derivados que son capaces de convertirse de nuevo "in vivo" en el compuesto original.

La invención se refiere además a un proceso para la obtención de compuestos de la fórmula (I) ya definida antes, dicho proceso consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV)



(IV)

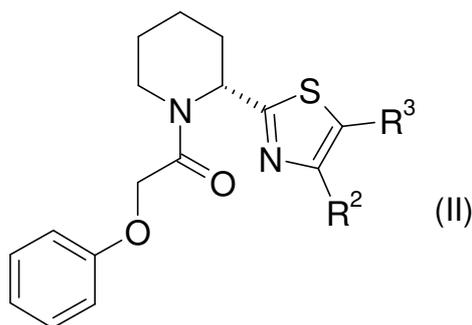
- 30 con un compuesto de la fórmula R<sup>1</sup>-O-CH<sub>2</sub>-C(O)Cl, en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X e Y tienen los significados definidos antes.

- La reacción de un compuesto de la fórmula (IV) con un compuesto de la fórmula R<sup>1</sup>-O-CH<sub>2</sub>-C(O)Cl puede llevarse a cabo en condiciones, que los expertos en química orgánica conocen bien. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula (IV) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula R<sup>1</sup>-O-CH<sub>2</sub>-C(O)Cl en disolventes anhidros, por ejemplo diclorometano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, tolueno y mezclas de los mismos o en ausencia de disolvente, a una temperatura comprendida entre 0°C y 110°C, opcionalmente en presencia de una base del tipo trietilamina, diisopropilamina o piridina.

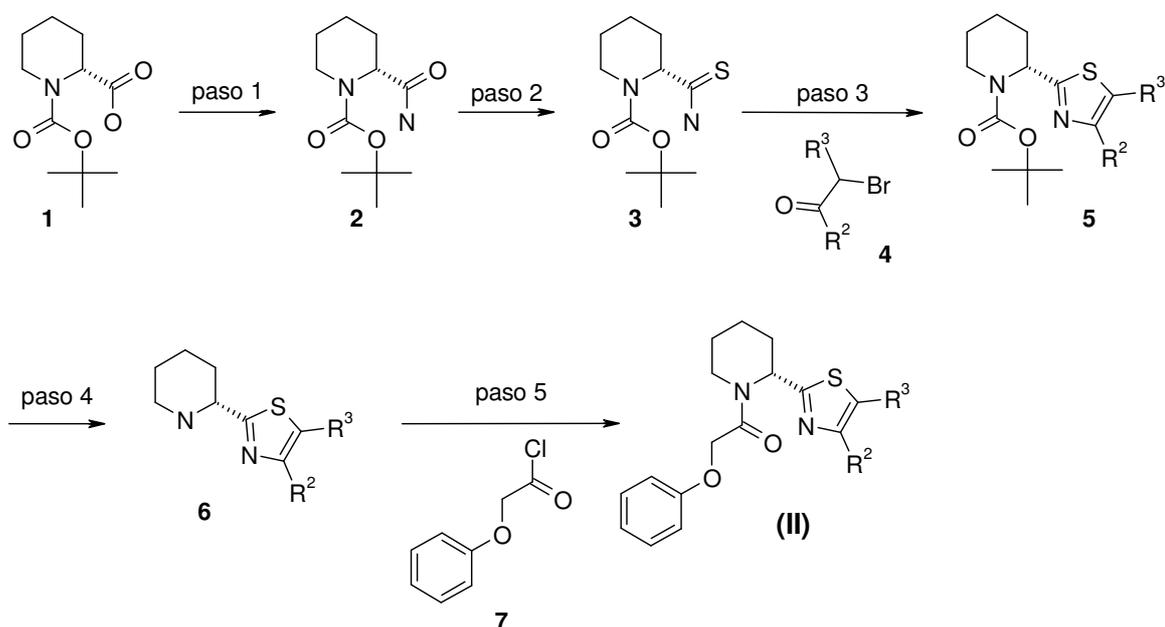
- 40 La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I) ya definida antes, cuando se obtienen por el proceso recién descrito.

Los compuestos de la fórmula (IV) y R<sup>1</sup>-O-CH<sub>2</sub>-C(O)Cl pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica o descritos a continuación o por un método similar. A menos que se indique otra cosa, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X e Y tienen los significados definidos anteriormente.

- 45 Los compuestos de la fórmula (I), en la que X es S e Y es CR<sup>3</sup>, forman parte de la presente invención y se representan mediante la fórmula general (II)



Los compuestos de la fórmula general (II) pueden obtenerse del modo indicado en el esquema 1.



#### Esquema 1

5

En el paso 1 del esquema 1 se convierte el (R)-(+)-piperidina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo 1 en la correspondiente amida primaria 2 por métodos que los expertos en química orgánica conocen bien, a saber por condensación con un equivalente de amoníaco. Las condiciones de reacción típicas incluyen el mezclado del ácido 1 con cloruro amónico o con otro equivalente de amoníaco, en condiciones básicas, en presencia de un agente de condensación y la eventual intervención de un éster activado, un anhídrido o un cloruro de acilo. Las bases típicas que se emplean son la diisopropiletamina, trietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, morfolina u otra base orgánica. Los reactivos de condensación que se emplean habitualmente son por ejemplo el tetrafluorborato de O-(7-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), la N,N'-d ciclohexilcarbodiimida, el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, el hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, el hexafluorofosfato de bromo-trispirrolidino-fosfonio, el carbonil-diimidazol y otros bien conocidos de los expertos en química orgánica. La reacción se lleva a cabo habitualmente en disolventes apróticos, por ejemplo en diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidina y mezclas de los mismos a temperaturas entre 0°C y 60°C. Como alternativa, tales reacciones pueden llevarse a cabo en dos pasos que consisten en primer lugar en la formación del derivado haluro de acilo del ácido 1 y la posterior reacción de condensación con un equivalente de amoníaco, en presencia de una base. Los reactivos empleados habitualmente para la formación del cloruro de acilo son el cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo, cloruro de oxalilo, cloroformiatos o cloruro de cianurilo y la reacción se lleva a cabo normalmente en ausencia de disolvente o en presencia de un disolvente aprótico, como pueden ser el diclorometano, tolueno o acetona. Puede añadirse opcionalmente una base, por ejemplo piridina, trietilamina, diisopropil-etil-amina o N-metil-morfolina. El cloruro de acilo obtenido puede aislarse o hacerse reaccionar por ejemplo con un equivalente amónico apropiado en un disolvente aprótico, por ejemplo diclorometano, tetrahidrofurano o acetona, en presencia de una base. Las bases típicas son trietilamina, 4-metil-morfolina, piridina, diisopropil-etil-amina o dimetilaminopiridina o mezclas de las mismas. En el paso 2 del esquema 1 se convierte la amida 2 en la correspondiente tioamida 3 con arreglo a métodos que los expertos en química orgánica conocen bien, a saber por reacción con el 2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano (reactivo de Lawesson). En el paso 3 del esquema 1 se hace reaccionar la tioamida 3 obtenida con las  $\alpha$ -bromocetonas 4

10

15

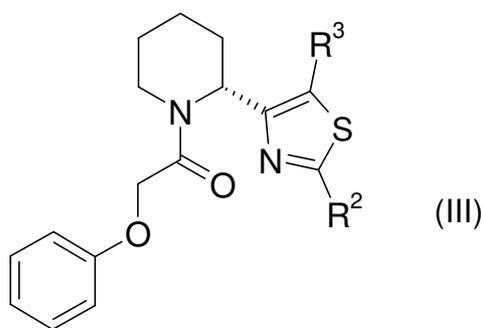
20

25

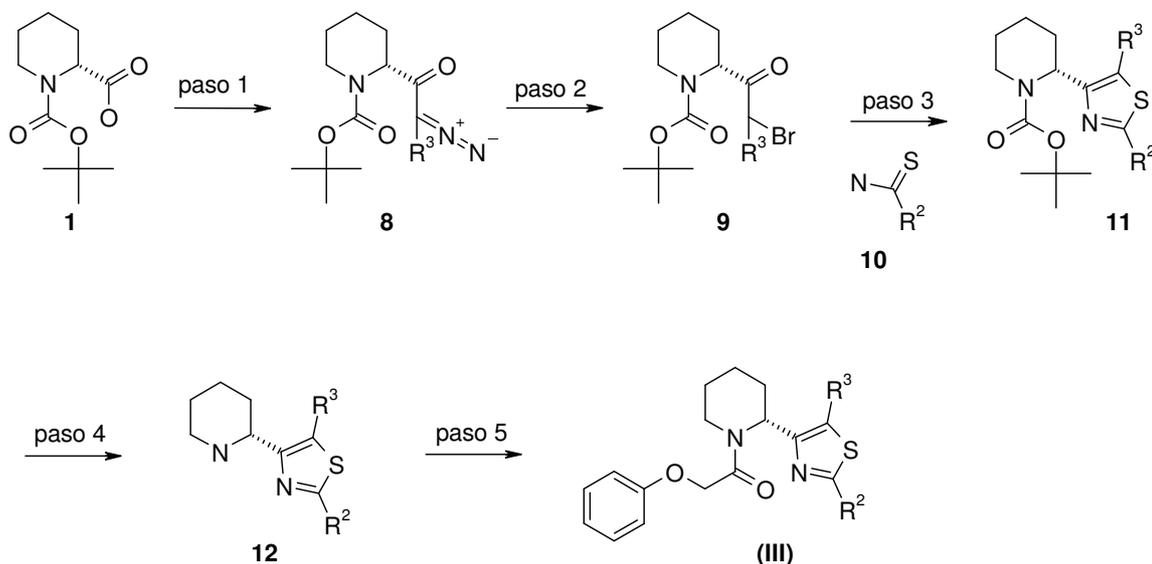
30

debidamente sustituidas, obteniéndose los tiazoles 5 correspondientes, con arreglo a métodos que los expertos en química orgánica conocen bien, a saber, por ciclocondensación. La reacción puede llevarse a cabo en una gran variedad de condiciones que favorezcan la eliminación del bromuro de hidrógeno y del agua. Las condiciones típicas que se aplican incluyen una reacción de dos pasos entre la tioamida 3 y la  $\alpha$ -bromocetona 4 a una temperatura entre 0 y 100°C, con posterior deshidratación con anhídrido trifluoroacético y piridina a temperaturas entre 0 y 50°C. En el paso 4 del esquema 1 se desprotegen los tiazoles de la fórmula general 5 para obtener las piperidinas libres 6, por métodos bien conocidos de los expertos en química orgánica, a saber, por tratamiento de las piperidinas protegidas con BOC 5 con un ácido orgánico o inorgánico en ausencia de disolvente o en presencia de un orgánico disolvente idóneo. Los ácidos típicos que se emplean son el ácido clorhídrico, o el ácido trifluoroacético, en disolventes del tipo diclorometano, dioxano, tetrahidrofurano, éter o disolventes alcohólicos. En el paso 5 del esquema 1 se hace reaccionar la piperidina libre 6 obtenida con cloruro de fenoxiacetilo 7 en condiciones estándar, para obtener los compuestos de la fórmula general (II). Las condiciones de reacción típicas incluyen el mezclado de las piperidinas 6 con el cloruro de acilo 7 en un disolvente aprótico, por ejemplo diclorometano, tetrahidrofurano o acetona, en presencia de una base. Las bases típicas son trietilamina, 4-metilmorfolina, piridina, diisopropil-etil-amina o dimetilaminopiridina o mezclas de las mismas.

Los compuestos de la fórmula (I), en la que X es CR<sup>3</sup> e Y es S, forman parte de la presente invención y se representan mediante la fórmula general (III):



Los compuestos de la fórmula general (III) pueden obtenerse del modo que se describe en el esquema 2.



#### Esquema 2

En el paso 1 del esquema 2 se convierte el (R)-(+)-piperidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo 1 en el cloruro de acilo correspondiente con arreglo a métodos que los expertos en química orgánica conocen bien. Se pueden aplicar en particular los métodos aplicables a los compuestos que tienen un grupo tert-butoxicarbonilo ácido lábil. Las condiciones típicas incluyen las reacciones con un cloroformiato, por ejemplo el cloroformiato de isobutilo, en presencia de una base, por ejemplo piridina, trietilamina, diisopropil-etil-amina o N-metil-morfolina. La reacción se lleva a cabo sin disolvente o en presencia de un disolvente aprótico, por ejemplo el tetrahidrofurano, diclorometano, tolueno o acetona, a temperaturas entre -20 y 30°C. El cloruro de acilo obtenido no se aísla, sino que se hace reaccionar directamente con un derivado de diazoalcano para generar la correspondiente diazocetona 8. Como derivado diazoalcano pueden utilizarse los trimetilsilildiazoalcano más seguros. En el paso 2 del esquema 2 se convierte la

diazocetona 8 obtenida en la  $\alpha$ -bromocetona 9 por reacción con una cantidad estequiométrica de ácido bromhídrico en ácido acético. En el paso 3 del esquema 2 se condensan las  $\alpha$ -bromocetonas obtenidas de la fórmula general 9 con tioamidas 10 de modo similar al descrito en el paso 3 del esquema 1. En el paso 4 del esquema 2 se desprotegen los tiazoles obtenidos 11 para obtener los derivados de piperidina libres de la fórmula general 12 de modo similar al descrito en el paso 4 del esquema 1. En el paso 5 del esquema 2 se hacen reaccionar las piperidinas libres de la fórmula general 12 con cloruro de fenoxiacetilo para obtener los compuestos de la fórmula general (III) de modo similar al descrito en el paso 5 del esquema 1.

La conversión de un compuesto de la fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable por reacción con una base se puede llevar a cabo por tratamiento de tal compuesto con una base de este tipo. Un método viable para formar una sal de este tipo consiste p.ej. en la adición de 1/n equivalentes de una sal básica, p.ej.  $M(OH)_n$ , en el que M = catión metálico o amónico y n = número de aniones hidróxido, a una solución del compuesto en un disolvente apropiado (p.ej. etanol, mezcla de etanol-agua, mezcla de tetrahidrofurano-agua) y eliminar el disolvente por evaporación o liofilización. Las sales de los compuestos de la fórmula (I) con ácidos pueden obtenerse por métodos estándar, que los expertos en química orgánica conocen bien, p.ej. disolviendo el compuesto de la fórmula (I) en un disolvente apropiado, p.ej. dioxano o THF, y añadiendo una cantidad apropiada del ácido correspondiente. Los productos se pueden aislar, normalmente por filtración.

La conversión de los compuestos de la fórmula (I) en ésteres farmacéuticamente aceptables puede llevarse a cabo p.ej. por tratamiento de un grupo carboxi adecuado, presente en la molécula, con un alcohol apropiado empleando p.ej. un agente de condensación idóneo, tal como el hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), la N,N-diciclohexilcarbodiimida (DCC), el clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) o el tetrafluorborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N,N-tetrametiluronio (TPTU), o por reacción directa con un alcohol apropiado en condiciones ácidas, por ejemplo en presencia de un ácido inorgánico fuerte, tal como el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico o similares. Los compuestos que tienen un grupo hidroxilo pueden convertirse en ésteres por reacción con ácidos adecuados aplicando métodos similares.

En el supuesto de que su obtención no se describa en los ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) así como todos los compuestos intermedios pueden obtenerse con arreglo a métodos similares o con arreglo a métodos ya descritos antes. Los materiales de partida son productos comerciales, son compuestos conocidos de la técnica o compuestos que pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica o similares a ellos.

Tal como se ha descrito antes, se ha observado que los compuestos de la presente invención inhiben la actividad de la carnitina-palmitoil-transferasa 1 del hígado (L-CPT1). Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse, por tanto, en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades moduladas por inhibidores de la L-CPT1, en particular enfermedades relacionadas con la hiperglucemia y/o trastornos de tolerancia de la glucosa. Tales enfermedades incluyen p.ej. la diabetes y patologías asociadas, la diabetes mellitus no dependiente de la insulina, obesidad, hipertensión, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, enfermedad del hígado graso, aterosclerosis, fallo cardíaco congestivo y fallo renal.

Por consiguiente, la invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto definido antes y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

La invención abarca igualmente a compuestos descritos antes para el uso como sustancias terapéuticamente activas, en especial como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades moduladas por inhibidores de la L-CPT1, en particular como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o profilaxis de la hiperglucemia, trastornos de tolerancia de la glucosa, diabetes y patologías asociadas, diabetes mellitus no dependiente de la insulina, obesidad, hipertensión, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, enfermedad del hígado graso, aterosclerosis, fallo cardíaco congestivo y fallo renal.

En otra forma preferida de ejecución, la invención se refiere a un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades moduladas por inhibidores de la L-CPT1, en particular al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la hiperglucemia, trastornos de tolerancia de la glucosa, diabetes y patologías asociadas, diabetes mellitus no dependiente de la insulina, obesidad, hipertensión, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, enfermedad del hígado graso, aterosclerosis, fallo cardíaco congestivo y fallo renal, dicho método consiste en administrar un compuesto definido antes a un ser humano o a un animal.

La invención abarca además el uso de compuestos definidos anteriormente para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades moduladas por inhibidores de la L-CPT1, en particular al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la hiperglucemia, trastornos de tolerancia de la glucosa, diabetes y patologías asociadas, diabetes mellitus no dependiente de la insulina, obesidad, hipertensión, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, enfermedad del hígado graso, aterosclerosis, fallo cardíaco congestivo y fallo renal.

La invención se refiere además al uso de compuestos descritos anteriormente para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades moduladas por inhibidores de la L-CPT1, en particular al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la hiperglucemia, trastornos de tolerancia de la glucosa, diabetes y patologías asociadas, diabetes mellitus no dependiente de la insulina, obesidad, hipertensión, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, enfermedad del hígado graso, aterosclerosis, fallo cardíaco congestivo y fallo renal. Dichos medicamentos contienen un compuesto ya descrito en páginas anteriores.

La indicación preferida es la prevención y/o tratamiento de la hiperglucemia y de la diabetes mellitus no dependiente de la insulina.

Se efectúan los siguientes ensayos con el fin de determinar la actividad de los compuestos de la presente invención. La información relativa a los ensayos realizados puede encontrarse en: Jackson y col., *Biochem. J.* 341, 483-489, 1999 y Jackson y col., *J. Biol. Chem.* 275, 19560-19566, 2000.

Se subclonan los cDNA de la CPT1 de hígado y de músculo humanos y los cDNA de CPT2 de rata en pGAPZB y pGAPZA, respectivamente. Se emplean estos plásmidos para transformar la cepa X-33 de *P. pastoris* mediante electroporación después de la obtención de células electrocompetentes. Se seleccionan los clones de número muy elevado de copias, si fuera necesario empleando 0,5 ó 1 mg/ml de zeocina. Se inducen los cultivos para las mediciones de actividad durante 16 h en medio YPD (1% de extracto de levadura, 2% de peptona, 2% de glucosa). Se preparan los extractos celulares en bruto por rotura de las células con esferillas de vidrio o con la prensa francesa, en función de los tamaños de fermentador. Después de la centrifugación se suspenden de nuevo los extractos exentos de células en un tampón de rotura celular (50 mM Tris, pH = 7,4, 100 mM KCl, 1 mM EDTA) en presencia de un cóctel de inhibidores de proteasa, después se divide en partes alícuotas y se congela a -20 °C.

Se mide la actividad de la CPT mediante un ensayo espectrofotométrico empleando el ácido 5,5'-ditio-bis-(2-nitrobenzoico) (DTNB), también llamado reactivo de Ellman. La HS-CoA liberada durante la formación de la acilcarnitina a partir de la carnitina (500 µM) y palmitoil-CoA (80 µM) reduce al DTNB (300 µM) formando el ácido 5-mercapto-(2-nitrobenzoico) que absorbe a 410 nm con un coeficiente de extinción molar de 13600 M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>. El tampón de ensayo contiene 120 mM KCl, 25 mM Tris, pH = 7,4, 1 mM EDTA. Se realiza este ensayo para la identificación de inhibidores selectivos de la isoforma CPT1 del hígado frente a las isoformas CPT1 y CPT2 del músculo.

Los compuestos de la fórmula (I) tienen con preferencia un valor IC<sub>50</sub> inferior a 10 µM, con preferencia entre 10 nM y 10 µM, con mayor preferencia entre 10 nM y 5 µM. En la tabla siguiente se recogen los datos correspondientes a los compuestos de algunos ejemplos.

compuesto del ejemplo	inhibición de la L-CPT1 IC <sub>50</sub> [µmoles/l]
1	1,4
2	0,2679
3	0,1292
4	0,7976
5	0,0335
6	0,0196
7	0,2859
8	0,025
9	0,2472
10	0,068
11	0,2723
12	0,1406
13	0,0424
14	0,0659
15	0,0326
16	0,0796
17	0,1338
18	0,4201
19	0,3297
20	0,0405
21	0,065
22	0,095
23	0,0886
24	nd

compuesto del ejemplo	inhibición de la L-CPT1 IC <sub>50</sub> [μmoles/l]
25	0,1641
26	0,13
27	0,3125
28	0,9346
29	0,224
30	0,0887
31	0,0562
32	0,1504
33	0,0794
34	0,1755
35	0,1554
36	0,3647
37	0,7251
38	0,3982
39	0,2394
40	0,0803
41	0,2955
42	0,0377
43	nd
44	0,0241
45	0,3
46	0,1

- 5 Los compuestos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas para la administración enteral, parenteral o tópica. Pueden administrarse, por ejemplo, por vía peroral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones, por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, por vía parenteral, p.ej. en forma de soluciones o suspensiones inyectables o soluciones para infusión, o por vía tópica, p.ej. en forma de ungüentos, cremas o aceites. Es preferida la administración oral.
- 10 La producción de las preparaciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que resultará familiar a cualquier experto en la materia, que consiste en incorporar los compuestos descritos de la fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, a una forma de administración galénica junto con materiales soporte sólidos o líquidos, idóneos, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles, y, si se desea, con los adyuvantes farmacéuticos habituales.
- 15 Los materiales soporte idóneos no son solamente los materiales soporte inorgánicos, sino también los materiales soporte orgánicos. Por ejemplo, pueden utilizarse como materiales soporte para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura la lactosa, el almidón de maíz y sus derivados, el talco, el ácido esteárico y sus sales. Los materiales soporte idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas y los polioles semisólidos y líquidos (sin embargo, dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo puede que no sea necesario el uso de soportes en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los materiales soportes idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sucrosa, azúcar invertido y similares. Los materiales soporte idóneos para las soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerina y aceites vegetales. Los materiales soporte idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas y los polioles semilíquidos y líquidos. Los materiales soporte idóneos para las preparaciones tópicas son los glicéridos, los glicéridos semisintéticos y sintéticos, los aceites hidrogenados, las ceras líquidas, las parafinas líquidas, los alcoholes grasos líquidos, los esteroides, los polietilenglicoles y los derivados de celulosa.
- 25 Como adyuvantes farmacéuticos se toman en consideración los estabilizantes, conservantes, humectantes y emulsionantes usuales, los agentes que mejoran la consistencia, el aroma, las sales para variar la presión osmótica, las sustancias tampón, los solubilizantes, los colorantes y los agentes enmascarantes así como los antioxidantes.
- 30 La dosificación de los compuestos de la fórmula I puede variar dentro de amplios límites dependiente de la enfermedad a controlar, la edad y el estado de salud individual del paciente y el modo de administración y obviamente tendrá que ajustarse a los requisitos individuales en cada caso particular. Para pacientes adultos se toma en consideración una dosificación diaria de 1 a 2000 mg, en especial de 1 a 500 mg. En función de la dosificación es conveniente administrar la dosis diaria dividida en varias unidades de dosificación, p.ej. en 1-3 subdosis.
- 35

Las preparaciones farmacéuticas contienen de modo conveniente de 1 a 500 mg, con preferencia de 1 a 200 mg, de un compuesto de la fórmula I.

5 Los siguientes ejemplos ilustrativos sirven para describir la presente invención con mayor detalle. Sin embargo, en modo alguno se pretende limitar con ellos el alcance de la misma.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

10 1-((R)-2-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il)-2-fenoxi-etanona

El compuesto epigrafiado se obtiene del modo ilustrado en el esquema 1, pasos de 1 a 5.

15 Paso 1. En atmósfera de argón se trata el cloruro amónico (3,44 g, 64 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (150 ml) con diisopropiletilamina (13,44 g, 17,7 ml, 104 mmoles). Se añade una solución de (R)-(+)-piperidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo (5,10 g, 22 mmoles) y después el TBTU (10,11 g, 31 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 h, después se diluye con acetato de etilo (850 ml), se lava varias veces con agua (5\*50 ml) y finalmente con una solución saturada de cloruro sódico. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra. Se purifica el aceite resultante por cromatografía flash (gradiente de heptano/acetato de etilo), obteniéndose el (R)-2-carbamoil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (4,54 g, 89%) en forma de sólido blanco, EM (ISP) = 229,0 (M+H)<sup>+</sup>.

25 Paso 2. En atmósfera de argón se trata una solución del (R)-2-carbamoil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,31 g, 6 mmoles) en dioxano (20 ml) con el reactivo de Lawesson (1,16 g, 3 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se evaporan los componentes volátiles y se purifica el sólido blanco resultante por cromatografía flash (gradiente de heptano/acetato de etilo), obteniéndose el (R)-2-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido blanco (0,74 g, 47%), EM (ISP) = 245,4 (M+H)<sup>+</sup>.

30 Paso 3. En atmósfera de argón se trata una suspensión de hidrogenocarbonato sódico (0,045 g,) en dimetoxietano (1 ml) con 2-bromo-1-(4-cloro-fenil)-etanona (0,072 g, 0,29 mmoles) y (R)-2-tiocarbamoil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,050 g, 0,20 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Después de enfriar a 0°C se añaden la piridina (0,091 g, 0,093 ml) y anhídrido trifluoroacético (0,12 g, 0,077 ml). Se calienta de nuevo la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 0,5 h. Se evaporan los componentes volátiles, se disuelve el residuo en diclorometano y se lava con agua y una solución saturada de cloruro sódico. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra. El aceite amarillo residual es el (R)-2-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,080 g, 100%), que se emplea en el paso siguiente sin purificación.

40 Paso 4. Se disuelve el (R)-2-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,077 g, 0,20 mmoles) en diclorometano (1 ml) y se trata con ácido trifluoroacético (1 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min, después se evaporan los componentes volátiles. Se emplea el trifluoroacetato de (R)-2-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidinio en bruto para el paso siguiente. Como alternativa, se disuelve el residuo en diclorometano y se lava con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se concentra y se emplea la (R)-2-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina residual en bruto para el paso siguiente.

45 Paso 5. En atmósfera de argón se trata una solución de trifluoroacetato de (R)-2-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidinio (0,077 g, 0,20 mmoles) en diclorometano seco (2 ml) con trietilamina (0,079 g, 0,11 ml), dimetilaminopiridina (0,002 g, 0,020 mmoles) y cloruro de fenoxiacetilo (0,033 g, 0,20 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Se lava la mezcla con agua y una solución saturada de cloruro sódico. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra. Se purifica el aceite residual por HPLC preparativa: columna = YMC-Pack Pro C18 RS, 20x50mm, S-5 µm, 8 nm, nº 200504707(W); gradiente = 0-0,4 min: acetonitrilo al 30% en (agua + 0,1% de HCO<sub>2</sub>H), 0,4-2 min: se aumenta la fracción de acetonitrilo del 30% al 95%, 2,4-3,7 min: 95% de acetonitrilo, 3,7-3,8 min: se disminuye la fracción de acetonitrilo del 95% al 30%; fin de programa a los 4 min; caudal = 30 ml/min. Se obtiene la 1-((R)-2-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il)-2-fenoxi-etanona después de la liofilización en forma de aceite ligeramente amarillo (0,037 g, 46%), EM (ISP) = 413,1, 415,4 (M+H)<sup>+</sup>. RMN-H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 7,81 (2H, d), 7,38 (3H, m), 7,27 (2H, m), 6,98 (3H, m), 6,11 + 5,58 (1H, bs), 4,82 (2H, m), 4,56 + 3,91 (1H, bd), 3,36 + 2,86 (1H, bt), 2,59 (1H, m), 1,75 (5H, m).

#### Ejemplo 2

2-fenoxi-1-((R)-2-(4-fenil-tiazol-2-il)-piperidin-1-il)-etanona

60 Se obtiene la 2-fenoxi-1-((R)-2-(4-fenil-tiazol-2-il)-piperidin-1-il)-etanona, EM (ISP) = 379,3 (M+H)<sup>+</sup>, del modo descrito en el ejemplo 1, pasos de 1 a 5. El paso 3 se lleva a cabo con 2-bromo-1-fenil-etanona y se obtiene el (R)-2-(4-fenil-tiazol-2-il)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, que se desprotege para obtener la (R)-2-(4-fenil-tiazol-2-il)-piperidina en el paso 4. Esta se convierte en el compuesto epigrafiado en el paso 5 (15,3 mg, 54%).

#### Ejemplo 3

ácido 4-{2-((R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il)-tiazol-4-il}-benzoico

65 Se obtiene el ácido 4-{2-((R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il)-tiazol-4-il}-benzoico, EM (ISP) = 423,3 (M+H)<sup>+</sup>, del modo descrito en el ejemplo 1, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 3 con el ácido 4-(2-bromo-acetil)-benzoico y se ob-

tiene el (R)-2-[4-(4-carboxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, que se desproteger para obtener el ácido 4-((R)-2-piperidin-2-il-tiazol-4-il)-benzoico en el paso 4. Este se convierte en el compuesto epigrafiado en el paso 5 (8,9 mg, 27%).

5 Ejemplo 4

2-fenoxi-1-((R)-2-[4-(4-trifluormetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il)-etanona

Se obtiene la 2-fenoxi-1-((R)-2-[4-(4-trifluormetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il)-etanona, EM (ISP) = 463,3 (M+H)<sup>+</sup>, del modo descrito en el ejemplo 1, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 3 con la 2-bromo-1-(4-trifluormetoxi-fenil)-etanona y se obtiene el (R)-2-[4-(4-trifluormetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, que se desprotege para obtener la (R)-2-[4-(4-trifluormetoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina en el paso 4. Este se convierte en el compuesto epigrafiado en el paso 5 (13,1 mg, 37%).

15 Ejemplo 5

ácido 3-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-benzoico

Se obtiene el ácido 3-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-benzoico, EM (ISP) = 421,1 (M-H), del modo descrito en el ejemplo 1, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 3 con el ácido 3-(2-bromo-acetil)-benzoico y se obtiene el (R)-2-[4-(3-carboxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, que se desprotege para obtener el ácido 3-((R)-2-piperidin-2-il-tiazol-4-il)-benzoico en el paso 4. Este se convierte en el compuesto epigrafiado en el paso 5 (14,8 mg, 38%).

20 Ejemplo 6

2-fenoxi-1-((R)-2-(4-piridin-2-il-tiazol-2-il)-piperidin-1-il)-etanona

Se obtiene la 2-fenoxi-1-((R)-2-(4-piridin-2-il-tiazol-2-il)-piperidin-1-il)-etanona, EM (ISP) = 380,3 (M+H)<sup>+</sup>, del modo descrito en el ejemplo 1, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 3 con la 2-bromo-1-piridin-2-il-etanona y se obtiene el (R)-2-(4-piridin-2-il-tiazol-2-il)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, que se desprotege para obtener la 2-((R)-2-piperidin-2-il-tiazol-4-il)-piridina en el paso 4. Esta se convierte en el compuesto epigrafiado en el paso 5 (10,5 mg, 31%).

30 Ejemplo 7

1-((R)-2-[4-(3,4-difluor-fenil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il)-2-fenoxi-etanona

Se obtiene la 1-((R)-2-[4-(3,4-difluor-fenil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il)-2-fenoxi-etanona, EM (ISP) = 415,2 (M+H)<sup>+</sup>, del modo descrito en el ejemplo 1, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 3 con 2-bromo-1-(3,4-difluor-fenil)-etanona y se obtiene el (R)-2-[4-(3,4-difluor-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, que se desprotege para obtener la (R)-2-[4-(3,4-difluor-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina en el paso 4. Esta se convierte en el compuesto epigrafiado en el paso 5 (14,1 mg, 53%).

35 Ejemplo 8

2-fenoxi-1-((R)-2-(4-piridin-3-il-tiazol-2-il)-piperidin-1-il)-etanona

Se obtiene la 2-fenoxi-1-((R)-2-(4-piridin-3-il-tiazol-2-il)-piperidin-1-il)-etanona, EM (ISP) = 380,2 (M+H)<sup>+</sup>, del modo descrito en el ejemplo 1, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 3 con 2-bromo-1-piridin-3-il-etanona y se obtiene el (R)-2-(4-piridin-3-il-tiazol-2-il)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, que se desprotege para obtener la 3-((R)-2-piperidin-2-il-tiazol-4-il)-piridina en el paso 4. Esta se convierte en el compuesto epigrafiado en el paso 5 (8,1 mg, 22%).

45 Ejemplo 9

1-((R)-2-[4-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il)-2-fenoxi-etanona

Se obtiene la 1-((R)-2-[4-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il)-2-fenoxi-etanona, EM (ISP) = 443,2 (M+H)<sup>+</sup>, del modo descrito en el ejemplo 1, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 3 con 2-bromo-1-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-etanona y se obtiene el (R)-2-[4-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, que se desprotege para obtener la (R)-2-[4-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina en el paso 4. Este se convierte en el compuesto epigrafiado en el paso 5 (20,1 mg, 49%).

50 Ejemplo 10

2-fenoxi-1-((R)-2-(4-piridin-4-il-tiazol-2-il)-piperidin-1-il)-etanona

Se obtiene la 2-fenoxi-1-((R)-2-(4-piridin-4-il-tiazol-2-il)-piperidin-1-il)-etanona, EM (ISP) = 380,2 (M+H)<sup>+</sup>, del modo descrito en el ejemplo 1, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 3 con 2-bromo-1-piridin-4-il-etanona y se obtiene el (R)-2-(4-piridin-4-il-tiazol-2-il)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, que se desprotege para obtener la 4-((R)-2-piperidin-2-il-tiazol-4-il)-piridina en el paso 4. Esta se convierte en el compuesto epigrafiado en el paso 5 (6,9 mg, 23%).

60 Ejemplo 11

1-((R)-2-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il)-2-fenoxi-etanona

Se obtiene la 1-((R)-2-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il)-2-fenoxi-etanona, EM (ISP) = 409,3 (M+H)<sup>+</sup>, del modo descrito en el ejemplo 1, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 3 con la 2-bromo-1-(2-metoxi-fenil)-etanona y se obtiene el (R)-2-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, que se desprotege para obtener la (R)-2-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina en el paso 4. Esta se convierte en el compuesto epigrafiado en el paso 5 (15,4 mg, 44%).

Ejemplo 12

1-((R)-2-[4-(4-metanosulfonil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il)-2-fenoxi-etanona

- 5 Se obtiene la 1-((R)-2-[4-(4-metanosulfonil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il)-2-fenoxi-etanona, EM (ISP) = 457,3 (M+H)<sup>+</sup>, del modo descrito en el ejemplo 1, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 3 con la 2-bromo-1-(4-metanosulfonil-fenil)-etanona y se obtiene el (R)-2-[4-(4-metanosulfonil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, que se desprotege para obtener la (R)-2-[4-(4-metanosulfonil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina en el paso 4. Esta se convierte en el compuesto epigrafiado en el paso 5 (10,4 mg, 23%).

Ejemplo 13

- 10 6-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-piridina-2-carboxilato de metilo

- 15 Se obtiene el 6-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-piridina-2-carboxilato de metilo, EM (ISP) = 438,3 (M+H)<sup>+</sup>, del modo descrito en el ejemplo 1, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 3 con 6-(2-bromo-acetil)-piridina-2-carboxilato de metilo y se obtiene el 6-{2-[(R)-1-tert-butoxicarbonil-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-piridina-2-carboxilato de metilo, que se desprotege para obtener el 6-((R)-2-piperidin-2-il-tiazol-4-il)-piridina-2-carboxilato de metilo en el paso 4. Este se convierte en el compuesto epigrafiado en el paso 5 (8,9 mg, 21%).

Ejemplo 14

5-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona

- 20 Se obtiene la 5-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona, EM (ISP) = 434,3 (M+H)<sup>+</sup> del modo descrito en el ejemplo 1, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 3 con la 5-(2-bromo-acetil)-1,3-dihidro-indol-2-ona y se obtiene el (R)-2-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, que se desprotege para obtener la 5-((R)-2-piperidin-2-il-tiazol-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona en el paso 4. Esta se convierte en el compuesto epigrafiado en el paso 5 (2,8 mg, 6%).

Ejemplo 15

N-(4-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-fenil)-acetamida

- 25 Se obtiene la N-(4-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-fenil)-acetamida, EM (ISP) = 436,3 (M+H)<sup>+</sup>, del modo descrito en el ejemplo 1, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 3 con N-[4-(2-bromo-acetil)-fenil]-acetamida y se obtiene el (R)-2-[4-(4-acetilamino-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, que se desprotege para obtener la N-[4-((R)-2-piperidin-2-il-tiazol-4-il)-fenil]-acetamida en el paso 4. Este se convierte en el compuesto epigrafiado en el paso 5 (3,1 mg, 7%).

Ejemplo 16

1-((R)-2-[4-(4-hidroxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il)-2-fenoxi-etanona

- 35 Se obtiene la 1-((R)-2-[4-(4-hidroxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il)-2-fenoxi-etanona, EM (ISP) = 395,2 (M+H)<sup>+</sup>, del modo descrito en el ejemplo 1, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 3 con 2-bromo-1-(4-hidroxi-fenil)-etanona y se obtiene el (R)-2-[4-(4-hidroxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, que se desprotege para obtener el 4-((R)-2-piperidin-2-il-tiazol-4-il)-fenol en el paso 4. Este se convierte en el compuesto epigrafiado en el paso 5 (2,5 mg, 6%).

40

Ejemplo 17

1-((R)-2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-tiazol-2-il)-piperidin-1-il)-2-fenoxi-etanona

- 45 Se obtiene la 1-((R)-2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-tiazol-2-il)-piperidin-1-il)-2-fenoxi-etanona, EM (ISP) = 423,3 (M+H)<sup>+</sup>, del modo descrito en el ejemplo 1, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 3 con la 1-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-bromo-etanona y se obtiene el (R)-2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-tiazol-2-il)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, que se desprotege para obtener la (R)-2-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-tiazol-2-il)-piperidina en el paso 4. Esta se convierte en el compuesto epigrafiado en el paso 5 (9,6 mg, 23%).

Ejemplo 18

- 50 1-((R)-2-[4-(4-dimetilamino-fenil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il)-2-fenoxi-etanona

- 55 Se obtiene la 1-((R)-2-[4-(4-dimetilamino-fenil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il)-2-fenoxi-etanona, EM (ISP) = 422,3 (M+H)<sup>+</sup>, del modo descrito en el ejemplo 1, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 3 con la 2-bromo-1-(4-dimetilamino-fenil)-etanona y se obtiene el (R)-2-[4-(4-dimetilamino-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, que se desprotege para obtener la dimetil-[4-((R)-2-piperidin-2-il-tiazol-4-il)-fenil]-amina en el paso 4. Esta se convierte en el compuesto epigrafiado en el paso 5 (10,6 mg, 25%).

Ejemplo 19

1-((R)-2-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il)-2-fenoxi-etanona

- 60 Se obtiene la 1-((R)-2-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il)-2-fenoxi-etanona, EM (ISP) = 432,6 (M+H)<sup>+</sup>, del modo descrito en el ejemplo 1, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 3 con la 2-bromo-1-(3-metil-1H-indol-2-il)-etanona y se obtiene el (R)-2-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, que se desprotege para obtener el 3-metil-2-((R)-2-piperidin-2-il-tiazol-4-il)-1H-indol en el paso 4. Este se convierte en el compuesto epigrafiado en el paso 5 (5,2 mg, 12%).

Ejemplo 20

4-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-benzonitrilo

Se obtiene el 4-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-benzoniitrilo, EM (ISP) = 404,2 (M+H)<sup>+</sup>, del modo descrito en el ejemplo 1, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 3 con el 4-(2-bromo-acetil)-benzoniitrilo y se obtiene el (R)-2-[4-(4-ciano-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, que se desprotege para obtener el 4-((R)-2-piperidin-2-il-tiazol-4-il)-benzoniitrilo en el paso 4. Este se convierte en el compuesto epigrafiado en el paso 5 (6,3 mg, 16%).

#### Ejemplo 21

3-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-benzoniitrilo

Se obtiene el 3-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-benzoniitrilo, EM (ISP) = 404,2 (M+H)<sup>+</sup>, del modo descrito en el ejemplo 1, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 3 con 3-(2-bromo-acetil)-benzoniitrilo y se obtiene el (R)-2-[4-(3-ciano-fenil)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, que se desprotege para obtener el 3-((R)-2-piperidin-2-il-tiazol-4-il)-benzoniitrilo en el paso 4. Este se convierte en el compuesto epigrafiado en el paso 5 (5,8 mg, 14%).

#### Ejemplo 22

1-[(R)-2-[4-(6-cloro-piridin-3-il)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-2-fenoxi-etanona

Se obtiene la 1-[(R)-2-[4-(6-cloro-piridin-3-il)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-2-fenoxi-etanona, EM (ISP) = 414,1 (M+H)<sup>+</sup>, del modo descrito en el ejemplo 1, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 3 con 2-bromo-1-(6-cloro-piridin-3-il)-etanona y se obtiene el (R)-2-[4-(6-cloro-piridin-3-il)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, que se desprotege para obtener el 2-cloro-5-((R)-2-piperidin-2-il-tiazol-4-il)-piridina en el paso 4. Esta se convierte en el compuesto epigrafiado en el paso 5 (4,9 mg, 12%).

#### Ejemplo 23

1-[(R)-2-[4-(5-bromo-tiofen-2-il)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-2-fenoxi-etanona

Se obtiene la 1-[(R)-2-[4-(5-bromo-tiofen-2-il)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-2-fenoxi-etanona, EM (ISP) = 463,1, 465,1 (M+H)<sup>+</sup>, del modo descrito en el ejemplo 1, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 3 con 2-bromo-1-(5-bromo-tiofen-2-il)-etanona y se obtiene (R)-2-[4-(5-bromo-tiofen-2-il)-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, que se desprotege para obtener la (R)-2-[4-(5-bromo-tiofen-2-il)-tiazol-2-il]-piperidina en el paso 4. Esta se convierte en el compuesto epigrafiado en el paso 5 (10,5 mg, 23%).

#### Ejemplo 24

3-{4-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-2-il}-benzoato de metilo

El compuesto epigrafiado se obtiene del modo ilustrado en el esquema 2, pasos de 1 a 5.

Paso 1. Se enfría a 0°C una solución del (R)-(+)-piperidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo (1,00 g, 4,4 mmoles) en tetrahidrofurano seco (9,6 ml) y se trata con diisopropiltilamina (0,95 g, 1,3 ml) y cloroformiato de isobutilo (0,89 g, 0,86 ml, 6,5 mmoles). Se forma una suspensión blanca, que se agita a 0°C durante 4 h. Después se diluye la mezcla con acetonitrilo (6,6 ml) hasta que se obtiene una solución transparente. Se añade a la mezcla reaccionante durante 3 min una solución enfriada (0°C) de trimetilsilil-diazometano (2N en hexanos, 4,4 ml, 8,7 mmoles) en tetrahidrofurano seco (3 ml) y acetonitrilo (3 ml). Después se agita la mezcla a 0°C durante 3 h y a temperatura ambiente durante 16 h. Se evaporan los componentes volátiles y se purifica el residuo por cromatografía flash (gradiente de heptano/acetato de etilo), obteniéndose el 2-(2-diazo-acetil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de aceite amarillo (0,26 g, 23%), EM (ISP) = 254,14 (M+H)<sup>+</sup>.

Paso 2. Se enfría a -45°C una solución del 2-(2-diazo-acetil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,51 g, 2,0 mmoles) en acetato de etilo seco (11 ml) y se trata con una solución de ácido bromhídrico al 33 % en ácido acético (0,24 ml), que se añade por goteo durante 45 min. Se diluye la mezcla reaccionante fría con éter de metilo y tert-butilo (34 ml) y se deja calentar a temperatura ambiente. Se lava la mezcla dos veces con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (2\*11 ml) y con una solución saturada de cloruro sódico. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gradiente de heptano/acetato de etilo), obteniéndose el 2-(2-bromo-acetil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,28 g, 45%) en forma de aceite ligeramente amarillo, EM (ISP) = 306,1, 308,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Paso 3. En atmósfera de argón se trata una suspensión de hidrogenocarbonato sódico (0,042 g) en dimetoxietano (0,5 ml) con una solución de 2-(2-bromo-acetil)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,085 g, 0,28 mmoles) en dimetoxietano (0,5 ml). Se añade el 3-tiocarbamoil-benzoato de metilo (0,036 g, 0,18 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Después de enfriar a 0°C se añaden la piridina (0,082 g, 0,084 ml) y el anhídrido trifluoroacético (0,10 g, 0,070 ml). Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 1 h. Se evaporan los componentes volátiles, se disuelve el residuo en acetato de etilo y se lava con agua y una solución saturada de cloruro sódico. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra. Se emplea el (R)-2-[2-(3-metoxicarbonil-fenil)-tiazol-4-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo residual (0,060 g, 81%), EM (ISP) = 403,4 (M+H)<sup>+</sup>, sin más purificación.

Paso 4. Se disuelve el (R)-2-[2-(3-metoxicarbonil-fenil)-tiazol-4-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,060 g, 0,15 mmoles) en diclorometano (1 ml) y se trata con ácido trifluoroacético (1 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 50 min, después se evaporan los componentes volátiles. Se disuelve el residuo en diclorometano y se lava con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se

concentra y se emplea el 3-((R)-4-piperidin-2-il-tiazol-2-il)-benzoato de metilo residual en bruto para el paso siguiente.

5 Paso 5. En atmósfera de argón se trata una solución del 3-((R)-4-piperidin-2-il-tiazol-2-il)-benzoato de metilo (0,048 g, 0,16 mmoles) en diclorometano seco (2 ml) con trietilamina (0,064 g, 0,09 ml), dimetilaminopiridina (0,002 g, 0,020 mmoles) y cloruro de fenoxiacetilo (0,027 g, 0,16 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Se lava la mezcla con agua y una solución saturada de cloruro sódico. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra. Se purifica el aceite residual por HPLC preparativa: columna = YMC-Pack Pro C18 RS, 20x50mm, S-5  
10  $\mu\text{m}$ , 8 nm, nº 200504707(W); gradiente = 0-0,4 min: acetonitrilo al 30% en (agua + 0,1% de  $\text{HCO}_2\text{H}$ ), 0,4-2,4 min: se incrementa la fracción de acetonitrilo del 30% al 95%, 2,4-4,7 min: 95% acetonitrilo, 4,7-4,8 min: se reduce la fracción de acetonitrilo del 95% al 30%; final del programa a los 4,87 min; caudal = 30 ml/min. Se obtiene el 3-{4-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-2-il}-benzoato de metilo después de la liofilización en forma de aceite ligeramente amarillo (0,033 g, 48%), EM (ISP) = 437,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### 15 Ejemplo 25

N-(4-{4-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-2-il}-fenil)-acetamida

Se obtiene la N-(4-{4-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-2-il}-fenil)-acetamida, EM (ISP) = 436,2 (M+H)<sup>+</sup>, del modo descrito en el ejemplo 24, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 3 con N-(4-tiocarbamoil-fenil)-acetamida y se obtiene el (R)-2-[2-(4-acetilamino-fenil)-tiazol-4-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, que se desprotege para  
20 obtener la N-[4-((R)-4-piperidin-2-il-tiazol-2-il)-fenil]-acetamida en el paso 4. Esta se convierte en el compuesto epigrafiado en el paso 5 (10,2 mg, 42%).

#### Ejemplo 26

1-{(R)-2-[2-(1H-indazol-3-il)-tiazol-4-il]-piperidin-1-il}-2-fenoxi-etanona

25 Se obtiene la 1-{(R)-2-[2-(1H-indazol-3-il)-tiazol-4-il]-piperidin-1-il}-2-fenoxi-etanona, EM (ISP) = 419,0 (M+H)<sup>+</sup>, del modo descrito en el ejemplo 24, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 3 con la amida del ácido 1H-indazol-3-carbotioico y se obtiene el (R)-2-[2-(1H-indazol-3-il)-tiazol-4-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, que se desprotege para obtener el 3-((R)-4-piperidin-2-il-tiazol-2-il)-1H-indazol en el paso 4. Este se convierte en el compuesto epigrafiado  
30 en el paso 5 (9,1 mg, 31%).

#### Ejemplo 27

2-fenoxi-1-{(R)-2-[2-(6-trifluormetil-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-piperidin-1-il}-etanona

35 Se obtiene la 2-fenoxi-1-{(R)-2-[2-(6-trifluormetil-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-piperidin-1-il}-etanona, EM (ISP) = 448,0 (M+H)<sup>+</sup>, del modo descrito en el ejemplo 24, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 3 con 6-trifluormetil-tionicotinamida y se obtiene el (R)-2-[2-(6-trifluormetil-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, que se desprotege para obtener la 5-((R)-4-piperidin-2-il-tiazol-2-il)-2-trifluormetil-piridina en el paso 4. Esta se convierte en el compuesto epigrafiado en el paso 5 (9,5 mg, 34%).

#### 40 Ejemplo 28

2-fenoxi-1-{(R)-2-[2-(5-trifluormetil-piridin-2-il)-tiazol-4-il]-piperidin-1-il}-etanona

Se obtiene la 2-fenoxi-1-{(R)-2-[2-(5-trifluormetil-piridin-2-il)-tiazol-4-il]-piperidin-1-il}-etanona, EM (ISP) = 448,0 (M+H)<sup>+</sup>, del modo descrito en el ejemplo 24, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 3 con la amida del ácido 5-trifluormetil-piridina-2-carbotioico y se obtiene el (R)-2-[2-(5-trifluormetil-piridin-2-il)-tiazol-4-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, que se desprotege para obtener la 2-((R)-4-piperidin-2-il-tiazol-2-il)-5-trifluormetil-piridina en el paso 4. Esta se convierte en el compuesto epigrafiado en el paso 5 (10,4 mg, 27%).  
45

#### Ejemplo 29

2-fenoxi-1-[(R)-2-(2-pirazin-2-il-tiazol-4-il)-piperidin-1-il]-etanona

50 Se obtiene la 2-fenoxi-1-[(R)-2-(2-pirazin-2-il-tiazol-4-il)-piperidin-1-il]-etanona, EM (ISP) = 381,1 (M+H)<sup>+</sup>, del modo descrito en el ejemplo 24, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 3 con la amida del ácido pirazina-2-carbotioico y se obtiene el (R)-2-(2-pirazin-2-il-tiazol-4-il)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, que se desprotege para obtener la 2-((R)-4-piperidin-2-il-tiazol-2-il)-pirazina en el paso 4. Esta se convierte en el compuesto epigrafiado en el paso 5 (1,9 mg, 10%).  
55

#### Ejemplo 30

1-{(R)-2-[2-(6-metil-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-piperidin-1-il}-2-fenoxi-etanona

Se obtiene la 1-{(R)-2-[2-(6-metil-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-piperidin-1-il}-2-fenoxi-etanona, EM (ISP) = 394,0 (M+H)<sup>+</sup>, del modo descrito en el ejemplo 24, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 3 con la 6-metil-tionicotinamida y se obtiene el (R)-2-[2-(6-metil-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, que se desprotege para obtener la 2-metil-5-((R)-4-piperidin-2-il-tiazol-2-il)-piridina en el paso 4. Esta se convierte en el compuesto epigrafiado en el paso 5 (5,4 mg, 28%).  
60

#### Ejemplo 31

65 2-fenoxi-1-[(R)-2-(2-piridin-3-il-tiazol-4-il)-piperidin-1-il]-etanona

Se obtiene la 2-fenoxi-1-[(R)-2-(2-piridin-3-il-tiazol-4-il)-piperidin-1-il]-etanona, EM (ISP) = 380,1 (M+H)<sup>+</sup>, del modo descrito en el ejemplo 24, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 3 con la tionicotinamida y se obtiene el (R)-2-(2-piridin-3-il-tiazol-4-il)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, que se desprotege para obtener la 3-((R)-4-piperidin-2-il-tiazol-2-il)-piridina en el paso 4. Esta se convierte en el compuesto epigrafiado en el paso 5 (3,2 mg, 29%).

5

Ejemplo 32

2-fenoxi-1-[(R)-2-(2-piridin-4-il-tiazol-4-il)-piperidin-1-il]-etanona

Se obtiene la 2-fenoxi-1-[(R)-2-(2-piridin-4-il-tiazol-4-il)-piperidin-1-il]-etanona, EM (ISP) = 380,1 (M+H)<sup>+</sup>, del modo descrito en el ejemplo 24, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 3 con la tioisonicotinamida y se obtiene el (R)-2-(2-piridin-4-il-tiazol-4-il)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, que se desprotege para obtener la 4-((R)-4-piperidin-2-il-tiazol-2-il)-piridina en el paso 4. Esta se convierte en el compuesto epigrafiado en el paso 5 (2,3 mg, 16%).

10

Ejemplo 33

1-[(R)-2-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-piperidin-1-il]-2-fenoxi-etanona

Se obtiene la 1-[(R)-2-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-piperidin-1-il]-2-fenoxi-etanona, EM (ISP) = 410,3 (M+H)<sup>+</sup>, del modo descrito en el ejemplo 24, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 3 con la 6-metoxi-tionicotinamida y se obtiene el (R)-2-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, que se desprotege para obtener la 2-metoxi-5-((R)-4-piperidin-2-il-tiazol-2-il)-piridina en el paso 4. Esta se convierte en el compuesto epigrafiado en el paso 5 (18,4 mg, 56%).

15

Ejemplo 34

2-fenoxi-1-[(R)-2-(2-piridin-2-il-tiazol-4-il)-piperidin-1-il]-etanona

Se obtiene la 2-fenoxi-1-[(R)-2-(2-piridin-2-il-tiazol-4-il)-piperidin-1-il]-etanona, EM (ISP) = 380,1 (M+H)<sup>+</sup>, del modo descrito en el ejemplo 24, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 3 con la amida del ácido piridina-2-carbotioico y se obtiene el (R)-2-(2-piridin-2-il-tiazol-4-il)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, que se desprotege para obtener la 2-((R)-4-piperidin-2-il-tiazol-2-il)-piridina en el paso 4. Esta se convierte en el compuesto epigrafiado en el paso 5 (7,8 mg, 31%).

20

Ejemplo 35

1-[(R)-2-[2-(4-fluor-fenil)-tiazol-4-il]-piperidin-1-il]-2-fenoxi-etanona

Se obtiene la 1-[(R)-2-[2-(4-fluor-fenil)-tiazol-4-il]-piperidin-1-il]-2-fenoxi-etanona, EM (ISP) = 397,0 (M+H)<sup>+</sup>, del modo descrito en el ejemplo 24, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 3 con la 4-fluor-tiobenzamida y se obtiene el (R)-2-[2-(4-fluor-fenil)-tiazol-4-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, que se desprotege para obtener la (R)-2-[2-(4-fluor-fenil)-tiazol-4-il]-piperidina en el paso 4. Esta se convierte en el compuesto epigrafiado en el paso 5 (19,6 mg, 55%).

25

Ejemplo 36

4-[4-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-2-il]-benzoato de metilo

Se obtiene el 4-[4-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-2-il]-benzoato de metilo, EM (ISP) = 437,2 (M+H)<sup>+</sup>, del modo descrito en el ejemplo 24, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 3 con el 4-tiocarbamoil-benzoato de metilo y se obtiene el (R)-2-[2-(4-metoxicarbonil-fenil)-tiazol-4-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, que se desprotege para obtener el 4-((R)-4-piperidin-2-il-tiazol-2-il)-benzoato de metilo en el paso 4. Este se convierte en el compuesto epigrafiado en el paso 5 (42,3 mg, 54%).

30

Ejemplo 37

1-[(R)-2-[2-(4-cloro-bencil)-tiazol-4-il]-piperidin-1-il]-2-fenoxi-etanona

Se obtiene la 1-[(R)-2-[2-(4-cloro-bencil)-tiazol-4-il]-piperidin-1-il]-2-fenoxi-etanona, EM (ISP) = 427,1 (M+H)<sup>+</sup>, del modo descrito en el ejemplo 24, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 3 con la 2-(4-cloro-fenil)-tioacetamida y se obtiene el (R)-2-[2-(4-cloro-bencil)-tiazol-4-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, que se desprotege para obtener la (R)-2-[2-(4-cloro-bencil)-tiazol-4-il]-piperidina en el paso 4. Esta se convierte en el compuesto epigrafiado en el paso 5 (19,7 mg, 52%).

35

Ejemplo 38

1-[(R)-2-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-tiazol-4-il]-piperidin-1-il]-2-fenoxi-etanona

Se obtiene la 1-[(R)-2-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-tiazol-4-il]-piperidin-1-il]-2-fenoxi-etanona, EM (ISP) = 437,2 (M+H)<sup>+</sup>, del modo descrito en el ejemplo 24, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 3 con la amida del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-2-carbotioico y se obtiene el (R)-2-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-tiazol-4-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, que se desprotege para obtener la (R)-2-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-tiazol-4-il]-piperidina en el paso 4. Esta se convierte en el compuesto epigrafiado en el paso 5 (10,1 mg, 26%).

40

Ejemplo 39

4-[2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il]-benzamida

Se obtiene la 4-[2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il]-benzamida, EM (ISP) = 422,4 (M+H)<sup>+</sup>, del modo descrito en el ejemplo 24, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 3 con la 4-tiocarbamoil-benzamida y se obtiene el (R)-2-[2-(4-carbamoil-fenil)-tiazol-4-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, que se desprotege para obtener la 4-((R)-4-piperidin-2-il-tiazol-2-il)-benzamida en el paso 4. Esta se convierte en el compuesto epigrafiado en el paso 5 (6,7 mg, 14%).

45

50

55

60

65

Ejemplo 40

ácido 3-{4-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-2-il}-benzoico

Se trata una solución de 3-{4-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-2-il}-benzoato de metilo (0,030 g, 0,069 mmoles) (obtenido del modo descrito en el ejemplo 24) en metanol (0,5 ml) con KOH 1N (0,14 ml, 0,14 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h, después se diluye con agua (0,5 ml) y se acidifica a pH 1 con HCl 0,5N. Precipita un sólido blanco, que se filtra, obteniéndose el ácido 3-{4-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-2-il}-benzoico (0,022 g, 76%), EM (ISP) = 421,3 (M-H). RMN- $H^1$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz): 13,33 (1H, bs), 8,44 (1H, s), 8,15 (1H, d), 8,04 (1H, d), 7,65 (1H, m), 7,23 (2H, m), 6,92 (3H, m), 5,76+5,33 (1H, bs), 4,94 (2H, m), 4,34 + 3,80 (1H, bd), 3,32 (3H, m), 1,64 (4H, m).

Ejemplo 41

ácido 4-{4-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-2-il}-benzoico

Se obtiene el ácido 4-{4-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-2-il}-benzoico, EM (ISP) = 420,9 (M-H), del modo descrito en el ejemplo 40, empleando como material de partida el 4-{4-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-2-il}-benzoato de metilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 36).

Ejemplo 42

ácido 6-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-piridina-2-carboxílico

Se obtiene el ácido 6-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-piridina-2-carboxílico, EM (ISP) = 424,3 (M+H) $^+$ , del modo descrito en el ejemplo 40, empleando como material de partida el 6-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-piridina-2-carboxilato de metilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 13).

Ejemplo 43

4-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-benzoato sódico

Se trata el ácido 4-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-benzoico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 3) (0,078 g, 0,18 mmoles) con una solución 0,25N de metóxido sódico en metanol hasta alcanzar un pH neutro. Se diluye la mezcla con éter, se filtra el precipitado y se lava con éter, obteniéndose el 4-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-benzoato sódico en forma de sólido blanco (0,077 g, 94%), EM (ISP) = 421,1 (M-H).

Ejemplo 44

3-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-benzoato sódico

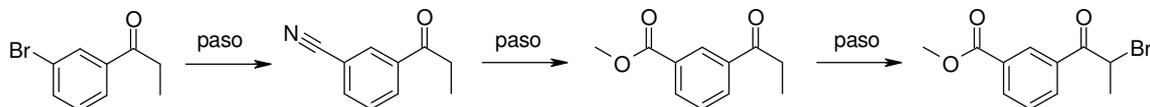
Se obtiene el 3-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-benzoato sódico, EM (ISP) = 421,1 (M-H), del modo descrito en el ejemplo 43, partiendo del ácido 3-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-benzoico (obtenido del modo descrito en el ejemplo 5).

Ejemplo 45

3-{5-metil-2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-benzoato de metilo

Se obtiene el 3-{5-metil-2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-benzoato de metilo, EM (ISP) = 451,1 (M+H) $^+$ , del modo descrito en el ejemplo 1, pasos de 1 a 5. Se realiza el paso 3 con el 3-(2-bromo-propionil)-benzoato de metilo y se obtiene el (R)-2-[4-(3-metoxicarbonil-fenil)-5-metil-tiazol-2-il]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, que se desprotege para obtener el 3-((R)-5-metil-2-piperidin-2-il-tiazol-4-il)-benzoato de metilo en el paso 4. Este se convierte en el compuesto epigrafiado en el paso 5 (49 mg, 48%).

Se obtiene el 3-(2-bromo-propionil)-benzoato de metilo del modo descrito en el siguiente esquema, pasos de 1 a 3.



Paso 1. Se disuelve la 3-bromopropiufenona (1,0 g, 4,7 mmoles) en dimetilformamida (3,5 ml) y se trata con cianuro de cobre (0,55 g, 6,1 mmoles). Se agita la suspensión resultante a reflujo durante 6 h. Se enfría de nuevo a temperatura ambiente, se le añade una solución recién preparada de cloruro de hierro (III) (0,47 g, 2,9 mmoles) en agua (3 ml) y después HCl fumante del 37% (1 ml). Se agita la mezcla a 80°C durante 20 min, después a temperatura ambiente durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con un poco de agua (2 ml) y se extrae con éter. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y una solución saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato sódico y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gradiente de heptano/acetato de etilo), obteniéndose 3-propionil-benzonitrilo en forma de sólido ligeramente amarillo (0,62 g, 83%).

Paso 2. Se mantiene en ebullición a reflujo el 3-propionil-benzonitrilo (0,61 g, 3,8 mmoles) en etanol (5,3 ml) y KOH (0,48 g, 8,5 mmoles) durante 2 h. Se evapora el etanol, se suspende el residuo en agua (5 ml) y se trata con HCl 2N (3,7 ml) hasta pH 1-2. Se extrae la suspensión con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y una solución saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato sódico y se concentran. Se disuelve el residuo en metanol (3,5 ml) y se trata con ácido sulfúrico del 97% (0,26 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h, después a 70°C durante 7,5 h y a 50°C durante 16 h. Después de la evaporación del metanol, se

suspende el residuo en agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y una solución saturada de cloruro sódico, se secan con sulfato sódico y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gradiente de heptano/acetato de etilo), obteniéndose 3-propionil-benzoato de metilo en forma de sólido blanco mate (0,42 g, 56%).

5 Paso 3. Se enfría a 0°C una solución de 3-propionil-benzoato de metilo (0,20 g, 1,1 mmoles) en diclorometano (2 ml). Se le añade bromo (0,17g, 1,1 mmoles) durante 7 min. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se añade una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (2,7 ml), se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico y se concentra. El residuo es el 3-(2-bromo-propionil)-benzoato de metilo (0,26 g, 79%), que se emplea sin más purificación.

Ejemplo 46

ácido 3-{5-metil-2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-benzoico

15 Se obtiene el ácido 3-{5-metil-2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-benzoico, EM (ISP) = 435,5 (M-H), del modo descrito en el ejemplo 40, empleando como material de partida el 3-{5-metil-2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-benzoato de metilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 45).

Ejemplo A

20 Se pueden fabricar de modo convencional tabletas recubiertas con una película, que contengan los ingredientes siguientes.

Se tamiza el ingrediente activo y se mezcla con celulosa microcristalina y se granula la mezcla con una solución de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con almidón-glicolato sódico y estearato magnésico y se comprime para obtener núcleos de 120 y 350 mg, respectivamente. Se barnizan los núcleos con una solución / suspensión acuosa de la película recién mencionada.

Ingredientes

por tableta

núcleo:

compuesto de la fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
polivinilpirrolidona K30	12,5 mg	15,0 mg
almidón-glicolato sódico	12,5 mg	17,0 mg
estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
(peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg

película de recubrimiento:

hidroxipropil-metil-celulosa	3,5 mg	7,0 mg
polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
talco	1,3 mg	2,6 mg
óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

25 Ejemplo B

De un modo convencional pueden fabricarse cápsulas que contengan los ingredientes siguientes:

Ingredientes

por cápsula

compuesto de la fórmula (I)	25,0 mg
lactosa	150,0 mg
almidón de maíz	20,0 mg
talco	5,0 mg

Se tamizan los componentes, se mezclan y se envasan en cápsulas de tamaño 2.

Ejemplo C

30 Las soluciones inyectables pueden tener la composición siguiente:

compuesto de la fórmula (I)	3,0 mg
polietilenglicol 400	150,0 mg
ácido acético, cantidad suficiente para	pH 5,0
agua para soluciones inyectables	hasta 1,0 ml

Se disuelve el ingrediente activo en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyectables (una parte). Se ajusta el pH a 5,0 con ácido acético. Se ajusta el volumen a 1,0 ml por adición de la cantidad restante de agua.

35 Se filtra la solución, se envasa en viales empleando un exceso apropiado y se esteriliza.

Ejemplo D

De modo convencional se pueden fabricar cápsulas de gelatina blanda que contengan los ingredientes siguientes:

## ES 2 369 315 T3

<u>contenido de la cápsula</u>	
compuesto de la fórmula (I)	5,0 mg
cera amarilla	8,0 mg
aceite de soja hidrogenado	8,0 mg
aceites vegetales parcialm. hidrogen.	34,0 mg
aceite de soja	110,0 mg
peso del contenido de la cápsula:	165,0 mg
<u>cápsula de gelatina</u>	
gelatina	75,0 mg
glicerina del 85 %	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg (materia seca)
dióxido de titanio	0,4 mg
óxido de hierro amarillo	1,1 mg

Se disuelve el ingrediente activo en una masa fundida de los demás ingredientes y se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina blanda del tamaño adecuado. Se tratan las cápsulas de gelatina blanda y su contenido con arreglo a los procedimientos usuales.

### 5 Ejemplo E

Se pueden fabricar de manera convencional bolsitas que contengan los ingredientes siguientes:

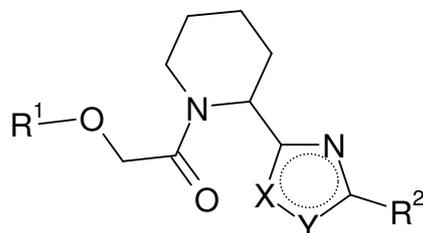
compuesto de la fórmula (I)	50,0 mg
lactosa, polvo fino	1015,0 mg
celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
carboximetil-celulosa sódica	14,0 mg
polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
estearato magnésico	10,0 mg
aditivos saborizantes	1,0 mg

Se mezcla el ingrediente activo con la lactosa, la celulosa microcristalina y la carboximetil-celulosa sódica y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con estearato magnésico y los aditivos saborizantes y se envasa en bolsitas.

10

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de la fórmula (I)



(I)

5 en la que

X es S e Y es CR<sup>3</sup>, oX es CR<sup>3</sup> e Y es S;R<sup>1</sup> es arilo o heteroarilo, dicho arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por halógeno, hidroxilo, CN, alquilo inferior e hidroxilo-alquilo inferior;10 R<sup>2</sup> es arilo, heteroarilo o aril-alquilo inferior, dicho arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre sí entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, hidroxilo, CN, NO<sub>2</sub>, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alcoxi inferior, S(O<sub>2</sub>)R<sup>4</sup>, C(O)R<sup>5</sup>, imidazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, pirrolilo y NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, dicho alquilo inferior o alcoxi inferior está opcionalmente sustituido por15 R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, CN, alquilo inferior, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alcoxi inferior o alcoxi inferior-alquilo inferior;R<sup>4</sup> es alquilo inferior o amino;R<sup>5</sup> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior o amino;20 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior-carbonilo o alquilo inferior-SO<sub>2</sub>; y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables;

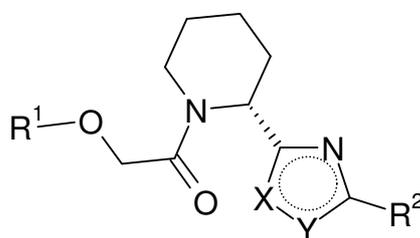
en donde

el término "alquilo inferior" es un radical alquilo monovalente de cadena ramificada o lineal de uno a siete

25 átomos de carbono; y

el término "alcoxi inferior" es el grupo R<sup>1</sup>-O-, en donde R<sup>1</sup> es un alquilo inferior.30 2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que X es S, Y es CR<sup>3</sup> y R<sup>3</sup> tiene el significado definido en la reivindicación 1.3. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 2, en los que X es CR<sup>3</sup>, Y es S y R<sup>3</sup> tiene el significado definido en la reivindicación 1.35 4. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en los que R<sup>1</sup> es fenilo.40 5. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en los que R<sup>2</sup> es fenilo, bencilo o un heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridinilo, 1,3-dihidroindolil-2-ona, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, indolilo, tienilo, indazolilo, pirazinilo y 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, dicho fenilo, bencilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, halógeno, hidroxilo, CN, fluor-alquilo inferior, alcoxi inferior, fluor-alcoxi inferior, S(O<sub>2</sub>)R<sup>4</sup>, C(O)R<sup>5</sup> y NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, en los que R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tienen los significados definidos en la reivindicación 1.45 6. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en los que R<sup>2</sup> es fenilo o un heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridinilo y 1,3-dihidroindolil-2-ona, dicho fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por C(O)R<sup>5</sup> o NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, en los que R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tienen los significados definidos en la reivindicación 1.50 7. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en los que R<sup>2</sup> es 4-carboxi-fenilo, 3-carboxi-fenilo, 4-acetamida-fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, 1,3-dihidroindol-2-ona-5-ilo o 3-carboxi-piridin-2-ilo.8. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, en los que R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo inferior.9. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en los que R<sup>3</sup> es hidrógeno.

10. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, en los que R<sup>4</sup> es alquilo inferior.
11. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10, en los que R<sup>5</sup> es hidroxilo, alcoxi inferior o amino.
- 5 12. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 11, en los que R<sup>5</sup> es hidroxilo.
13. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12, en los que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo inferior o alquilo inferior-carbonilo.
- 10 14. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13, en los que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo inferior-carbonilo.
15. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14, en los que R<sup>6</sup> es hidrógeno.
- 15 16. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 15, en los que R<sup>7</sup> es acetilo.
17. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16, que son enantiómeros R y que se caracterizan mediante la fórmula (Ia)



(Ia)

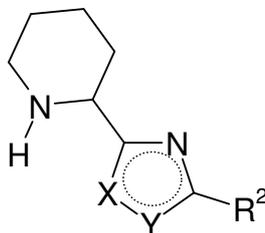
20 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X e Y tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16.

18. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 17, elegidos entre el grupo formado por:
- 1-{(R)-2-[4-(4-cloro-fenil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-2-fenoxi-etanona,
- 2-fenoxi-1-[(R)-2-(4-fenil-tiazol-2-il)-piperidin-1-il]-etanona,
- 25 ácido 4-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-benzoico,
- 2-fenoxi-1-{(R)-2-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-etanona,
- ácido 3-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-benzoico,
- 2-fenoxi-1-[(R)-2-(4-piridin-2-il-tiazol-2-il)-piperidin-1-il]-etanona,
- 1-{(R)-2-[4-(3,4-difluor-fenil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-2-fenoxi-etanona,
- 30 2-fenoxi-1-[(R)-2-(4-piridin-3-il-tiazol-2-il)-piperidin-1-il]-etanona,
- 1-{(R)-2-[4-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-2-fenoxi-etanona,
- 2-fenoxi-1-[(R)-2-(4-piridin-4-il-tiazol-2-il)-piperidin-1-il]-etanona,
- 1-{(R)-2-[4-(2-metoxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-2-fenoxi-etanona,
- 1-{(R)-2-[4-(4-metanosulfonil-fenil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-2-fenoxi-etanona,
- 35 6-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-piridina-2-carboxilato de metilo,
- 5-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona,
- N-(4-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-fenil)-acetamida,
- 1-{(R)-2-[4-(4-hidroxi-fenil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-2-fenoxi-etanona,
- 1-[(R)-2-(4-benzof[1,3]dioxol-5-il-tiazol-2-il)-piperidin-1-il]-2-fenoxi-etanona,
- 40 1-{(R)-2-[4-(4-dimetilamino-fenil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-2-fenoxi-etanona,
- 1-{(R)-2-[4-(3-metil-1H-indol-2-il)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-2-fenoxi-etanona,
- 4-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-benzonitrilo,
- 3-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-benzonitrilo,
- 1-{(R)-2-[4-(6-cloro-piridin-3-il)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-2-fenoxi-etanona,
- 45 1-{(R)-2-[4-(5-bromo-tiofen-2-il)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-2-fenoxi-etanona,
- 3-{4-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-2-il}-benzoato de metilo,
- N-(4-{4-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-2-il}-fenil)-acetamida,
- 1-{(R)-2-[2-(1H-indazol-3-il)-tiazol-4-il]-piperidin-1-il}-2-fenoxi-etanona,
- 2-fenoxi-1-{(R)-2-[2-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-piperidin-1-il}-etanona,
- 50 2-fenoxi-1-[(R)-2-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-tiazol-4-il]-piperidin-1-il]-etanona,
- 2-fenoxi-1-[(R)-2-(2-pirazin-2-il-tiazol-4-il)-piperidin-1-il]-etanona,
- 1-{(R)-2-[2-(6-metil-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-piperidin-1-il}-2-fenoxi-etanona,
- 2-fenoxi-1-[(R)-2-(2-piridin-3-il-tiazol-4-il)-piperidin-1-il]-etanona,
- 2-fenoxi-1-[(R)-2-(2-piridin-4-il-tiazol-4-il)-piperidin-1-il]-etanona,

- 1-[(R)-2-[2-(6-metoxi-piridin-3-il)-tiazol-4-il]-piperidin-1-il]-2-fenoxi-etanona,  
 2-fenoxi-1-[(R)-2-(2-piridin-2-il-tiazol-4-il)-piperidin-1-il]-etanona,  
 1-[(R)-2-[2-(4-fluor-fenil)-tiazol-4-il]-piperidin-1-il]-2-fenoxi-etanona,  
 4-{4-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-2-il}-benzoato de metilo,  
 5 1-[(R)-2-[2-(4-cloro-bencil)-tiazol-4-il]-piperidin-1-il]-2-fenoxi-etanona,  
 1-[(R)-2-[2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-tiazol-4-il]-piperidin-1-il]-2-fenoxi-etanona,  
 4-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-benzamida,  
 ácido 3-{4-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-2-il}-benzoico,  
 ácido 4-{4-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-2-il}-benzoico,  
 10 ácido 6-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-piridina-2-carboxílico,  
 4-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-benzoato sódico,  
 3-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-benzoato sódico,  
 3-{5-metil-2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-benzoato de metilo y  
 15 ácido 3-{5-metil-2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-benzoico,  
 y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

19. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, elegidos entre el grupo formado por:  
 ácido 4-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-benzoico,  
 ácido 3-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-benzoico,  
 20 2-fenoxi-1-[(R)-2-(4-piridin-2-il-tiazol-2-il)-piperidin-1-il]-etanona,  
 2-fenoxi-1-[(R)-2-(4-piridin-3-il-tiazol-2-il)-piperidin-1-il]-etanona,  
 5-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona,  
 N-(4-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-fenil)-acetamida,  
 2-fenoxi-1-[(R)-2-(2-piridin-3-il-tiazol-4-il)-piperidin-1-il]-etanona,  
 25 ácido 3-{4-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-2-il}-benzoico,  
 ácido 6-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-piridina-2-carboxílico y  
 3-{2-[(R)-1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-2-il]-tiazol-4-il}-benzoato sódico,  
 y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

- 30 20. Un proceso para la obtención de los compuestos de la fórmula (I) definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 19, dicho proceso consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VI)



(IV)

- con un compuesto de la fórmula  $R^1-O-CH_2-C(O)Cl$ , en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , X e Y tienen los significados definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1-19.

- 35 21. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 19 y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptables.

- 40 22. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 19 para el uso como sustancias terapéuticamente activas.

23. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 19 para el uso como sustancias terapéuticamente activas, destinadas al tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades que se modulan con inhibidores de la L-CPT1.

- 45 24. El uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 19 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades, que se modulan con inhibidores de la L-CPT1.

- 50 25. El uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 19 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la hiperglucemia, los trastornos de tolerancia de la glucosa, la diabetes y las patologías asociadas, la diabetes mellitus no dependiente de la insulina, la obesidad, la hipertensión, el síndrome de resistencia a la insulina, el síndrome metabólico, la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia, la enfermedad del hígado graso, la aterosclerosis, el fallo cardíaco congestivo y el fallo renal.