

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 380**

51 Int. Cl.:  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**A61K 31/496** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09761938 .1**  
96 Fecha de presentación: **12.06.2009**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2310383**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.04.2011**

54 Título: **Derivados de 2-oxo-alquil-1-piperazin-2-ona, su preparación y su aplicación en terapéutica**

30 Prioridad:  
**13.06.2008 FR 0803298**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**11.04.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**11.04.2012**

73 Titular/es:  
**SANOFI**  
**174, Avenue de France**  
**75013 Paris, FR**

72 Inventor/es:  
**BARONI, Marco;**  
**BONO, Françoise y**  
**DELBARY-GOSSART, Sandrine**

74 Agente/Representante:  
**de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 378 380 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 2-oxo-alkuil-1-piperazin-2-ona, su preparación y su aplicación en terapéutica

La presente invención tiene por objeto derivados de 4-{2-[fenil-3,6-dihidro-piridin-1-il]-2-oxo-alkuil}-1-piperazin-2-ona y 4-{2-[fenil-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-2-oxo-alkuil}-1-piperazin-2-ona, su preparación y su aplicación en terapéutica.

5 Los compuestos según la presente invención presentan una afinidad por el receptor p75<sup>NTR</sup> de las neurotrofinas.

Las neurotrofinas pertenecen a una familia de proteínas que tienen particularmente por efecto biológico la supervivencia y la diferenciación celulares.

10 El receptor p75<sup>NTR</sup>, receptor de todas las neurotrofinas, es una glicoproteína transmembranal de la familia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF, del inglés Tumor Necrosis Factor) (W. J. Friedman et L. A. Greene, *Exp. Cell. Res.*, 1999,253, 131-142). El receptor p75<sup>NTR</sup> es expresado en varios tipos celulares, y le son atribuidas varias funciones biológicas: por una parte, la modulación de la afinidad de las neurotrofinas por los receptores tirosina cinasa (trk); por otra parte, en ausencia de trk, una inducción de una señal de muerte celular por apoptosis. Además, los precursores de las neurotrofinas, las proneurotrofinas son capaces de fijarse sobre el p75<sup>NTR</sup> con una elevada afinidad, y se consideran potentes inductores de la apoptosis dependiente de p75<sup>NTR</sup> en las neuronas y  
15 ciertas líneas celulares.

A nivel del sistema nervioso central, numerosos trabajos muestran que la apoptosis interviene en varias patologías como la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis en placas, las enfermedades de Alzheimer, de Parkinson y de Huntington y las enfermedades por priones. El P75<sup>NTR</sup> es conocido igualmente por estar sobreexpresado en diferentes tipos de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis lateral  
20 amiotrófica (ALS) (Longo F. M. et al., *Curr. Alzheimer Res.* 2007; 4: 503-506; Lowry K.S. et al., *Amyotroph. Lateral. Scler. Other. Motor. Neuron. Disord.* 2001; 2:127-34).

Los resultados sugieren que el p75<sup>NTR</sup> puede desempeñar una función preponderante en los mecanismos que llevan a la muerte neuronal por apoptosis posisquémica (P. P. Roux et al., *J. Neurosci.*, 1999, 19, 68876896).

25 Los resultados (V. Della-Bianca et al., *J. Biol. Chem.*, 2001, 276 : 38929-33), (S. Rabizadeh et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994,91, 10703-10706) apoyan la hipótesis según la cual el p75<sup>NTR</sup> desempeñaría una importante función en la muerte neuronal inducida por la proteína priónica infecciosa (encefalopatía espongiiforme transmisible) o por la proteína beta amiloide (enfermedad de Alzheimer).

30 El receptor p75<sup>NTR</sup> está asociado igualmente con el receptor Nogo y está implicado en la señalización de los efectos inhibidores de estas proteínas de la mielina frente al crecimiento axonal. Por esto, el receptor p75<sup>NTR</sup> desempeña una función importante en la regulación de la plasticidad neuronal y en las interacciones de los neuroglíocitos y representa así una diana terapéutica de elección para activar la regeneración nerviosa.

Más allá del sistema nervioso y de las enfermedades neurodegenerativas, se ha sugerido que el p75<sup>NTR</sup> podría desempeñar un papel en las enfermedades cardiovasculares tales como la aterosclerosis y la isquemia de miocardio (M. L. Bochaton-Pialat et al., *Am. J. Pathol.*, 1995,146, 1-6; H. Perlman, *Circulation*, 1997,95, 981-987).  
35 Trabajos recientes muestran un aumento de la expresión del p75<sup>NTR</sup> y de las neurotrofinas, y una apoptosis masiva en las lesiones de aterosclerosis.

Varios estudios sugieren igualmente que el p75<sup>NTR</sup> es un mediador de la inflamación (Rihl M. et al., *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64(11):1542-9 ; Raychaudhuri S.P. et al., *Prog. Brain. Res.* 2004;146: 433-7, Tokuoka S. et al., *Br. J. Pharmacol.* 2001, 134: 1580-1586).

40 P75<sup>NTR</sup> desempeña asimismo una función crítica en la biología tumoral.

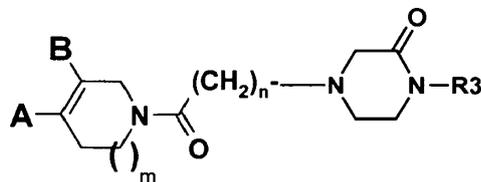
Numerosos compuestos son conocidos por interaccionar con el sistema trkA/NGF/p75<sup>NTR</sup> o por poseer una actividad de tipo NGF (factor de crecimiento neuronal, del inglés nerve growth factor). Así la solicitud de patente WO 00/59893 describe derivados de pirimidinas sustituidas que presentan una actividad de tipo NGF y/o que aumentan la actividad del NGF sobre las células PC12.

45 La solicitud de patente WO03/104225 describe compuestos que presentan una afinidad por los receptores P75<sup>NTR</sup>. Estos compuestos se metabolizan de forma importante y presentan elevados porcentajes de inhibición del gen hERG (del inglés human Ether a go-go Related Gene, gen humano relacionado con el éter a go-go).

50 El gen hERG codifica la proteína K<sub>v</sub>11.1. de un canal iónico de potasio. Esta proteína se conoce debido a su contribución a la actividad eléctrica del corazón. Cuando la capacidad del canal para conducir la corriente eléctrica a través de la membrana celular se inhibe por la acción de medicamentos, puede desembocar en un trastorno potencialmente fatal llamado síndrome QT. Cierta número de medicamentos han inhibido esta proteína, creando un riesgo concomitante de muerte súbita como un efecto secundario indeseable. Esto ha hecho de la inhibición hERG una cuestión central tanto en la regulación de los medicamentos como en su desarrollo (Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M (March 2006). "hERG potassium channels and cardiac arrhythmia". *Nature* 44.0 (7083): 463-9).

La presente invención tiene por objeto de nuevos compuestos que presentan una afinidad por los receptores P75<sup>NTR</sup> y que no presentan los inconvenientes de fuerte metabolización y de fuerte inhibición hERG de los compuestos de la técnica anterior. Presenta por lo tanto una ventaja para el desarrollo de nuevos medicamentos.

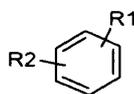
La presente invención tiene como objeto los compuestos que responden a la fórmula (I) :



5

en la que :

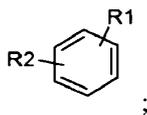
- m representa 0 ó 1;
- - A representa :



10 y B representa un átomo de hidrógeno

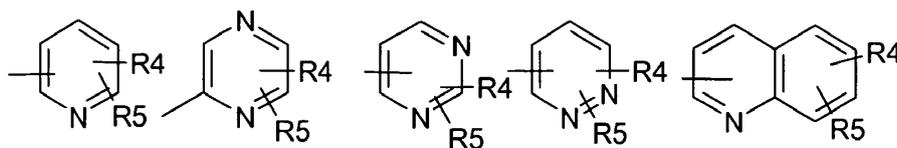
o

A representa un átomo de hidrógeno y B representa :



15 -R1 y R2, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alquilo C1-4, fluoroalquilo C1-4, perfluoroalquilo C1-2, alcoxi C1-4 o un grupo trifluorometoxi;

- n es 1 ó 2;
- R3 representa un grupo de fórmula:



20 donde R 4 y R5, idénticos o diferentes, se sitúan sobre cualquier posición disponible, y representan independientemente un átomo de hidrógeno o de halógeno, un hidroxilo, un grupo alquilo C1-4, fluoroalquilo C1-4, perfluoroalquilo C1-2, alcoxi C1-4, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano, un grupo COOH, COOalquilo, CONH2, CONR6R7 o NHCOR ;

- R, R6 y R7 representan un alquilo C1-C6.

25 Los compuestos de fórmula (I) pueden constar de uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden existir por lo tanto en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en el estado de bases o de sales de adición de ácidos. Tales sales de adición forman parte de la invención.

30 Estas sales pueden prepararse con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo, para la purificación o el aislamiento de los compuestos de fórmula (I) forman parte igualmente de la invención.

En el contexto de la presente invención, se entiende por :

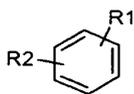
- un átomo de halógeno: un flúor, cloro, bromo o yodo ;
- un grupo alquilo: grupo alifático saturado, lineal o ramificado. Como ejemplos, se puede citar un grupo alquilo C1-4 que puede representar un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tercbutilo ;
- un grupo fluoroalquilo: un grupo alquilo en el cual uno o varios átomos de hidrógeno se han sustituido con un átomo de flúor;
- un grupo perfluoroalquilo: un grupo alquilo en el que todos los átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de flúor;
- un grupo alcoxi : un radical -O-alquilo en el que el grupo alquilo es tal y como se ha definido anteriormente.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, otro grupo de compuestos está constituido por aquellos para los que R4 y R5, idénticos o diferentes, están situados en cualquier posición disponible, y representan independientemente CONH2, CONR6R7 o NHCOR, estando definidos R, R6 y R7 como anteriormente ;

en forma de base o de sales de adición a ácidos;

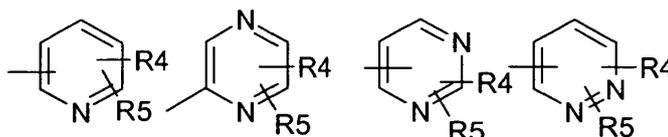
Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, otro grupo de compuestos está constituido por los compuestos de fórmula (I) en la que:

- m representa 1 ;
- - A representa :



y B representa un átomo de hidrógeno;

- R1 y R2, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alquilo C1-4, fluoroalquilo C1-4, perfluoroalquilo C1-2, alcoxi C1-4 o un grupo trifluorometoxi;
- n es 1 ó 2;
- R3 representa un grupo de fórmula:



donde R 4 y R5, idénticos o diferentes, se sitúan sobre cualquier posición disponible, y representan independientemente un átomo de hidrógeno o de halógeno, un hidroxilo, un grupo alquilo C1-4, fluoroalquilo C1-4, perfluoroalquilo C1-2, alcoxi C1-4, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano, un grupo COOH o COOalquilo ;

en forma de base o de sales de adición a ácidos;

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, otro grupo de compuestos está constituido por aquellos para los que R1 es diferente de H, estando definido R2 como anteriormente ;

en forma de base o de sales de adición a ácidos;

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, otro grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los cuales:

R1 está en posición -2-, -3- o -4- del fenilo y representa un átomo de halógeno o más particularmente de cloro, un radical CF3 y R2 representa un hidrógeno o un 3- o 4-halógeno, más particularmente un 3- o 4-Cl ; o bien R1 está en posición 2-, 3- o 4- y representa un átomo de cloro o un radical CF3 y R2 representa un hidrógeno ; o bien R1 está en la posición 3- del fenilo y representa un radical CF3 y R2 está en la posición 4- del fenilo y representa un átomo de cloro; o bien R1 está en la posición 2- del fenilo y representa un átomo de cloro y R2 está en la posición 3- del fenilo y representa un átomo de cloro; y/o

R3 representa un 2-piridinilo o un 2-pirimidinilo, cada uno sustituido con R4 y R5 tal como se definen anteriormente ; y/o

n es = 1 ;

en forma de base o de sales de adición a ácidos;

Entre los compuestos de este último grupo, se pueden citar los compuestos de fórmula (I) para los cuales:

R1 representa 3-CF<sub>3</sub> ;

5 R2 representa 4-Cloro ;

R3 representa un resto 2-piridilo sustituido en 5 con un CF<sub>3</sub> ; y

n es = 1 ;

en forma de base o de sales de adición a ácidos;

10 Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se pueden citar principalmente los compuestos siguientes:

- Compuesto n° 1 : 4-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona ;

- Compuesto n° 2 : 4-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-1-(5-metil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona ;

15 • Compuesto n° 3: 4-{2-[4-(4-cloro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-1-(5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-2-ona ;

- Compuesto n° 4: 4-{2-Oxo-2-[4-(3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etil}-1-piridin-2-il-piperazin-2-ona;

20 • Compuesto n° 5: 4-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-1-piridin-2-il-piperazin-2-ona ;

- Compuesto n° 6: 4-{2-[4-(4-cloro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-1-piridin-2-il-piperazin-2-ona ;

- Compuesto n° 7: 4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona ;

25 • Compuesto n° 8: 4-{2-[4-(4-cloro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-1-(6-cloro-piridin-2-il)-piperazin-2-ona ;

- Compuesto n° 9: 4-{2-[4-(3-cloro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-1-(5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-2-ona ;

- Compuesto n° 10: 4-{2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-1-(5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-2-ona ;

30 • Compuesto n° 11: 4-{2-[4-(3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona ;

- Compuesto n° 12: 4-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-1-piridin-3-il-piperazin-2-ona ;

35 • Compuesto n° 13: 1-(6-cloro-piridin-3-il)-4-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-piperazin-2-ona;

- Compuesto n° 14: 4-{2-Oxo-2-[5-(3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etil}-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;

- Compuesto n° 15: 4-{2-Oxo-2-[4-(3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etil}-1-piridin-2-il-piperazin-2-ona;

40 • Compuesto n° 16: 4-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2,5-dihidro-pirrol -1-il]-2-oxo-etil}-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona ;

- Compuesto n° 17: 4-{2-[4-(3,5bis-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona ;

• Compuesto n° 18: 4-{2-[4-(3-metil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona ;

• Compuesto n° 19: 4-{2-[4-fenil-3,6-dihidro-2H-piridin -1-il]-2-oxo-etil}-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona ;

5 • Compuesto n° 20: 4-{2-Oxo-2-[5-(2,3-dicloro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etil}-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;

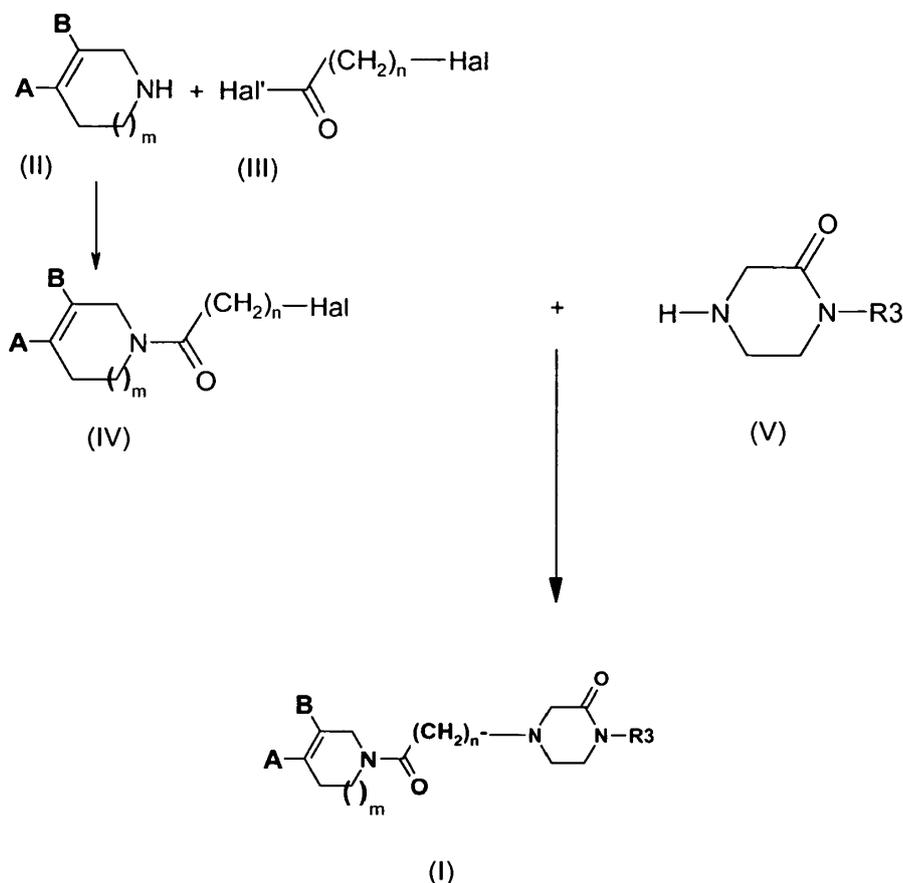
• Compuesto n° 21: 4-{2-Oxo-2-[5-(3-metoxi-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etil}-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;

en forma de base o de sales de adición a ácidos;

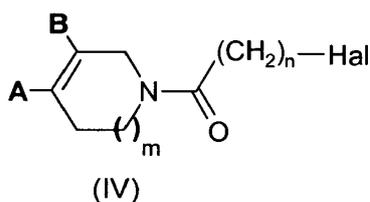
10 En el texto que sigue, se entiende por grupo protector Pg un grupo que permite, por una parte, proteger una función reactiva tal como un hidroxilo o una amina durante una síntesis y, por otra parte, regenerar la función reactiva intacta al final de la síntesis. Ejemplos de grupos protectores así como de métodos de protección y de desprotección se dan en « Protective Groups in Organic Synthesis », Green et al., 2ª Edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York).

Según la invención, se pueden preparar los compuestos de la fórmula (I) según el procedimiento siguiente:

15 **Esquema 1:**

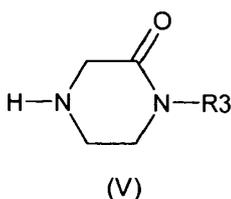


20 Los compuestos de fórmula (I) en la que A, B, m, n, R3 son tal como se definen anteriormente pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (IV) tal como se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula (V) tal como se ha definido anteriormente según los métodos conocidos por el experto en la materia tal como se describen en WO03/104225. Más particularmente, el procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula general (I) comprenden la reacción de un compuesto de fórmula (IV) :



en la que A, B, m y n se definen como en la fórmula general (I) y Hal representa un átomo de halógeno, por ejemplo cloro,

y un compuesto de fórmula general (V) :



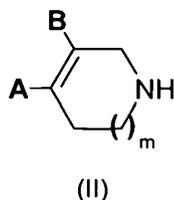
5 en la que R3 se define como en la fórmula general (I) en presencia de una base, en un disolvente tal como se describe en WO 03/104225. Así, como base, se pueden citar las bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropilamina, diisopropil-etilamina (DPEA), o N-metil-morfolina o los carbonatos o bicarbonatos de metal alcalino tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio o bicarbonato de sodio y en ausencia o en presencia de un  
10 ioduro de metal alcalino tal como ioduro de potasio o ioduro de sodio. La reacción se efectúa favorablemente en un disolvente tal como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida (DMF), N-metil-pirrolidona (NMP), tolueno o propan-2-ol, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente. Por temperatura ambiente se entiende una temperatura comprendida entre 5 y 25°C. A modo de ejemplo, la reacción se puede efectuar en presencia de bicarbonato de sodio, de yoduro de sodio en un disolvente tal como DMF. La  
15 reacción se conduce preferentemente en un reactor de microondas.

En los productos de fórmula general (I) así obtenidos, R, R1, R2, R4, R5, R6, y R7 pueden modificarse por los tratamientos utilizados comúnmente por el experto en la materia, como por ejemplo por hidrólisis de un grupo éster para dar un grupo carboxílico.

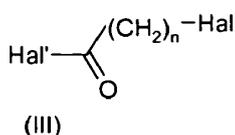
20 Las sales de adición a un ácido de los compuestos de fórmula general (I) pueden obtenerse por adición del ácido apropiado al compuesto de fórmula (I) en forma de base libre.

Los compuestos de fórmula (IV), en la que R1 y R2 son tal como se definen para los compuestos de fórmula (I), pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) según los métodos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo en presencia de una base en un disolvente tal como se describe en WO03/104225.

25 Más particularmente, los compuestos de fórmula (IV) pueden obtenerse por reacción de un compuesto correspondiente de fórmula (II) :



en la que A, B y m se definen como en la fórmula general (I); opcionalmente en forma de sal de adición de un ácido, y de un compuesto de fórmula (III) :

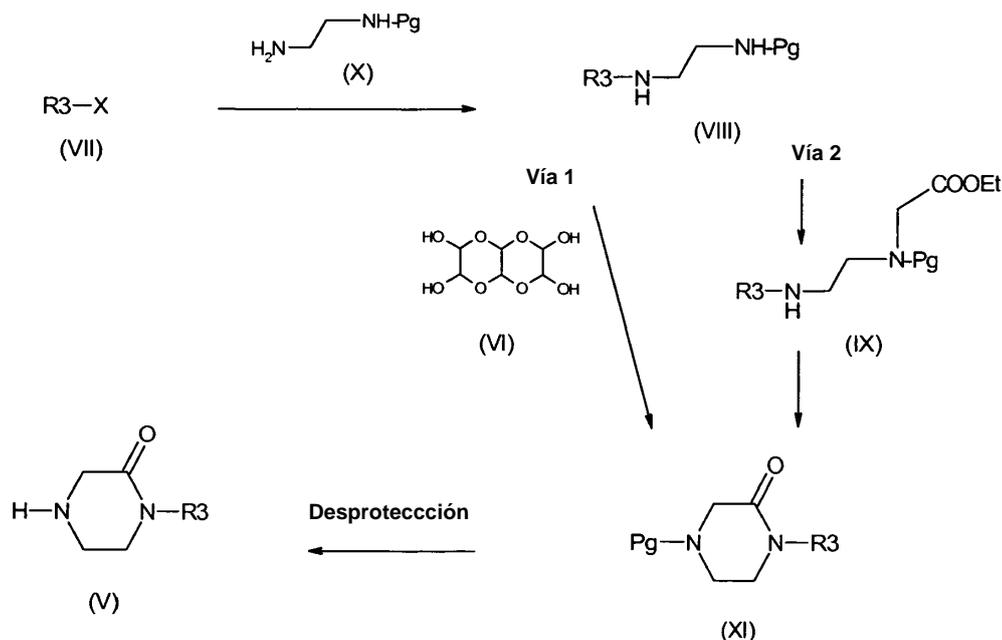


30 en la que n y Hal son tal como se definen en la fórmula (IV) y Hal' representa un átomo de halógeno, idéntico o diferente. Preferentemente, Hal' representa un átomo de cloro.

5 Esta reacción se efectúa generalmente en presencia de una base tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o N-metilmorfolina, en un disolvente tal como diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, dioxano o una mezcla de estos disolventes y a una temperatura comprendida entre 0 °C y la temperatura ambiente. Los compuestos de fórmula (II) y (III) están generalmente comercialmente disponibles o pueden prepararse según los métodos conocidos por el experto en la materia.

Los compuestos de fórmula (V), en la que R3 es tal como se define en la fórmula (I), se preparan según los métodos conocidos por el experto en la materia. Pueden prepararse, por ejemplo, según el siguiente procedimiento :

**Esquema 2 :**



10 Más particularmente, el compuesto de fórmula (V) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XI) correspondiente, en el que R3 es tal como se define en la fórmula (I) y Pg representa un grupo protector del átomo de nitrógeno, tal como bencilo. Esta reacción se puede efectuar por aplicación o adaptación de cualquier método conocido por el experto en la materia ; generalmente, esta reacción se efectúa en medio ácido, en presencia de un catalizador, tal como Pd/C.

15 El compuesto de fórmula (XI) puede obtenerse a partir de un compuesto de fórmula (VIII) en la que R3 es tal como se define en la fórmula (I) y Pg representa un grupo protector, en presencia de un compuesto de fórmula (VI). Generalmente, esta reacción se efectúa a temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción que puede comprender agua.

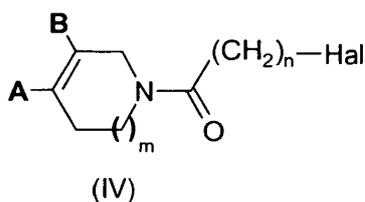
20 De forma alternativa, el compuesto de fórmula (XI) puede obtenerse a partir de un compuesto de fórmula (IX) por reacción con hidruros alcalinos en disolventes inertes tales como tolueno, dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo a temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

25 El compuesto de fórmula (IX) puede obtenerse a partir de un compuesto de fórmula (VIII) por reacción con bromo o cloro acetato de etilo en disolventes tales como butanol o acetona en presencia de una base tal como carbonato de potasio a temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

30 El compuesto de fórmula (VIII) puede obtenerse a partir de un compuesto de fórmula (VII) en la que R3 es tal como se define en la fórmula (I) y X representa un átomo de halógeno, tal como cloro, en presencia de un compuesto de fórmula (X) en la que Pg representa un grupo protector tal como se define en la fórmula (VIII). Generalmente, esta reacción se conduce a temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

Opcionalmente, el procedimiento según la invención comprende la etapa posterior que consiste en aislar el producto deseado obtenido.

La invención, según otro de sus aspectos, tiene igualmente por objeto los compuestos de la fórmula (IV).



en la que A, B, m y n se definen como en la fórmula general (I) y Hal representa un átomo de halógeno, por ejemplo cloro ; en forma de base o de sales de adición a ácidos;

Estos compuestos son útiles como intermedios de síntesis de los compuestos de fórmula (I).

- 5 En los esquemas 1 y 2, los compuestos de partida y los reactivos, cuando no se describe su modo de preparación, se encuentran disponibles en el mercado o descritos en la bibliografía, o bien se pueden preparar según los métodos que se describen en la misma, o que son conocidos por el experto en la técnica.

10 Los ejemplos siguientes describen la preparación de algunos compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitativos y no hacen más que ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos de los ejemplos se refieren a los que se dan en la tabla siguiente, que ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

La HPLC se ha efectuado por medio de un sistema ThermoElectron LCQ Deca XP Max equipado con un detector de espectrometría de masas de trampa de iones así como un detector de barra de diodos.

15 Las condiciones de análisis por cromatografía líquida acoplada con espectrometría de masas (CL/UV/EM) son las siguientes:

**- sistema cromatográfico A**

- Eluyente A = H<sub>2</sub>O + 0,01% de TFA.
- Eluyente B = CH<sub>3</sub>CN
- Gradiente de 98% de A a 95% de B en 10 minutos, y luego elución con 95% de B durante 5 minutos.
- 20 • Flujo 0,5 mL/minuto; temperatura 40°C
- Inyección de 2 µl de disolución a 0,1mg/ml en una mezcla CH<sub>3</sub>CN: H<sub>2</sub>O = 9:1

**- sistema cromatográfico B**

- Eluyente A = H<sub>2</sub>O + 0,05% de TFA
- Eluyente B = CH<sub>3</sub>CN + 0,035% TFA
- 25 • Gradiente de 98% de A a 95% de B en 12 minutos, después elución con 95% de B durante 3 minutos.
- Flujo 0,7 mL/minuto; temperatura 40°C
- Inyección de 2 µl de disolución a 0,1mg/ml en una mezcla CH<sub>3</sub>CN: H<sub>2</sub>O = 9:1

**- sistema cromatográfico C**

- Eluyente A = Tampón acetato de amonio 5 mM pH 6,5
- 30 • Eluyente B = CH<sub>3</sub>CN
- Gradiente de 98% de A a 95% de B en 10 minutos, y luego elución con 95% de B durante 5 minutos.
- Flujo 0,5 mL/minuto; temperatura 40°C
- Inyección de 2 µl de disolución a 0,1mg/ml en una mezcla CH<sub>3</sub>CN: H<sub>2</sub>O = 9:1. Los productos se detectan en UV a 220 nm.

35 Las columnas utilizadas son C18 con una granulometría entre 2 y 4 µm, de preferencia 3,5 µm.

Para la parte de espectrometría de masas:

- Modo de ionización: electropulverización positiva (API-ES polaridad +)
- Barrido de 120 a 1.500 uma

Los espectros de resonancia magnética nuclear del protón (RMN  $^1\text{H}$ ) se han registrado en las siguientes condiciones:

- 5 a) a 500 MHz con un aparato Bruker equipado con una consola Avance III ;  
b) a 400 MHz con un aparato Bruker equipado con una consola Avance I.

Los desplazamientos químicos se expresan en ppm con relación a la frecuencia TMS.

Todos los espectros se han registrado a la temperatura de 40°C.

- 10 Las abreviaturas utilizadas para caracterizar las señales son las siguientes: s = singlete, sa = singlete ancho, m = multiplete, ma = multiplete ancho, d = doblete, da = doblete ancho, t = triplete, c = cuadruplete.

\* = no integrable debido a la interferencia con un pico ancho debido al agua.

\*\* = no integrable debido a la interferencia con un pico debido al disolvente de RMN. 2Xm= dos multipletes parcialmente superpuestos.

### Preparación 1

#### 15 **Hidrocloreto de 1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona**

- Se calientan a 135° C durante 6 horas en un matraz 10 g de 2-cloro-5-(trifluorometil)-piridina (compuesto de fórmula (VII)) y 40,5 ml de N-benciletilendiamina (compuesto de fórmula (X)). Se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca y se evapora a vacío; el producto en bruto así obtenido se purifica por cromatografía ultrarrápida. El producto aislado (compuesto de la fórmula (VIII)), 14 g, se solubiliza en 200 ml de una solución 2 N de HCl. Se añaden 30 g de dihidrato de glioxal trimérico (compuesto VI), y se deja agitar a temperatura ambiente durante 72 horas. Se extrae con acetato de etilo. Se seca y se evapora a vacío; el producto en bruto así obtenido se purifica por cromatografía ultrarrápida. El producto aislado (compuesto de fórmula (XI)), 10 g, se solubiliza en 450 ml de etanol, a continuación se añaden 15 ml de una disolución de isopropanol saturada con HCl y 3 g de Pd/C al 10%. Se deja reaccionar con flujo de hidrógeno durante 4 horas a la temperatura de 40 °C. Se filtra y se evapora a vacío y se obtienen 3 g del compuesto del título. (compuesto de fórmula (V)) Pf 205-207°C.
- 20
- 25

### Preparación 2

#### **Hidrocloreto de 1-(5-metil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona**

- Se calientan a 135° C durante 5 horas en un matraz 4,7 g de 2-cloro-5-metil-piridina (compuesto de fórmula (VII)) y 27,5 ml de N-benciletilendiamina (compuesto de fórmula (X)). Se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca y se evapora a vacío; el producto en bruto así obtenido se purifica por cromatografía ultrarrápida. Se aísla un producto de 3,6 g (compuesto de fórmula (VIII)).
- 30

- 1,5 g de este producto se solubilizan en 3 ml de butanol. Se añaden 0,85 g de carbonato de potasio y 1,05 g de bromoacetato de etilo y se calienta a la temperatura de reflujo durante 3 horas. Se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca y se evapora a vacío; el bruto así obtenido (2 g) se purifica por cromatografía ultrarrápida. El producto aislado (compuesto de fórmula (IX)), 1 g se solubiliza a continuación en tolueno, después esta disolución se añade lentamente con flujo de nitrógeno a una suspensión de 0,25 g de hidruro de sodio 60% (NaH) en 25 ml de tolueno. Se calienta a la temperatura de reflujo durante 2 horas. Se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca y se evapora a vacío.
- 35

- Se obtienen 0,6 g de bruto en forma de aceite (compuesto de fórmula (IX)) que se solubilizan en 25 ml de etanol, después se añaden 1,5 ml de una disolución de isopropanol saturada con HCl y 0,3 g de Pd/C al 10%. Se deja reaccionar con flujo de hidrógeno durante 4 horas a la temperatura de 40 °C. Se filtra y se evapora a vacío y se obtienen 0,3 g del compuesto del título. (compuesto de fórmula (V))
- 40

### Preparación 3

#### **2-cloro-1-[4-[3-trifluorometil-4-cloro-fenil]-1-[3,6-dihidro-1(2H)-piridinil]]-1-etanona**

- 45 Se enfría a 0°C hidrocloreto de 4-[3-(trifluorometil)-4-cloro-fenil]-3,6-dihidro-1(2H)-piridina (compuesto de fórmula (II)) (3,94g) y 3,8 ml de trietilamina en 33,5 ml de diclorometano. Se añade gota a gota cloruro de 2-cloroacetilo (compuesto de fórmula (III)) y se deja 1h30 con agitación. Se añade agua y se extrae con diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y se evapora a vacío.

Se obtienen 4,2 g del compuesto en forma sólida amorfa. (compuesto de fórmula (IV)).

**Ejemplo 1:**

**Compuesto n° 1: 4-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona y su hidrocloreuro**

- 5 Se calienta en un reactor de microondas a 180°C durante 30 minutos una mezcla del compuesto de la preparación 3 (0,49 mg), del compuesto de la preparación 1 (0,4 mg), de carbonato de potasio (0,41 g), de ioduro de sodio (0,45g) en 7 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora para dar 700 mg de bruto en forma de aceite. Se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo = 1/1.
- 10 Se prepara el hidrocloreuro por adición de una disolución de ácido clorhídrico en isopropanol. Se obtienen 200 g del compuesto del título.

M+H<sup>+</sup> = m/z 547

- 15  $\delta$  (ppm, dmso-d<sub>6</sub>): 2,55 (bs, \*\*); 2,63 (m, \*\*); 3,43-3,54 (m, 2H); 3,65 (m, \*); 3,75 (m, 1H); 3,96 (s a, 2H); 4,18 (m, 6H); 6,40 (s a, 1H); 7,72 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,74-7,80 (m, 1H), 7,80-7,85 (m, 1H), 8,21 (d, J = 9Hz, 1H); 8,26 (dd, J<sub>1</sub> = 9Hz, J<sub>2</sub> = 2Hz, 1 H); 8,88 (s, 1 H).

**Ejemplo 2 :**

**Compuesto n° 2: 4-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-1-(5-metil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona y su hidrocloreuro**

- 20 Operando como se describe en el Ejemplo 1, pero utilizando el compuesto de la Preparación 2 en lugar del compuesto de la Preparación 1, se obtiene el compuesto del título.

M+H<sup>+</sup> = m/z 493

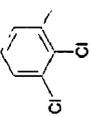
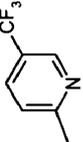
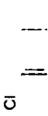
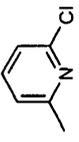
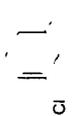
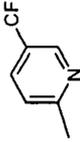
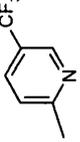
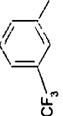
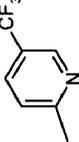
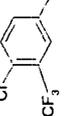
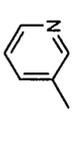
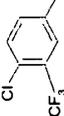
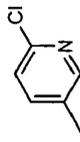
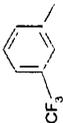
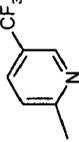
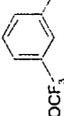
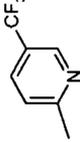
- (Aparato a).  $\delta$  (ppm, dmso-d<sub>6</sub>): 2,32 (s, 3H), 2,56 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 3,10 – 3,60 (m, \*), 3,64 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 4,05 – 4,51 (m, 6H), 6,41 (m, 1H), 7,69 (dd, J= 8,4 y 2,0Hz, 1H), 7,73 (d, 8.5Hz, 1H), 7,75 – 7,81 (m, 2H), 7,83 (bd, J= 9,3Hz, 1H), 8,31 (bd, J= 2Hz, 1H).

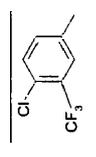
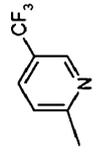
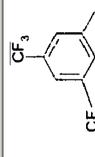
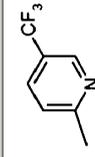
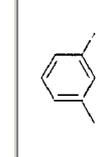
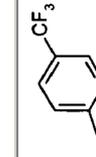
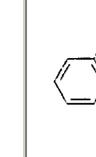
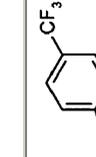
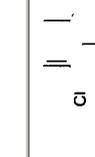
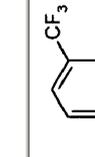
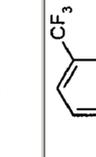
- 25 La tabla siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos ejemplos de compuestos según la invención. En esta tabla:

- en la columna «sal», «-» representa un compuesto en forma de base libre, mientras que « HCl » representa un compuesto en forma de hidrocloreuro.

Tabla

N	A	B	m	R3	n	Sal	PF	LCMS	
1		H	1		1	HCl	210-211	MH+ 547 r.t.7,6 Método A	
2		H	1		1	HCl	236-239	MH+ 493 r.t.6,5 Método A	
3		H	1		1	-	141-143	MH+ 479 r.t.7,9 Método C	
4		H	1		1	-	104-106	MH+ 445 r.t.5,4 Método A	
5		H	1		1	HCl	160-163	-	
6		H	1		1	-	112-115	MH+ 411 r.t.5,4 Método A	

7		H	1		1	-	145-146	MH+ 513 r.t.6,9 Método A
8		H	1		1	HCl	180-181	MH+ 445 r.t.7,2 Método A
9		H	1		1	HCl	147-151	MH+ 479 r.t.7,3 Método A
10		H	1		1	-	150-152	MH+ 513 r.t.7,9 Método C
11		H	1		1	Oxalato	161-163	MH+ 513 r.t.6,8 Método A
12		H	1		1	-	-	M+ = 479 r.t. 5,7 Método A
13		H	1		1	fumarato	-	M+ = 513 r.t. 6,5 Método A
14	H		1		1	Oxalato	172-173	M+ = 513 r.t. 6,9 Método B
15		H	1		1	Oxalato	165-166	M+ = 529 r.t. 7, 1 Método A

<b>16</b>		H	0		1	-	210-211	M+ = 533 r.t. 7,0 Método A
<b>17</b>		H	1		1	Oxalato	160-161	M+ = 581 r.t. 8,1 Método C
<b>18</b>		H	1		1	-	130-131	M+ = 459 r.t. 7.2 Método C
<b>19</b>		H	1		1	-	140-142	M+ = 445 r.t. 6,0 Método A
<b>20</b>	H		1		1	Oxalato	177-178	M+ = 513 r.t. 6,6 Método A
<b>21</b>	H		1		1	Oxalato	194-195	M+ = 475 r.t. 5,9 Método A

Los compuestos según la invención son objeto de estudios bioquímicos.

Cultivo celular:

5 La cepa SH-SY-5Y (neuroblastoma humano) se cultiva clásicamente en un medio de cultivo DMEM (del inglés Dulbecco's Modified Eagle's Medium, Medio Eagle Modificado por Dulbecco) (Gibco BRL, Francia) que contiene SVF (5%) (suero de vaca fetal) (Boehringer Mannheim, Alemania), piruvato de sodio (1 mM) y glutamina (4 mM) en frascos de cultivo recubiertos de colágeno (Becton Dickinson, Francia).

10 La cepa madre SK-N-BE (neuroblastoma humano) y el clon Bep 75, que expresan de manera estable la forma entera del receptor p75<sup>NTR</sup> humano (SK-N-BE Bep 75) se cultivan clásicamente en un medio de cultivo RPMI que contiene SVF (5%), piruvato de sodio (1 mM) y glutamina (4 mM). Para las células SK-N-BE Bep 75, se añade higromicina (200 µl/20ml de medio) como agente de selección.

Estudio de la unión del <sup>125</sup>I NGF al receptor P75<sup>NTR</sup>

15 El estudio de la unión del NGF (el factor de crecimiento neuronal radiomarcado con yodo-125Amersham – 2000 Ci/mmol) se realiza sobre una suspensión celular de la cepa SK-N-BE Bep 75 de acuerdo con el método descrito por Weskamp (Neuron, 1991,6, , 649-663). La unión no específica se determina por la medida de la unión total después de una hora de pre-incubación con las células a 37°C en presencia de NGF no-radiomarcado (1 µM). La unión específica se calcula por la diferencia entre la medida de la unión total y la medida de la unión no-específica. Los experimentos de competición se realizan utilizando una concentración de NGF-yodado (<sup>125</sup>I NGF) de 0,3 nM. Las concentraciones inhibitoras del 50% (CI<sub>50</sub>) de la fijación de <sup>125</sup>I NGF al receptor p75<sup>NTR</sup> de los compuestos según la invención son débiles y varían de 10<sup>-6</sup> a 10<sup>-11</sup> M.

20 Los compuestos de la fórmula (I) presentan una actividad en este ensayo con valores de CI<sub>50</sub> que varían de 10<sup>-6</sup> a 10<sup>-11</sup> M.

Por ejemplo, los compuestos de los ejemplos n° 3 y 1 han mostrado respectivamente una CI<sub>50</sub> de 0,1 nM y 5,2 nM.

Estudio de la dimerización del receptor p75<sup>NTR</sup> independientemente de su ligando

25 El estudio de la dimerización del receptor p75<sup>NTR</sup> se realiza sobre una suspensión celular de la cepa SK-N-BE Bep 75. Las células (2,5 10<sup>4</sup> células/pocillo) se disponen en pocillos (placa de 96 pocillos) durante 24 h, después de preincuban durante 1h a 37°C en presencia o no de los compuestos según la invención. Se añade a continuación el sobrenadante, procedente del cultivo de células humanas de origen renal HEK293 que se expresan, después de 48 h de transfección, y que secretan una forma soluble del receptor p75<sup>NTR</sup> (parte extracelular del receptor) acoplado a una fosfatasa alcalina, hasta la concentración final de 10 nM. La cuantificación de la unión específica del receptor soluble p75<sup>NTR</sup> al receptor presente en las células SK-N-BE Bep 75 se determina por la medida de la actividad enzimática de la fosfatasa alcalina después de incubación de las células durante 1 hora a 37 °C en presencia del sobrenadante. Después de la filtración y la transferencia de los filtros a placas de 24 pocillos, la actividad de la fosfatasa alcalina se determina por adición de sustrato quimioluminiscente CDP-Star (listo para usar, Roche). Las concentraciones inhibitoras del 50 % (CI<sub>50</sub>) de la dimerización del receptor p75<sup>NTR</sup> de los compuestos según la invención son bajas y varían de 10<sup>-6</sup> a 10<sup>-11</sup> M.

35 Por ejemplo, los compuestos de los ejemplos n°1, 2 y 3 han mostrado, respectivamente, CI<sub>50</sub> de 1,34 nM , 3,88 nM y 0,11 nM.

### Medida de la apoptosis

40 Las células (cepas de neuroblastomas humanos SH-SY-5Y y SK-N-BE Bep 75) se colocan en placas de Petri de 35 mm de diámetro (Biocoat colágeno I, (10<sup>5</sup> células/pocillo) en un medio de cultivo apropiado que contiene 5% de SVF durante 24 h. El medio de cultivo se elimina a continuación, las células se lavan con PBS (del inglés Dulbecco's Phosphate buffered saline, disolución salina fosfatada de Dulbecco), después se añaden bien medio reciente que contiene 5% de SVF, o bien medio que contiene NGF (a la concentración de 10 ng/ml), o bien péptido beta-amiloide (Aβ1-40) (a la concentración de 10 µM), esto en presencia o no de los compuestos según la invención. Los niveles de apoptosis se miden 48 horas después de los tratamientos en el caso de la cepa SH-SY-5Y y 24 horas después en el caso de la cepa SK-N-BE Bep 75 por cuantificación de las histonas citoplásmicas asociadas a los fragmentos de ADN (detección de la muerte celular por ELISA, Boehringer Mannheim, Alemania). Los niveles de apoptosis se expresan en cantidad de oligonucleosomas/10<sup>5</sup> células. Cada valor corresponde a la media de 9 puntos experimentales repartidos en 3 experimentos independientes.

50 Los compuestos de la fórmula (I) presentan una actividad inhibitora de la apoptosis inducida por el NGF con unas CI<sub>50</sub> que varían de 10<sup>-6</sup> a 10<sup>-11</sup> M. Por ejemplo, el compuesto del ejemplo n°1 ha mostrado una CI<sub>50</sub> de 1,61 nM y el compuesto del ejemplo n°5 ha mostrado una CI<sub>50</sub> de 52 nM.

Así la fijación de los compuestos según la invención al receptor p75<sup>NTR</sup> se traduce, por una parte, a nivel bioquímico por la inhibición de la dimerización del receptor inducida por las neurotrofinas, o independientemente del ligando, y por otra parte, a nivel celular por la inhibición del efecto proapoptótico mediado por el receptor p75<sup>NTR</sup>.

5 Así, según uno de los objetos de la presente invención, los compuestos de la fórmula (I) presentan una actividad muy interesante de inhibición de la dimerización del receptor p75<sup>NTR</sup> independientemente de su ligando.

Los compuestos según la invención pueden ser utilizados por tanto para la preparación de medicamentos, en particular de medicamentos destinados a prevenir o tratar cualquier patología en la que el receptor p75<sup>NTR</sup> está implicado.

10 Por lo tanto, según otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal de adición de este último a un ácido farmacéuticamente aceptable.

Según otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto un compuesto de fórmula(I), o una sal de adición de este último a un ácido farmacéuticamente aceptable para la prevención o el tratamiento de las patologías indicadas a continuación.

15 Así, los compuestos según la invención se pueden utilizar, en el hombre o en los animales, en el tratamiento o en la prevención de diferentes afecciones dependientes de p75<sup>NTR</sup> tales como las enfermedades neurodegenerativas centrales y periféricas como la demencia senil, la epilepsia, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la corea de Huntington, el síndrome de Down, las enfermedades por priones, la amnesia, la esquizofrenia, la depresión, el trastorno bipolar; la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis en placas; las afecciones cardiovasculares como los daños cardíacos post-isquémicos, las cardiomiopatías, el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca, la isquemia cardíaca, el infarto cerebral; las neuropatías periféricas (de origen diabético, traumatismo o yatrogénico); los daños del nervio óptico y de la retina (degenerescencia del pigmento retiniano, glaucoma) ; isquemia retiniana ; degeneración macular; los traumatismos de la médula espinal y los traumatismos craneales; la aterosclerosis; las estenosis; trastornos de la cicatrización; la alopecia.

20

25 Los compuestos según la invención pueden ser utilizados igualmente en el tratamiento de cánceres como el de pulmón, de tiroides, de páncreas, de próstata, de intestino delgado y de colon, de mama, en el tratamiento de los tumores, de las metástasis y de las leucemias.

Los compuestos según la invención se pueden utilizar igualmente en el tratamiento de trastornos respiratorios como la inflamación pulmonar, la alergia y el asma, la bronco-neumopatía crónica obstructiva.

30 Los compuestos según la invención también pueden utilizarse en el tratamiento del dolor cutáneo (de la piel, de los tejidos subcutáneos y órganos asociados), somático, visceral (a nivel del sistema circulatorio, respiratorio, gastrointestinal o genitourinario) y neurológicos.

Los compuestos según la invención se pueden utilizar en el tratamiento de los dolores crónicos neuropáticos e inflamatorios y en el tratamiento de las enfermedades auto-inmunes como la poliartritis reumatoide.

35 Los compuestos según la invención se pueden utilizar también en el tratamiento de enfermedades como la espondiloartritis anquilosante, el reumatismo psoriásico, la psoriasis en placas.

Los compuestos según la invención se pueden utilizar igualmente en el tratamiento de las fracturas óseas, en el tratamiento o en la prevención de las enfermedades óseas como la osteoporosis.

40 Así, la presente invención tiene por objeto un compuesto de fórmula (I) según la invención para prevenir o tratar cualquier patología en la que está implicado el receptor p75<sup>NTR</sup> o más particularmente las patologías tales como las indicadas anteriormente.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

45 Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por los expertos en la técnica.

50 En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de la fórmula (I) anterior, o su sal, se puede administrar en forma unitaria de administración, en mezcla con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para la prevención o el tratamiento de los trastornos o las enfermedades anteriores.

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y soluciones o suspensiones orales, las formas de administración

sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, parenteral tales como la transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

- 5 A modo de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención en forma de comprimido puede comprender los componentes siguientes:

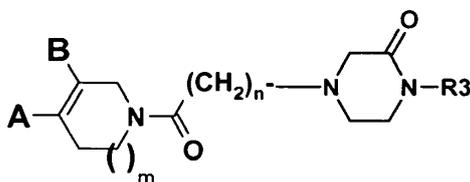
Compuesto según la invención	50,0 mg
Manitol	223,75 mg
Croscarmelosa sódica	6,0 mg
Almidón de maíz	15,0 mg
Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

- 10 La dosis de principio activo administrada al día puede alcanzar de 0,01 a 100 mg/kg, en una o varias tomas, preferentemente de 0,02 a 50 mg/kg. En general, la dosis diaria del compuesto de la invención será la dosis eficaz más baja del compuesto capaz de producir un efecto terapéutico.

Puede haber casos particulares en los que son apropiadas dosis más altas o más bajas; tales dosificaciones no salen del marco de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente es determinada por el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

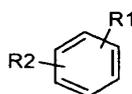
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que :

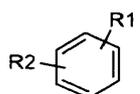
- 5 - m representa 0 o 1 ;  
 - A representa :



y B representa un átomo de hidrógeno

o

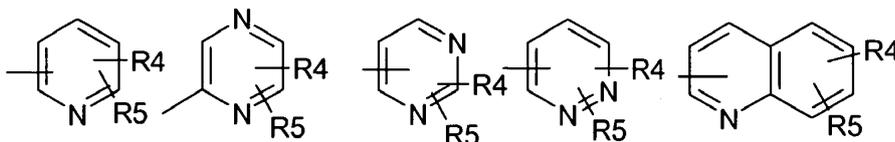
- 10 A representa un átomo de hidrógeno y B representa :



-R1 y R2, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alquilo C1-4, fluoroalquilo C1-4, perfluoroalquilo C1-2, alcoxi C1-4 o un grupo trifluorometoxi;

- n es 1 ó 2;

- 15 - R3 representa un grupo de fórmula:



20 donde R4 y R5, idénticos o diferentes, se sitúan sobre cualquier posición disponible, y representan independientemente un átomo de hidrógeno o de halógeno, un hidroxilo, un grupo alquilo C1-4, fluoroalquilo C1-4, perfluoroalquilo C1-2, alcoxi C1-4, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano, un grupo COOH, COOalquilo, CONH2, CONR6R7 o NHCOR ;

- R, R6 y R7 representan un alquilo C1-C6;

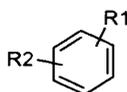
en forma de base o de sales de adición a ácidos;

- 25 **2.** Compuesto según la reivindicación 1 tal que R4 y R5, idénticos o diferentes, están situados en cualquier posición disponible, y representan independientemente CONH2, CONR6R7 o NHCOR ; en forma de base o de sales de adición a ácidos;

**3.** Compuesto según la reivindicación 1 tal como:

- m representa 1 ;

- A representa :

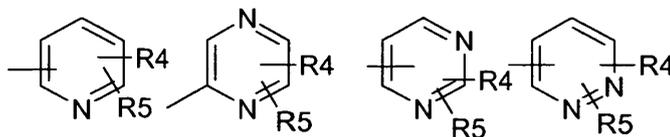


y B representa un átomo de hidrógeno;

-R1 y R2, idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de hidrógeno o de halógeno, un grupo alquilo C1-4, fluoroalquilo C1-4, perfluoroalquilo C1-2, alcoxi C1-4 o un grupo trifluorometoxi;

- n es 1 ó 2;

5 - R3 representa un grupo de fórmula:



donde R 4 y R5, idénticos o diferentes, se sitúan sobre cualquier posición disponible, y representan independientemente un átomo de hidrógeno o de halógeno, un hidroxilo, un grupo alquilo C1-4, fluoroalquilo C1-4, perfluoroalquilo C1-2, alcoxi C1-4, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano, un grupo COOH o COOalquilo ;

10 en forma de base o de sales de adición a ácidos;

4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores tal que R1 es diferente de H ; en forma de base o de sales de adición a ácidos;

15 5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores tal que R1 está en posición -2-, -3- o -4- y representa un átomo de cloro, un radical CF3 y R2 representa un hidrógeno o un 3- o 4-Cl ; en forma de base o de sales de adición a ácidos;

6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores tal que R3 representa un 2-piridinilo o un 2 – pirimidinilo, cada uno sustituido con R4 y R5 tal como se han definido en la reivindicación 1 ; en forma de base o de sales de adición a ácidos;

20 7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, tal que n = 1 ; en forma de base o de sales de adición a ácidos;

8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 7 tal que R1 representa el 3-CF3 ;

R2 representa 4-Cloro ;

R3 representa un resto 2-piridilo sustituido en 5 con un CF3 ; y

n = 1 ;

25 en forma de base o de sales de adición a ácidos;

9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores elegido entre:

Compuesto n° 1 :4-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona ;

30 Compuesto n° 2: 4-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-1-(5-metil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona ;

Compuesto n° 3: 4-{2-[4-(4-cloro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-1-(5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-2-ona ;

Compuesto n° 4: 4-{2-Oxo-2-[4-(3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etil}-1-piridin-2-il-piperazin-2-ona;

35 Compuesto n° 5: 4-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-1-piridin-2-il-piperazin-2-ona ;

Compuesto n° 6: 4-{2-[4-(4-cloro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-1-piridin-2-il-piperazin-2-ona ;

Compuesto n° 7: 4-{2-[4-(2,3-dicloro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona ;

Compuesto n° 8: 4-{2-[4-(4-cloro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-1-(6-cloro-piridin-2-il)-piperazin-2-ona ;

40 Compuesto n° 9: 4-{2-[4-(3-cloro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-1-(5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-2-ona ;

Compuesto n° 10: 4-{2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-1-(5-trifluorometil -piridin-2-il)-piperazin-2-ona ;

Compuesto n° 11: 4-{2-[4-(3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona ;

5 Compuesto n° 12: 4-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-1-piridin-3-il-piperazin-2-ona ;

Compuesto n° 13: 1-(6-cloro-piridin-3-il)-4-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-piperazin-2-ona;

10 Compuesto n° 14: 4-{2-Oxo-2-[5-(3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etil}-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;

Compuesto n° 15: 4-{2-Oxo-2-[4-(3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etil}-1-piridin-2-il-piperazin-2-ona;

Compuesto n° 16: 4-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-2,5-dihidro-pirrol -1-il]-2-oxo-etil}-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona ;

15 Compuesto n° 17: 4-{2-[4-(3,5bis-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona ;

Compuesto n° 18: 4-{2-[4-(3-metil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona ;

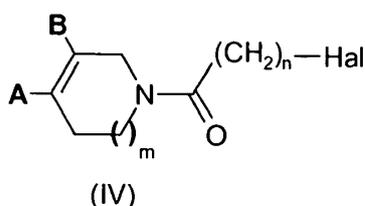
Compuesto n° 19: 4-{2-[4-fenil-3,6-dihidro-2H-piridin -1-il]-2-oxo-etil}-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona ;

20 Compuesto n° 20: 4-{2-Oxo-2-[5-(2,3-dicloro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etil}-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;

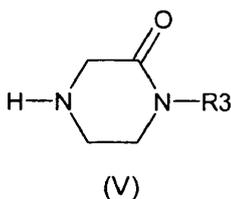
Compuesto n° 21: 4-{2-Oxo-2-[5-(3-metoxi-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etil}-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;

en forma de base o de sales de adición a ácidos;

25 **10.** Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que A, B, m, n, R3 son tal como se han definido anteriormente que comprende la etapa de reacción de un compuesto de fórmula (IV)



en la que A, B, m, n se definen como en la fórmula general (I) y Hal representa un átomo de halógeno, y un compuesto de fórmula general (V) :

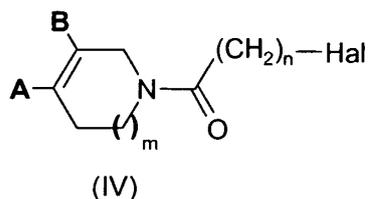


30

en la que R3 se define como en la fórmula general (I), en presencia de una base.

35

## 11. Compuesto de fórmula (IV)



en la que A, B, m y n se definen según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y Hal representa un átomo de halógeno ;

- 5 con excepción de 2-cloro-1-[4-(2-metoxifenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etanona y 2-cloro-1-[4-(4-bromofenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etanona; en forma de base o de sales de adición a ácidos;

12. Medicamento, **caracterizado por que** comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal de adición de este compuesto a un ácido farmacéuticamente aceptable.

- 10 13. Composición farmacéutica, **caracterizada por que** comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 15 14. Compuesto de fórmula general (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento destinado a la prevención o el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas centrales y periféricas, la demencia senil, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, síndrome de Down, enfermedades por priones, amnesia, esquizofrenia, la depresión, trastorno bipolar, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, afecciones cardiovasculares, daños cardíacos post-isquémicos, cardiomiopatías, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, isquemia cardíaca, infarto cerebral ; neuropatías periféricas, daños del nervio óptico y la retina, degenerescencia del pigmento retiniano, isquemia retinal, degenerescencia macular, traumatismos del a médula espinal, traumatismos craneales, aterosclerosis, estenosis, trastornos de la cicatrización, alopecia, cánceres, tumores, metástasis, leucemias. trastornos respiratorios, inflamación pulmonar, alergia, asma, bronco-neumopatía crónica obstructiva, dolor cutáneo, somático, visceral y neurológico, dolores crónicos neuropáticos e inflamatorios, enfermedades auto-inmunes, poliartritis reumatoide, espondiloartritis anquilosante, reumatismo psoriásico, psoriasis en placas, fracturas óseas, enfermedades óseas, osteoporosis.

- 25 15. Compuesto según la reivindicación 14, que tiene la capacidad de inhibir la dimerización del receptor p75<sup>NTR</sup> independientemente de su ligando.