

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 685**

51 Int. Cl.:  
**C07D 471/08** (2006.01)  
**C07D 487/08** (2006.01)  
**A61K 31/529** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09761939 .9**  
96 Fecha de presentación: **12.06.2009**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2297148**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.03.2011**

54 Título: **Nuevos derivados de (piperazinil con enlaces puente)-1-alcanona y su utilización como inhibidores de p75**

30 Prioridad:  
**13.06.2008 FR 0803299**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**30.04.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**30.04.2012**

73 Titular/es:  
**SANOFI**  
**54 rue La Boétie**  
**75008 Paris, FR**

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

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

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).

ES 2 379 685 T3

## DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de ((piperazinil con enlaces puente)-1-alcanona y su utilización como inhibidores de p75

La presente invención tiene por objeto derivados de ((fenil)-3,6-dihidropiridin-1-il)-(piperazinil con enlaces puente)-1-alcanona y ((fenil)-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-(piperazinil con enlaces puente)-1-alcanona, su preparación y su aplicación en terapéutica.

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.

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 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 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 postisquémica (P. P. Roux et al., *J. Neurosci.*, 1999, 19, 68876896).

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).

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). 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).

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

Numerosos compuestos son conocidos por interactuar 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.

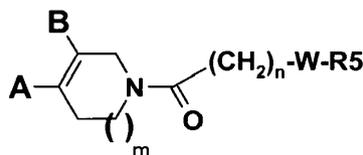
La solicitud de patente WO03/104225 describe compuestos que presentan una afinidad por los receptores P75<sup>NTR</sup>. Estos compuestos se metabolizan de forma importante y presentan elevados porcentajes de inhibición del gen hERG (del inglés human Ether a go-go Related Gene, gen humano relacionado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

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 (Marzo 2006). "hERG potassium channels and cardiac arrhythmia". Nature 440 (7083): 463-9).

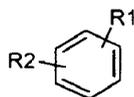
La presente invención tiene por objeto de nuevos compuestos que presentan una afinidad por los receptores P75<sup>NTR</sup> y que no presentan los inconvenientes de fuerte metabolización y de fuerte inhibición hERG de los compuestos de la técnica anterior. Presenta por lo tanto una ventaja para el desarrollo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

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

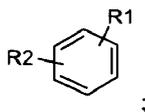


en la que :

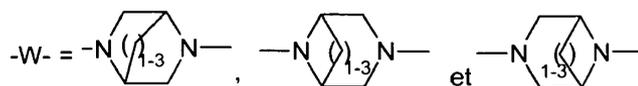
- m representa 0 ó 1;
- - A representa :



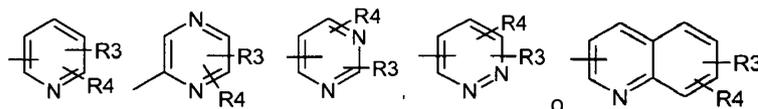
y B representa un átomo de hidrógeno o A representa un átomo de hidrógeno y B representa :



- W- es un heterociclo nitrogenado elegido entre:



- 1-3 representa 1, 2 o 3 ;
- n representa 1 ó 2 ;
- R1 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C1-C4), un radical trifluorometilo, un grupo alcoxi(C1-C4) o un radical trifluorometoxi ;
- R2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C1-C4), un radical trifluorometilo, un grupo alcoxi(C1-C4), un radical trifluorometoxi un grupo COOR o un grupo CONH2 ;
- R5 representa un grupo de fórmula:



en los que R3 y R4 situados sobre cualquiera de las posiciones disponibles, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C1-C4), alcoxi(C1-C4), un radical trifluorometilo, trifluorometoxi, un ciano, un grupo COOH, alquiloCOO, CONH2, CONR6R7 o NHCOR ;

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

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.

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.

5

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

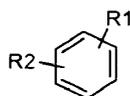
- un átomo de halógeno: un flúor, cloro, bromo o yodo ;
- un grupo alquilo: grupo alifático saturado, lineal o ramificado. Como ejemplos, se puede citar un grupo alquilo C1-4 que puede representar un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tercbutilo ;
- un grupo fluoroalquilo: un grupo 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 con un átomo de flúor, por ejemplo trifluoroalquilo ;
- un grupo alcoxi : un radical -O-alquilo en el que el grupo alquilo es tal y como se ha definido anteriormente.

10

15

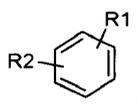
Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, otro grupo de compuestos está constituido por los compuestos de fórmula (I) en la que:

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

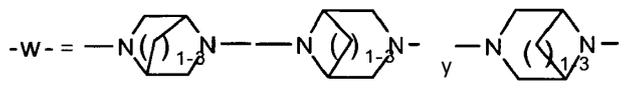


20

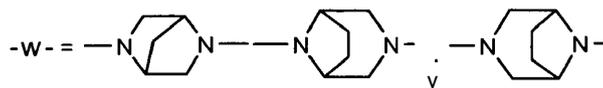
y B representa un átomo de hidrógeno o A representa un átomo de hidrógeno y B representa :



- W es un grupo de fórmula :

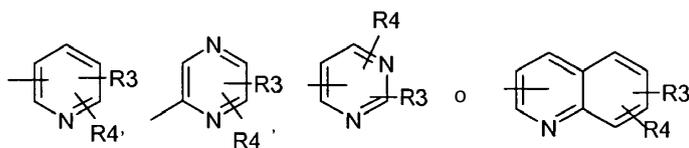


o bien

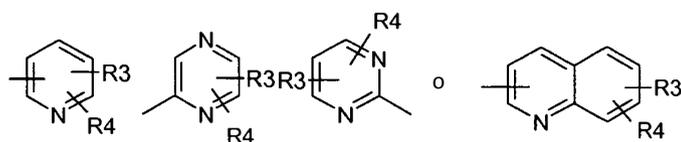


25

- n = 1 ó 2; o bien n = 1 ;
- R1 es un átomo de halógeno o un radical trifluorometilo ;
- R2 es un átomo de hidrógeno, un radical trifluorometilo, un grupo COOR o un grupo CONH2;
- R5 representa un grupo de fórmula:



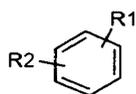
- R3 o R4 representan independientemente, un átomo de hidrógeno, un halógeno, un radical trifluorometilo, CONH2, COOH o NHCOCH3; o bien



- 5
- R3 representan un átomo de hidrógeno, un halógeno, un radical trifluorometilo, CONH2, COOH o NHCOCH3 y R4 un átomo de hidrógeno; en forma de base o de sal de adición a un ácido.

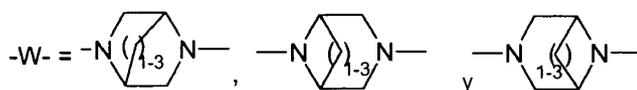
Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, otro grupo de compuestos está constituido por los compuestos de fórmula (I) en la que:

- m representa 1 ;
- 10
- A representa :

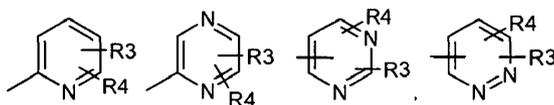


y B representa un átomo de hidrógeno;

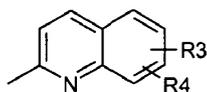
- W- es un heterociclo nitrogenado elegido entre:



- 15
- 1-3 representa 1, 2 o 3 ;
  - n representa 1 ó 2 ;
  - R1 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C1-C4), un radical trifluorometilo, un grupo alcoxi(C1-C4) o un radical trifluorometoxi ;
- 20
- R2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C1-C4), un radical trifluorometilo, un grupo alcoxi(C1-C4) o un radical trifluorometoxi ;
  - R5 representa un grupo de fórmula:



o

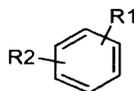


- 25
- en los que R3 y R4 situados sobre una cualquiera de las posiciones disponibles, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C1-C4), alcoxi(C1-C4), un radical trifluorometilo, trifluorometoxi, un ciano, un grupo COOH o COOalquilo en forma de base o de sal de adición a un ácido.

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:

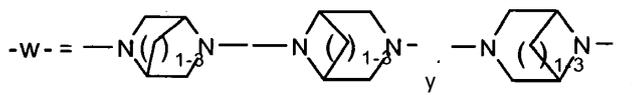
- m representa 1 ;
- - A representa :

5

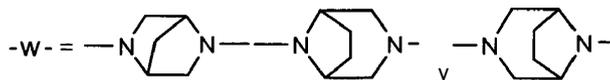


y B representa un átomo de hidrógeno;

- W es un grupo de fórmula :



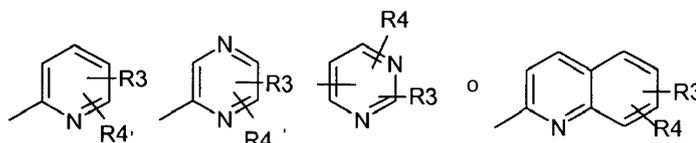
o bien



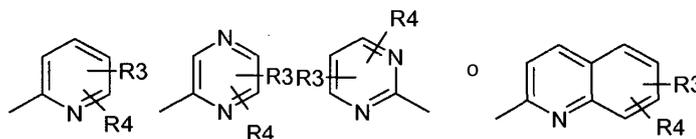
10

- n = 1 ó 2; o bien n = 1 ;
- R1 es un átomo de halógeno o un radical trifluorometilo ;
- R2 es un átomo de hidrógeno o un radical trifluorometilo ;
- R5 representa un grupo de fórmula:

15



- R3 o R4 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un halógeno o un radical trifluorometilo; o bien



20

- R3 representa un átomo de hidrógeno, un halógeno o un radical trifluorometilo y R4 un átomo de hidrógeno; en forma de base o de sal de adición a un ácido.

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

25

- Compuesto n° 1: 1-[4-(3-Trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[8-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona ;
- Compuesto n° 2: 1-[4-(4-cloro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-(8-pirimidin-2-il-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-etanona ;
- Compuesto n° 3: 2-(3-pirazin-2-il-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-1-[4-(3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etanona ;

- Compuesto n° 4: 2-(8-Pirimidin-2-il-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-1-[4-(3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etanona ;
- Compuesto n° 5: 1-[4-(3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[3-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona ;
- 5 • Compuesto n° 6: 2-(8-piridin-2-il-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-1-[4-(3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etanona;
- Compuesto n° 7: 1-[4-(4-cloro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[8-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona ;
- 10 • Compuesto n° 8: 1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[8-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona ;
- Compuesto n° 9: 2-(8-Quinolin-2-il-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-1-[4-(3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etanona;
- Compuesto n° 10: 1-[4-(4-cloro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[3-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona ;
- 15 • Compuesto n° 11: 1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona ;
- Compuesto n° 12: 2-[8-(5-Bromo-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etanona;
- 20 • Compuesto n° 13: 1-[4-(3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[5-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-etanona ;
- Compuesto n° 14: 1-[4-(4-cloro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[5-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-etanona ;
- Compuesto n° 15: 1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[5-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-etanona ;
- 25 • Compuesto n° 16: 1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-(5-piridin-2-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-etanona;
- Compuesto n° 17: 1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[5-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-etanona;
- 30 • Compuesto n° 18: 1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[9-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-3,9-diaza-biciclo[3.3.1]non-3-il]-etanona;
- Compuesto n° 19: 2-[8-(5-Fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-[4-(4-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etanona ;
- Compuesto n° 20: 1-[4-(3-cloro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona ;
- 35 • Compuesto n° 21: 2-[8-(5-Fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-[4-(3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etanona;
- Compuesto n° 22: 1-[4-(4-cloro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona ;
- 40 • Compuesto n° 23: 1-[4-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona;
- Compuesto n° 24: 2-[8-(5-Fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-(4-m-tolil-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-etanona;
- Compuesto n° 25: 1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[8-(pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona ;

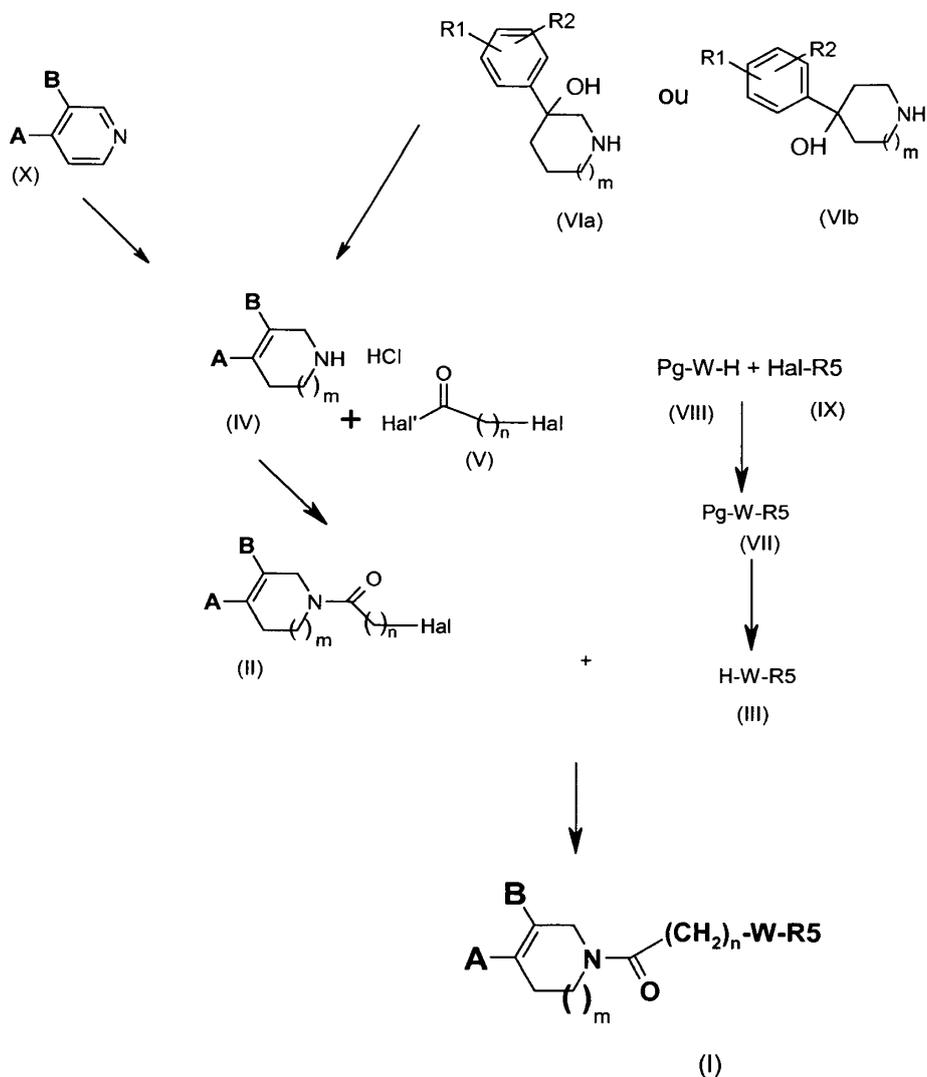
- Compuesto n° 26: 1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[3-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona ;
- Compuesto n° 27: 1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-(8-piridin-3-il-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-etanona;
- 5 • Compuesto n° 28: Éster metílico del ácido 6-(3-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-nicotínico ;
- Compuesto n° 29: Ácido 6-(3-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-nicotínico ;
- 10 • Compuesto n° 30: 1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[8-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona ;
- Compuesto n° 31: 2-[8-(5-cloro-piridin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etanona ;
- Compuesto n° 32: 1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-(8-quinolin-2-il-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-etanona ;
- 15 • Compuesto n° 33: 1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[8-(5-fluoro-piridin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona ;
- Compuesto n° 34: 2-[8-(6-cloro-piridin-3-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etanona ;
- 20 • Compuesto n° 35: 1-[4-(3-Trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[8-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona ;
- Compuesto n° 36: Éster etílico del ácido 6-(3-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-nicotínico ;
- Compuesto n° 37: 2-(8-pirazin-2-il-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-1-[4-(3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etanona ;
- 25 • Compuesto n° 38: 2-(8-pirimidin-4-il-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-1-[4-(3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etanona ;
- Compuesto n° 39: 1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-(8-pirazin-2-il-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-etanona ;
- 30 • Compuesto n° 40: 2-(8-pirazin-2-il-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-1-(4-m-tolil-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-etanona ;
- Compuesto n° 41: Éster metílico del ácido 2-(3-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-pirimidin-5-carboxílico ;
- Compuesto n° 42: Ácido 2-(3-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-pirimidin-5-carboxílico ;
- 35 • Compuesto n° 43: 1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-3-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-propan-1-ona ;
- Compuesto n° 44: 1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[5-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.2]oct-2-il]-etanona ;
- 40 • Compuesto n° 45: 2-[8-(5-Fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-[4-(3-metoxi-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etanona ;
- Compuesto n° 46: 1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[5-(6-trifluorometil-piridazin-3-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-etanona ;
- Compuesto n° 47: 2-[8-(5-Fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-[3-(3-trifluorometil-4-cloro-fenil)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-etanona;

- Compuesto n° 48: 6-(3-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-nicotinamida ;
- Compuesto n° 49: 2-[8-(5-Fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-[4-(2,3-dicloro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etanona;
- 5 • Compuesto n° 50: 1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[8-(6-fluoro-piridin-3-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona ;
- Compuesto n° 51: 2-[8-(5-Fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-[5-(3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etanona ;
- 10 • Compuesto n° 52: 2-[8-(5-Fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-[3-(3-trifluorometil-fenil)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-etanona ;
- Compuesto n° 53: Éster metílico del ácido 3-(1-{2-[8-(5-Fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-acetil}-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-il)-benzoico ;
- Compuesto n° 54: 2-[8-(5-Fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-[5-(2-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etanona ;
- 15 • Compuesto n° 55: 1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-(8-pirimidin-5-il-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-etanona.
- Compuesto n° 56: 2-[8-(5-Fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-[4-(3-trifluorometoxi-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etanona ;
- 20 • Compuesto n° 57: 1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[5-(6-trifluorometil-piridazin-3-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.2]oct-2-il]-etanona ;
- Compuesto n° 58: N-[6-(3-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-piridin-3-il]-acetamida ;
- Compuesto n° 59: 2-(8-Quinolin-3-il-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-1-[4-(3-trifluorometil-14-cloro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etanona;
- 25 en forma de base o de sal de adición a un ácido.

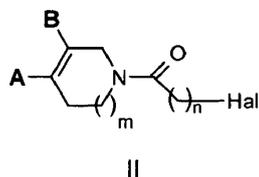
En el texto que sigue, se entiende por "grupo protector Pg" un grupo que permite, por una parte, proteger una función reactiva tal como un hidroxilo o una amina durante una síntesis y, por otra parte, regenerar la función reactiva intacta al final de la síntesis. Se dan ejemplos de grupos protectores así como de métodos de protección y de desprotección 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:

**Esquema 1**



Más precisamente, el procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula general (I) en la que A, B, m, n, W, R5 son tal como se definen anteriormente comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II) :



- 5 en la que A, B, m, 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 (III) :



- 10 en la que W y R5 se definen como en la fórmula general (I), 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 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 yoduro de metal alcalino tal como yoduro de potasio o yoduro de sodio. La reacción se efectúa en un disolvente tal como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida (DMF), N-metil-pirrolidona, tolueno o propan-2-ol y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente. Por temperatura ambiente se entiende una
- 15

temperatura comprendida entre 5 y 25°C. Como ejemplo, la reacción se puede efectuar en presencia de bicarbonato de sodio, de yoduro de sodio en un disolvente tal como DMF.

5 En los productos de fórmula general (I) así obtenidos, R, R1, R2, R3, R4, 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.

Generalmente, las sales de adición a un ácido de los compuestos de fórmula general (I) pueden obtenerse por adición del ácido apropiado, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido oxálico.

Los compuestos de fórmula (III), opcionalmente en forma de sales pueden prepararse a partir de los compuestos correspondientes de fórmula (VII) :

10 Pg-W-R5 (VII)

en la que W y R5 son tal como se definen en la fórmula (I) y Pg representa un grupo protector de un átomo de nitrógeno de W. Preferentemente, Pg es un grupo bencilo y la desprotección se efectúa según métodos clásicos, bien conocidos por el experto en la materia, por ejemplo por hidrogenación catalítica sobre Pd/C o por tratamiento con cloroformatos, después hidrólisis en medio ácido.

15 Los compuestos de fórmula (VII) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (VIII) :

Pg-W-H (VIII)

y (IX) :

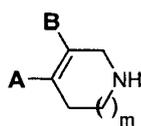
Hal-R5 (IX)

20 en las que Pg, W, R5 se definen como anteriormente y Hal representa un átomo de halógeno, de preferencia cloro. Esta reacción se efectúa generalmente en las mismas condiciones que la reacción de preparación de los compuestos de la fórmula (I) a partir de los compuestos de la fórmula (II) y (III).

25 Alternativamente, los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse por el método de acoplamiento de Buchwald en presencia de un catalizador de Paladio y de una fosfina oportunamente elegidos, utilizando como disolvente disolventes inertes tales como tolueno o xileno, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 110°C.

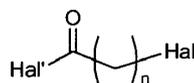
Ejemplos de tales reacciones se describen en la parte experimental.

Los compuestos de fórmula (IV) pueden obtenerse por reacción de un compuesto correspondiente de fórmula (IV):



(IV)

30 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 (V):

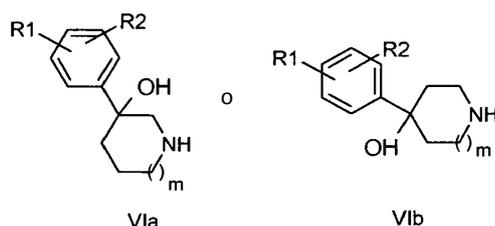


(V)

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

35 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, tetrahydrofurano, dioxano o una mezcla de estos disolventes y a una temperatura comprendida entre 0 °C y la temperatura ambiente. Los compuestos de la fórmula (V) generalmente están comercialmente disponibles.

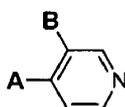
Los compuestos de fórmula (IV) opcionalmente en forma de sal de adición a un ácido, pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula (VI) (a) o (b):



en las que R1, R2 y m son tal como se han definido anteriormente, por deshidratación.

5 La deshidratación se efectúa en medio ácido, utilizando por ejemplo ácido clorhídrico concentrado o una mezcla ácido acético-ácido clorhídrico o una mezcla ácido acético-ácido sulfúrico, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 140°C. Se puede efectuar igualmente la reacción utilizando el ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente tal como el tolueno y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (IV), cuando m es = 1, pueden prepararse a partir de un compuesto de fórmula (X)



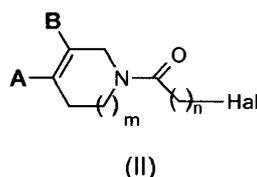
10 en la que A y B son tal como se definen anteriormente, por formación de la sal de bencil amonio cuaternaria, seguida de una reducción con borohidruro de sodio en disolventes como metanol o dioxano a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente, y por una reacción de desbencilación efectuada según métodos clásicos, bien conocidos por el experto en la materia, por ejemplo por hidrogenación catalítica sobre Pd/C o por tratamiento con cloroformatos después hidrólisis en medio ácido.

Ejemplos de tales reacciones se describen en la parte experimental.

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

20 Los productos de fórmulas (VI), (V), (VIII), (IX), (X) y los reactivos, cuando no se ha descrito su modo de preparación, están disponibles comercialmente o se describen en la bibliografía, o bien pueden prepararse según los métodos descritos o que son conocidos por el experto en la técnica.

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



25 en la que A, B, m, n y Hal se definen como anteriormente ; en forma de base o de sal de adición a un ácido. Estos compuestos son útiles como intermedios de síntesis de los compuestos de fórmula (I).

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.

30 Las medidas físico-químicas se han efectuado de la siguiente forma:

Los puntos de fusión se han medido con un aparato Buchi B540.

Los espectros de resonancia magnética nuclear del protón (RMN 1H) se han registrado en las siguientes condiciones:

a) a 500 MHz con un aparato Bruker equipado con una consola Avance III ;

35 b) a 400 MHz con un aparato Bruker equipado con una consola Avance I.

## ES 2 379 685 T3

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.

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.

5 \* = 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.

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.

10 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

15 • 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

- sistema cromatográfico B

- Eluyente A = H<sub>2</sub>O + 0,05% de TFA

20 • Eluyente B = CH<sub>3</sub>CN + 0,035% TFA

- 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

25 • Eluyente A = Tampón acetato de amonio 5 mM pH 6,5

- 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

30 • sistema cromatográfico D

- Eluyente A = H<sub>2</sub>O + 0,005% de TFA

- Eluyente B = CH<sub>3</sub>CN

- Gradiente de 95% de A a 90% de B en 17 minutos, y luego elución con 90% de B durante 5 minutos.

- Flujo 0,3 mL/minuto; temperatura 30°C

35 • 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 E

## ES 2 379 685 T3

- Eluyente A = Tampón acetato de amonio 5 mM pH 6,5
  - Eluyente B = CH<sub>3</sub>CN
  - Gradiente de 95% de A a 90% de B en 17 minutos, y luego elución con 90% de B durante 5 minutos.
  - Flujo 0,3 mL/minuto; temperatura 30°C
- 5
- 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 F
  - Eluyente A = H<sub>2</sub>O + 0,005% de TFA
  - Eluyente B = CH<sub>3</sub>CN
  - Gradiente de 95% de A a 90% de B en 22 minutos, y luego elución con 90% de B durante 7 minutos.
- 10
- Flujo 0,3 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 G
  - Eluyente A = H<sub>2</sub>O + 0,01% de TFA
  - Eluyente B = CH<sub>3</sub>CN
- 15
- Gradiente de 80% de A a 60% de B en 15 minutos, después de 60% de A a 100% de B en 5 minutos, después elución con 100% de B durante 5 minutos.
  - Flujo 0,4 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 H
- 20
- Eluyente A = H<sub>2</sub>O + 0,01% de TFA
  - Eluyente B = CH<sub>3</sub>CN
  - Gradiente de 80% de A a 95% de B en 19 minutos, y luego elución con 95% de B durante 3 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

25 Los productos se detectan en UV a 220 nm.

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 (ESI+)
  - Exploración de 100 a 1200 uma
- 30 La cromatografía en capa fina se ha efectuado sobre placas de CCF de gel de sílice Merck Silica gel 60. El gel de sílice para la cromatografía flash en columna está comercializado por Biotage.
- Todos los disolventes utilizados son de pureza "grado reactivo" o "grado HPLC".

### Preparación 1

#### **Hidrocloreto de 2-[8-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-3,8-diaza- biciclo[3.2.1]octano**

- 35 Se cargan 0,9 g de 2-cloro-5(trifluorometil)piridina (IX), 1g de 1-bencil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano, 0,75 g de carbonato de potasio y 0,33 g de NaI en 8 mL de DMF. La reacción se conduce en un iniciador de micro-ondas

Biotage® durante 30 min a 160°C. A continuación se vierte en una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a vacío. Se aíslan 1,5 g de una materia aceitosa que se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre columna Biotage®, por medio del eluyente ciclohexano 98/acetato de etilo 2. Se aíslan 440 mg de un aceite claro. Se hidrogenan a 45°C a presión atmosférica durante 4 horas 0,44 g del compuesto obtenido en la etapa anterior en 20 mL de etanol, 2 mL de isopropanol.HCl, en presencia de 0,14 g de Pd/C al 10%. Se filtra, se evapora a vacío y se aíslan 350 mg del producto del título, en forma de sólido blanco.

### **Preparación 2**

#### **Hidrocloreto de 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano**

10 Se cargan 1,44 g de 2-cloro-5-fluoropirimidina, 2,2g de 1-bencil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano, 1,7 g de carbonato de potasio y 0,73 g de NaI en 27 mL de N-metilpirrolidona. Se calienta a 110 °C durante 5 horas. A continuación se vierte en una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a vacío. Se aíslan 3,2 g de una materia aceitosa que se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre columna Biotage®, por medio del eluyente ciclohexano 95/acetato de etilo 5. Se  
15 aíslan 1,4 g de sólido blanco que se disuelven en 35 ml de 1,2-dicloroetano. Se añaden a 0 °C, 0,72 ml de 1-cloroetilcloroformiato y se deja agitar con flujo de nitrógeno durante 10 minutos a 0 °C y a continuación 3 horas a 85 °C. Se evapora el disolvente y se añaden 35 ml de metanol. Se calienta durante 30 minutos a la temperatura de reflujo. Se evapora el disolvente y se trata el residuo con isopropanol. Se obtiene un sólido blanco que se filtra y se aíslan 900 mg del producto del título. P.f. 236-239°C

### **Preparación 3**

#### **Hidrocloreto de 2-[8-(3-piridin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano**

Se cargan 0,39 g de 3-bromo-piridina, 1g de 1-bencil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano, 0,07 g de acetato de paladio, 0,34 g de t-butoxido de sodio y 0,06 g de tri-t-butil fosfina en 8 mL de o-xileno. Se calienta a 120 °C durante 6 horas. Se filtra sobre celita y se evapora el disolvente. Se aíslan 1,3 g de una materia aceitosa que se purifica por  
25 cromatografía ultrarrápida sobre columna Biotage®, por medio del eluyente ciclohexano 6/acetato de etilo 4. Se aíslan 700 mg de un aceite claro. Se hidrogena a 40°C a presión atmosférica durante 4 horas el producto de la etapa anterior en 29 mL de etanol, 2 mL de isopropanol.HCl, en presencia de 0,35 g de Pd/C al 10%. Se filtra, se evapora a vacío y se aíslan 500 mg del producto del título, en forma de sólido blanco.

### **Preparación 4**

#### **Hidrocloreto del éster metílico del ácido 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il-nicotínico**

Se cargan 0,42 g de 6-cloroniconato de metilo (IX), 0,5g de 1-bencil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano, 0,4 g de carbonato de potasio y 0,17 g de NaI en 7 mL de N-metilpirrolidona. Se calienta a 110 °C durante 7 horas. A continuación se vierte en una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a vacío. Se aíslan 1,1 g de una materia aceitosa que se purifica  
35 por cromatografía ultrarrápida sobre columna Biotage®, por medio del eluyente ciclohexano 8/acetato de etilo 2. Se aíslan 520 mg de un aceite claro. Se hidrogena a 40°C a presión atmosférica durante 2 horas el producto obtenido en la etapa anterior en 20 ml de etanol, 2 ml de isopropanol.HCl, en presencia de 0,22 g de Pd/C al 10%. Se filtra, se evapora a vacío y se aíslan 440 mg del producto del título, en forma de sólido blanco.

### **Preparación 5**

#### **Hidrocloreto de 4-(3-trifluorometil-fenil)-1,2,3,6,-tetrahidropiridina**

En un matraz provisto de un agitador mecánico, se cargan 50 g de 4-(3-trifluorometil-fenil)-4-piperidinol en 377 mL de agua y 514 mL de ácido clorhídrico concentrado. Se deja reaccionar a reflujo durante 5 horas, después se enfría a temperatura ambiente. Precipita un sólido amarillo. Se filtra sobre Büchner y se seca en estufa. Se aíslan 37 g de un sólido blanco. Pf 203-204°C

### **Preparación 6**

#### **Hidrocloreto de 4-(3-trifluorometil-4-cloro-fenil)-1,2,3,6,-tetrahidropiridina.**

Operando como se describe en la preparación 5, pero utilizando 4-(3-trifluorometil-4-cloro-fenil)-4-piperidinol en lugar de 4-(3-trifluorometil-fenil)-4-piperidinol se obtiene el compuesto del título. Pf 263-265°C

50

**Preparación 7****Hydrocloruro del éster metílico del ácido 3-(1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-il)-benzoico**

Se cargan 10,9 g del éster metílico del ácido 3-(piridin-3-il)-benzoico, 90 ml de tolueno, 8,72 g de bromuro de bencilo, y se calienta a la temperatura de reflujo durante 8 horas. Se evapora y se trata con éter diisopropílico. Se obtienen 19,65 g de un sólido que se disuelve en 540 ml de metanol. Se añaden lentamente a 0°C 3,7 g de borohidruro de sodio y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos.

Se evapora el disolvente, se recoge el resto con agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a vacío. se aíslan 18 g de una materia aceitosa que se purifica por cromatografía ultrarrápida por medio del eluyente ciclohexano 8/acetato de etilo 2. Se aíslan 10 g de un aceite. Se hidrogena a 40°C a presión atmosférica durante 2 horas el producto de la etapa anterior en 200 mL de metanol, 5 mL de isopropanol.HCl, en presencia de 1,2 g de Pd/C al 10%. Se filtra, se evapora a vacío y se aíslan 440 mg del producto del título, en forma de sólido blanco. P.f. 160-162°C.

**Preparación 8****2-cloro-1-[4-(3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etanona**

En un matraz provisto de un agitador magnético se ponen en suspensión 3,44 g del compuesto de la preparación 5 en 33,5 mL de diclorometano. Se añaden 3,8 mL de trietilamina y se lleva a 0°C. A 0°C, se vierten gota a gota 1,01 mL de cloruro de cloroacetilo, es decir, el compuesto de fórmula general (V) en la que Hal=Hal'=Cl y n=1. Se deja reaccionar durante 1 hora y media y se vierte en agua. Se extrae con diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a vacío. Se aíslan 4,1 g de una grasa aceitosa y oscura que se tritura y después se deja que repose en frío. Se decanta y se evapora el sobrenadante a vacío. Se aíslan 420 mg de un aceite claro.

**Preparación 9****2-cloro-1-[4-(3-trifluorometil-4-cloro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etanona**

Operando como se describe en la preparación 8, pero utilizando el compuesto de la preparación 6 en lugar del compuesto de la preparación 5 y purificando el bruto por cromatografía ultrarrápida, se obtiene el compuesto del título en forma de sólido blanco.

**Preparación 10****Éster metílico del ácido 2-(cloro-acetil)-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-il-benzoico**

Operando como se describe en la preparación 9, pero utilizando el compuesto de la preparación 7 en lugar del compuesto de la preparación 6 se obtiene el compuesto del título en forma de sólido blanco.

**EJEMPLO 1****Compuesto n°1 :1-[4-(3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[8-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona y su oxalato**

Se hacen reaccionar 0,19 g del compuesto obtenido en la preparación 1, 0,18 g del compuesto obtenido en la preparación 8, 0,18 g de carbonato de potasio y 0,04 g de NaI en 4,5 mL de DMF. La reacción se conduce por medio de un iniciador de micro-ondas Biotage® durante 30 min a 180°C. Se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a vacío. Se aíslan 250 mg de una materia aceitosa. Se purifica sobre columna de cromatografía ultrarrápida por medio de una columna Biotage® que se eluye con una mezcla ciclohexano 8/acetato de etilo 2. Se aíslan 100 g de aceite. Por salificación con ácido oxálico se obtienen 80 mg de un sólido blanco.

RMN (Aparato b). δ (ppm, dmso-d<sub>6</sub>): 1,80 - 2,05 (m, 4H), 2,41 - 2.,6 (m, \*\*), 2,59 - 2,84 (m, 3H), 3.,5 (bs, 1H), 3,31 (bs, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 4,12 (s, 1 H), 4,33 (s, 1 H), 4,66 (bs, 2H), 6,36 (m, 1 H), 6,87 (m, 1 H), 7,57 - 7,67 (m, 2H), 7,70 - 7,82 (m, 3H), 8,40 (bs, 1 H).

**EJEMPLO 2****Compuesto n° 11: 1-[4-(3-trifluorometil-4-cloro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona**

Se hacen reaccionar 40,1 g del compuesto obtenido en la preparación 9, 26,6 g del compuesto obtenido en la preparación 2, 30 ml diisopropil-etil-amina y 1500 mL de DMF. Se calienta a 100 °C durante 3 horas. Se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora a vacío. Se aíslan 69 g de una materia aceitosa. Se purifica sobre columna de cromatografía ultrarrápida por medio de una

columna que se eluye con una mezcla hexano 7/acetato de etilo 3. Se aíslan 42,14 g del producto del título. Se trata con éter dietílico, se filtra y se obtiene un sólido blanco de 33,45 g.

RMN (Aparato a).  $\delta$  (ppm, dmsó-d6): 1,72 - 1,98 (m, 4H), 2,38 (m, 2H), 2,45 - 2,54 (m, \*\*), 2,56 - 2,74 (m, 3H), 3,14 (s, 1H), 3,18 (s, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 4,12 (bs, 1H), 4,36 (bs, 1H), 4,59 (m, 2H), 6,38 + 6,41 (2Xm, 1H), 7,70 (d, J= 8,5Hz, 1H), 7,75 (bd, J= 8,5Hz, 1H), 7,82 (bd, J= 2Hz, 1H), 8,42 (bs, 2H).

### **EJEMPLO 3**

**Compuesto n° 27: 1-[4-(3-trifluorometil-4-cloro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[8-(3- piridin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona**

Operando como se describe en el ejemplo 2, pero utilizando el compuesto de la preparación 3 en lugar del compuesto de la preparación 2 se obtiene el compuesto del título en forma de base libre.

RMN (Aparato a).  $\delta$  (ppm, dmsó-d6): 1,77 - 1,98 (m, 4H), 2,40 - 2,67 (m, \*\*), 3,09 (s, 1H), 3,13 (s, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 4,11 (bs, 1H), 4,26 - 4,40 (m, 3H), 6,38 (m, 0.5H), 6,42 (m, 0.5H), 7,11 - 7,22 (m, 2H), 7,71 (d, J= 8,5Hz, 1H), 7,76 (bd, J= 8,5Hz, 1H), 7,82 (bd, J= 2Hz, 1H), 7,86 (bs, 1H), 8,19 (m, 1H).

### **EJEMPLO 4**

**Compuesto n° 28: Éster metílico del ácido 6-(3-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-nicotínico y su hidrocóloruro**

Operando como se describe en el ejemplo 2, pero utilizando el compuesto de la preparación 4 en lugar del compuesto de la preparación 2 se obtiene el compuesto del título en forma de base libre. Se disuelve el éter dietílico y se añade una disolución de isopropanol saturada de HCl y se obtiene la formación del hidrocóloruro en forma de un sólido vítreo.

RMN (Aparato a).  $\delta$  (ppm, dmsó-d6): 2,12 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,46 - 2,55 (m, \*\*), 2,60 (bs, 1H), 3,27 (m, 2H), 3,46 - 3,64 (m, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,05 (bs, 1H), 4,17 (bs, \*), 4,20 - 4,36 (m, \*), 4,89 (bs, 2H), 6,37 (m, 1H), 6,97 (d, J= 9,0Hz, 1H), 7,69 - 7,78 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 8,71 (m, 1H), 9,4 - 10,1 (bs, 1H).

### **EJEMPLO 5**

**Compuesto n° 29: Ácido 6-(3-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-nicotínico y su fumarato**

Se disuelven 0,35 g del compuesto del ejemplo 4 en 3 ml de disolución acuosa de HCl al 35%. Se calienta a la temperatura de reflujo durante una hora, se lava con éter etílico. Se ajusta el pH a 5 con una disolución de NaOH y se extrae con acetato de etilo. Se seca y se evapora la fase orgánica y se obtienen 220 mg de un sólido vítreo. Se disuelve en isopropanol y se añade una disolución de ácido fumárico en isopropanol. Se obtiene una precipitación de fumarato que se filtra.

Se aíslan 70 mg del producto del título en forma de sólido blanco.

RMN (Aparato a).  $\delta$  (ppm, dmsó-d6): 1,74 - 2,07 (m, 4H), 2,31 - 2,55 (m, \*\*), 2,58 - 2,76 (m, 3H), 3,09 - 3,36 (m, \*), 3,68 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 4,12 (bs, 1H), 4,35 (bs, 1H), 4,64 (bs, 2H), 6,40 (m, 1H), 6,64 (s, 2H), 6,76 (m, 1H), 7,71 (d, J= 8,5Hz, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,82 (bs, 1H), 7,91 (m, 1H), 8,62 (bs, 1H), 12,1 - 13,4 (m, 2H).

### **EJEMPLO 6**

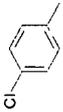
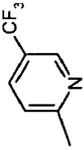
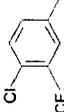
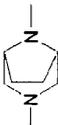
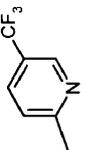
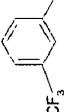
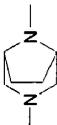
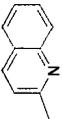
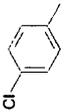
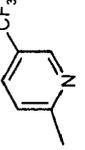
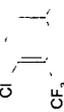
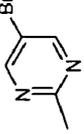
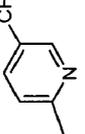
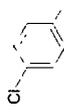
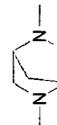
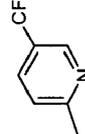
**Compuesto n° 53: Ester metílico del ácido 3-(1-{2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-acetil}-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-il)-benzoico**

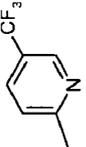
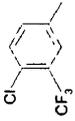
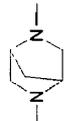
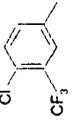
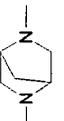
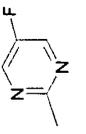
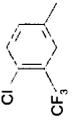
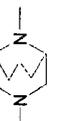
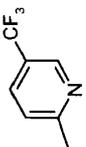
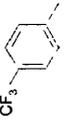
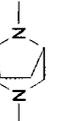
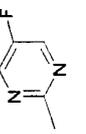
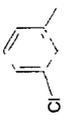
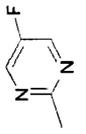
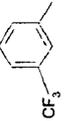
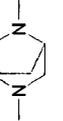
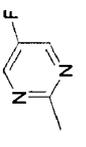
Operando como se describe en el ejemplo 2, pero utilizando el compuesto de la preparación 10 en lugar del compuesto de la preparación 9 se obtiene el compuesto del título en forma de base libre.

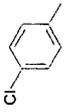
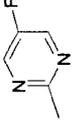
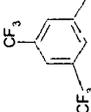
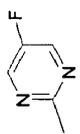
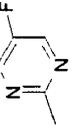
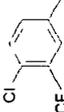
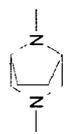
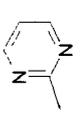
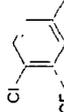
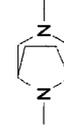
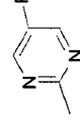
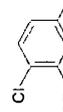
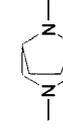
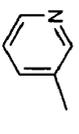
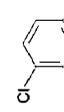
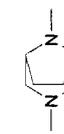
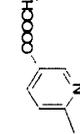
RMN (Aparato a).  $\delta$  (ppm, dmsó-d6): 1,66 (m, 2H), 1,78 - 1,99 (m, 2H), 2,23 - 2,35 (m, 2H), 2,35 - 2,46 (m, 2H), 2,57 - 2,75 (m, 2H), 3,19 (s, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,34 (s, 1H), 4,50 - 4,72 (m, 3H), 6,41 (m, 0.5H), 6,46 (m, 0.5H), 7,54 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,96 (bs, 0.5H), 8,02 (bs, 0.5H), 8,43 (m, 2H).

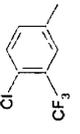
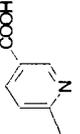
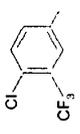
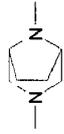
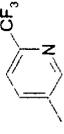
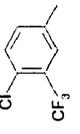
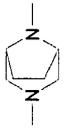
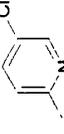
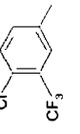
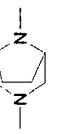
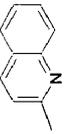
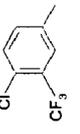
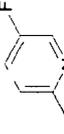
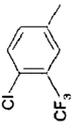
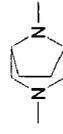
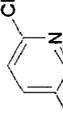
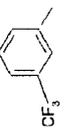
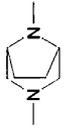
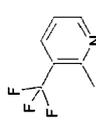
La tabla siguiente describe los ejemplos obtenidos por aplicación y/o adaptación de los métodos descritos por medio de los reactivos y productos de partida apropiados:

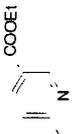
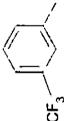
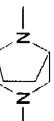
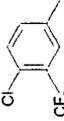
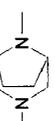
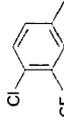
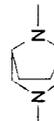
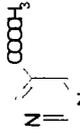
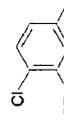
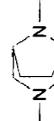
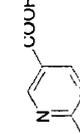
| N | A | B | m | W | R5 | n | Sal     | PF      | LCMS                        |
|---|---|---|---|---|----|---|---------|---------|-----------------------------|
| 1 |   | H | 1 |   |    | 1 | Oxalato | 217-219 | MH+ 525 r.t. 14,9 Método F  |
| 2 |   | H | 1 |   |    | 1 | -       | 181-183 | MH+ 424 r.t. 8,6 Método A   |
| 3 |   | H | 1 |   |    | 1 | Oxalato | -       | M+ = 458 r.t. 10,9 Método E |
| 4 |   | H | 1 |   |    | 1 | HCl     | -       | M+ = 458 r.t. 8,8 Método D  |
| 5 |   | H | 1 |   |    | 1 | Oxalato | -       | M+ = 525 r.t. 11,8 Método F |
| 6 |   | H | 1 |   |    | 1 | Oxalato | 123-126 | MH+ 457 r.t. 8 Método C     |

|           |   |   |   |   |   |   |         |         |                             |
|-----------|---|---|---|---|---|---|---------|---------|-----------------------------|
| <b>7</b>  |    | H | 1 |    |    | 1 | Oxalato | 163-164 | MH+ 491 r.t.9,0 Método C    |
| <b>8</b>  |    | H | 1 |    |    | 1 | Oxalato | 214-215 | MH+ 559 r.t.7,2 Método A    |
| <b>9</b>  |    | H | 1 |    |    | 1 | -       | -       | M+ = 507 r.t. 6,1 Método A  |
| <b>10</b> |    | H | 1 |    |    | 1 | Oxalato | -       | M+ = 491 r.t. 5,7 Método A  |
| <b>12</b> |    | H | 1 |    |    | 1 | -       | 147-149 | MH+ 570 r.t.6,8 Método A    |
| <b>13</b> |  | H | 1 |  |  | 1 | Oxalato | -       | M+ = 511 r.t. 13,0 Método C |
| <b>14</b> |  | H | 1 |  |  | 1 | Oxalato | 129-131 | MH+ 477 r.t.8,0 Método G    |

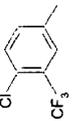
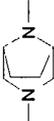
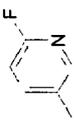
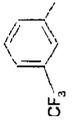
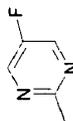
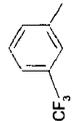
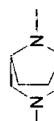
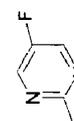
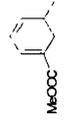
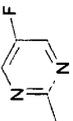
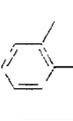
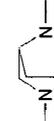
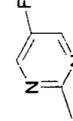
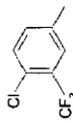
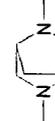
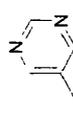
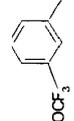
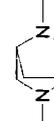
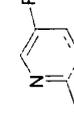
|           |   |   |   |   |   |   |         |         |                            |
|-----------|---|---|---|---|---|---|---------|---------|----------------------------|
| <b>15</b> |    | H | 1 |    |    | 1 | Oxalato | -       | M+ = 545 r.t. 6,2 Método A |
| <b>16</b> |    | H | 1 |    |    | 1 | Oxalato | 135-137 | MH+ 477 r.t.8,1 Método C   |
| <b>17</b> |    | H | 1 |    |    | 1 | HCl     | 247-250 | MH+ 496 r.t.4,7 Método H   |
| <b>18</b> |    | H | 1 |    |    | 1 | Oxalato | -       | M+ = 573 r.t. 7,2 Método A |
| <b>19</b> |    | H | 1 |    |    | 1 | -       | 154-155 | MH+ 476 r.t.6,0 Método A   |
| <b>20</b> |  | H | 1 |  |  | 1 | -       | 146-147 | MH+ 442 r.t.5,7 Método A   |
| <b>21</b> |  | H | 1 |  |  | 1 | HCl     | 227-229 | MH+ 476 r.t.5,9 Método A   |

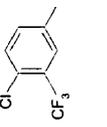
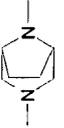
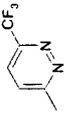
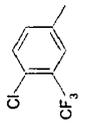
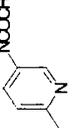
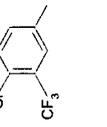
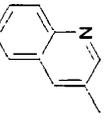
|           |   |   |   |   |   |   |     |         |                            |
|-----------|---|---|---|---|---|---|-----|---------|----------------------------|
| <b>22</b> |    | H | 1 |    |    | 1 | -   | 157-159 | MH+ 442 r.t.6,0 Método A   |
| <b>23</b> |    | H | 1 |    |    | 1 | HCl | 205-206 | MH+ 544 r.t.6,9 Método A   |
| <b>24</b> |    | H | 1 |    |    | 1 | -   | 133-134 | MH+ 422 r.t.5,8 Método A   |
| <b>25</b> |    | H | 1 |    |    | 1 | -   | 120-122 | MH+ 492 r.t.6,1 Método A   |
| <b>26</b> |    | H | 1 |    |    | 1 | HCl | 223-224 | MH+ 510 r.t.5,6 Método A   |
| <b>27</b> |  | H | 1 |  |  | 1 | -   | 136-137 | MH+ 491 r.t.4,9 Método A   |
| <b>28</b> |  | H | 1 |  |  | 1 | HCl | -       | M+ = 549 r.t. 6,6 Método A |

|           |   |   |   |   |   |   |          |         |                          |
|-----------|---|---|---|---|---|---|----------|---------|--------------------------|
| <b>29</b> |    | H | 1 |    |    | 1 | Fumarato | 165-168 | MH+ 535 r.t.5,9 Método A |
| <b>30</b> |    | H | 1 |    |    | 1 | -        | 161-163 | MH+ 559 r.t.6,7 Método A |
| <b>31</b> |    | H | 1 |    |    | 1 | oxalato  | 219-220 | MH+ 525 r.t.6,5 Método A |
| <b>32</b> |    | H | 1 |    |    | 1 | oxalato  | 135-136 | MH+ 541 r.t.6,1 Método A |
| <b>33</b> |    | H | 1 |    |    | 1 | oxalato  | 203-204 | MH+ 509 r.t.6,2 Método A |
| <b>34</b> |  | H | 1 |  |  | 1 | oxalato  | 212-213 | MH+ 525 r.t.6,3 Método A |
| <b>35</b> |  | H | 1 |  |  | 1 | oxalato  | 190-191 | MH+ 525 r.t.6,0 Método A |

|           |   |   |   |   |   |   |          |         |                          |
|-----------|---|---|---|---|---|---|----------|---------|--------------------------|
| <b>36</b> |    | H | 1 |    |    | 1 | oxalato  | 210-211 | MH+ 563 r.t.6,9 Método B |
| <b>37</b> |    | H | 1 |    |    | 1 | oxalato  | 220-221 | MH+ 457 r.t.5,6 Método B |
| <b>38</b> |    | H | 1 |    |    | 1 | Fumarato | 161-163 | MH+ 458 r.t.5,1 Método A |
| <b>39</b> |    | H | 1 |    |    | 1 | oxalato  | 150-151 | MH+ 492 r.t.5,6 Método A |
| <b>40</b> |    | H | 1 |    |    | 1 | oxalato  | 162-163 | MH+ 404 r.t.4,4 Método A |
| <b>41</b> |  | H | 1 |  |  | 1 | -        | 152-153 | MH+ 550 r.t.6,5 Método A |
| <b>42</b> |  | H | 1 |  |  | 1 | -        | 192-194 | MH+ 536 r.t.5,5 Método C |

|           |  |   |   |  |  |   |          |         |                            |
|-----------|--|---|---|--|--|---|----------|---------|----------------------------|
| <b>43</b> |  | H | 1 |  |  | 2 | oxalato  | 140-141 | MH+ 525 r.t.5,8 Método A   |
| <b>44</b> |  | H | 1 |  |  | 1 | -        | -       | M+ = 510 r.t. 6,1 Método A |
| <b>45</b> |  | H | 1 |  |  | 1 | oxalato  | 171-172 | MH+ 438 r.t.5,4 Método B   |
| <b>46</b> |  | H | 1 |  |  | 1 | Fumarato | 205-207 | MH+ 546 r.t.6,1 Método B   |
| <b>47</b> |  | H | 0 |  |  | 1 | -        | 200-201 | MH+ 496 r.t.5.6 Método A   |
| <b>48</b> |  | H | 1 |  |  | 1 | -        | 241-242 | MH+ 534 r.t.5,0 Método B   |
| <b>49</b> |  | H | 1 |  |  | 1 | -        | 127     | MH+ 476 r.t.5.7 Método B   |

|           |   |   |   |   |   |   |         |         |                          |
|-----------|---|---|---|---|---|---|---------|---------|--------------------------|
| <b>50</b> |    | H   | 1 |    |    | 1 | oxalato | 160-161 | MH+ 509 r.t.6,0 Método A |
| <b>51</b> | H   |  | 1 |    |    | 1 | -       | 156-157 | MH+ 476 r.t.5,9 Método A |
| <b>52</b> |    | H   | 0 |    |    | 1 | -       | 195-196 | MH+ 462 r.t.5,5 Método A |
| <b>53</b> | H   |  | 1 |    |    | 1 | -       | 140-143 | MH+ 466 r.t.5,1 Método A |
| <b>54</b> | H   |  | 1 |    |    | 1 | oxalato | 215-217 | MH+ 476 r.t.5,6 Método A |
| <b>55</b> |  | H   | 1 |  |  | 1 | HCl     | 215-217 | MH+ 492 r.t.5,6 Método A |
| <b>56</b> |  | H   | 1 |  |  | 1 | -       | 135-136 | MH+ 492 r.t.5,7 Método A |

|           |   |   |   |   |   |   |   |         |                           |
|-----------|---|---|---|---|---|---|---|---------|---------------------------|
| <b>57</b> |  | H | 1 |  |  | 1 | - | 161-162 | MH+ +560 r.t.6,4 Método A |
| <b>58</b> |  | H | 1 |  |  | 1 |   |         | MH+ 549                   |
| <b>59</b> |  | H | 1 |  |  | 1 | - | -       | MH+ 541 r.t.5,8 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 n° 1, 2, 7 y 11 mostraron una CI<sub>50</sub> respectivamente de 1,35 nM, 0,18 nM, 0,29 nM y 0,98 nM.

25 Estudio de la dimerización del receptor p75<sup>NTR</sup> independientemente de su ligando El estudio de la dimerización del receptor p75<sup>NTR</sup> se ha realizado en 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 pre-incuban 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 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 n° 1, 3, 8, 11, 27, 28, 29 y 53, han mostrado, respectivamente una CI<sub>50</sub> de 23,4 nM, 0,05 nM, 0,68 nM, 0,2 nM, 0,23 nM, 9,84 nM, 0,14 nM y 2,08 nM.

#### 40 Medida de la apoptosis

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, los compuestos n° 1, 3, 8, 11, 27 et 29 han mostrado respectivamente una CI<sub>50</sub> de 1,33 nM, 0,067 nM, 2,24 nM, 0,21 nM, 0,088 nM, 0,22 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 se pueden utilizar por lo tanto para la preparación de medicamentos, en particular de medicamentos destinados a prevenir o a tratar cualquier patología en la que esté implicado el receptor p75<sup>NTR</sup>, más particularmente las indicadas a continuación.

10 Los compuestos según la invención se pueden utilizar igualmente para prevenir o tratar cualquier patología en la que esté implicado el receptor 75<sup>NTR</sup>, más particularmente las indicadas a continuación.

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.

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.

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.

35 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 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.

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.

45 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.

50 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.

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

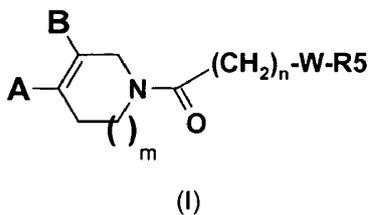
|                              |           |
|------------------------------|-----------|
| Compuesto según la invención | 50,0 mg   |
| Manitol                      | 223,75 mg |
| Croscarmelosa sódica         | 6,0 mg    |
| Almidón de maíz              | 15,0 mg   |
| Hidroxipropil-metilcelulosa 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

5 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.

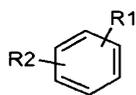
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que responde a la fórmula (I):

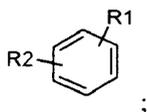


en la que :

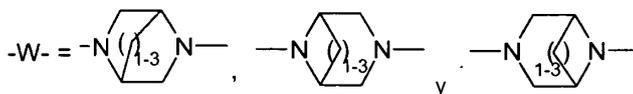
- 5 - m representa 0 o 1 ;
- A representa :



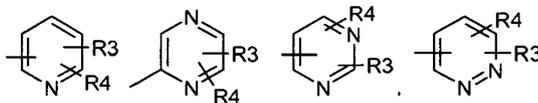
y B representa un átomo de hidrógeno o A representa un átomo de hidrógeno y B representa :



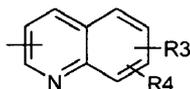
- 10 - W- es un heterociclo nitrogenado elegido entre :



- 1-3 representa 1, 2 o 3 ;
- n representa 1 ó 2 ;
- 15 - R1 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C1-C4), un radical trifluorometilo, un grupo alcoxi(C1-C4) o un radical trifluorometoxi ;
- R2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C1-C4), un radical trifluorometilo, un grupo alcoxi(C1-C4), un radical trifluorometoxi un grupo COOR o un grupo CONH2 ;
- R5 representa un grupo de fórmula:



- 20 o

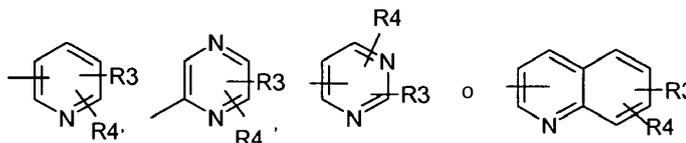


en los que R3 y R4 situados sobre cualquiera de las posiciones disponibles, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C1-C4), alcoxi(C1-C4), un radical trifluorometilo, trifluorometoxi, un ciano, un grupo COOH, alquiloCOO, CONH2, CONR6R7 o NHCOR ;

- 25 - R, R6 y R7 representan un grupo alquilo C1-C6;
- en forma de base o de sal de adición a un ácido.

2. Compuesto según la reivindicación 1 tal que R2 es un átomo de hidrógeno, un radical trifluorometilo, un grupo COOR o un grupo CONH2; en forma de base o de sal de adición a un ácido.

3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2 tal que R5 representa un grupo de fórmula :

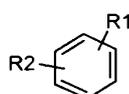


en la que R3 y R4 representan independientemente un átomo de hidrógeno, un halógeno, un radical trifluorometilo, CONH2, COOH o NHCOCH3; en forma de base o de sal de adición a un ácido.

5 4. Compuesto según la reivindicación 1 tal como:

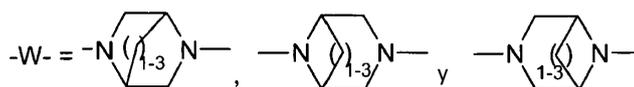
- m representa 1 ;

- A representa :



y B representa un átomo de hidrógeno;

10 - W- es un heterociclo nitrogenado elegido entre :

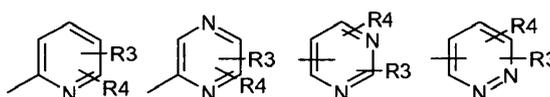


- n representa 1 ó 2 ;

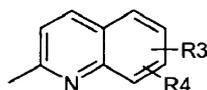
- R1 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C1-C4), un radical trifluorometilo, un grupo alcoxi(C1-C4) o un radical trifluorometoxi ;

15 - R2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C1-C4), un radical trifluorometilo, un grupo alcoxi(C1-C4) o un radical trifluorometoxi ;

- R5 representa un grupo de fórmula:

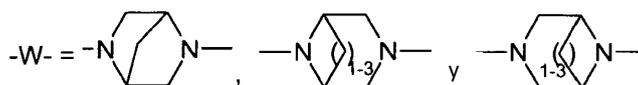


o



20 en los que R3 y R4, situados sobre una cualquiera de las posiciones disponibles, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C1-C4), alcoxi(C1-C4), un radical trifluorometilo, trifluorometoxi o un ciano, un grupo COOH o COOalquilo en forma de base o de sal de adición a un ácido.

25 5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores tal que W es un grupo de fórmula elegido entre :



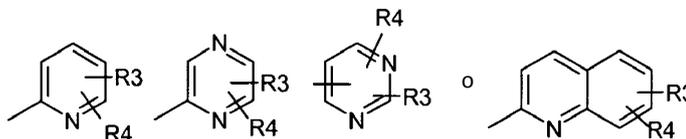
en forma de base o de sal de adición a un ácido.

6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, tal que n = 1 ; en forma de base o de sal de adición a un ácido.

7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores tal que R1 es un átomo de halógeno un radical trifluorometilo ; en forma de base o de sal de adición a un ácido.

8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores tal que R2 es un átomo de hidrógeno o un radical trifluorometilo ; en forma de base o de sal de adición a un ácido.

5 9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores tal que R5 representa un grupo de fórmula :



en la que R3 o R4 representan independientemente un átomo de hidrógeno, de halógeno o un radical trifluorometilo; en forma de base o de sal de adición a un ácido.

10 10. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores elegido entre los siguientes compuestos :

- Compuesto n° 1: 1-[4-(3-Trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[8-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona ;

- Compuesto n° 2: 1-[4-(4-cloro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-(8-pirimidin-2-il-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-etanona ;

15 - Compuesto n° 3: 2-(3-pirazin-2-il-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-1-[4-(3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etanona ;

- Compuesto n° 4: 2-(8-Pirimidin-2-il-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-1-[4-(3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etanona ;

20 - Compuesto n° 5: 1-[4-(3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[3-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona ;

- Compuesto n° 6: 2-(8-piridin-2-il-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-1-[4-(3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etanona ;

- Compuesto n° 7: 1-[4-(4-cloro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[8-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona ;

25 - Compuesto n° 8: 1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6 dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[8-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona ;

- Compuesto n° 9: 2-(8-Quinolin-2-il-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-1-[4-(3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etanona ;

30 - Compuesto n° 10: 1-[4-(4-cloro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[3-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona ;

- Compuesto n° 11: 1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona ;

- Compuesto n° 12: 2-[8-(5-Bromo-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etanona ;

35 - Compuesto n° 13: 1-[4-(3-trifluorometil-fenil)-3,6 dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[5-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-etanona ;

- Compuesto n° 14: 1-[4-(4-Cloro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[5-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-etanona ;

40 - Compuesto n° 15: 1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[5-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-etanona ;

- Compuesto n° 16: 1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-(5-piridin-2-il-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-etanona ;

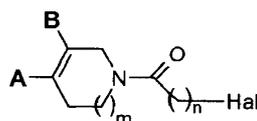
- Compuesto n° 17: 1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[5-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-etanona ;

- Compuesto n° 18: 1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[9-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-3,9-diaza-biciclo[3.3.1]non-3-il]-etanona;
- Compuesto n° 19: 2-[8-(5-Fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-[4-(4-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etanona ;
- 5 - Compuesto n° 20: 1-[4-(3-cloro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona ;
- Compuesto n° 21: 2-[8-(5-Fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-[4-(3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etanona;
- 10 - Compuesto n° 22: 1-[4-(4-cloro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona ;
- Compuesto n° 23: 1-[4-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona;
- Compuesto n° 24: 2-[8-(5-Fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-(4-m-tolil-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-etanona;
- 15 Compuesto n° 25: 1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[8-(pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona ;
- Compuesto n° 26: 1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[3-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-etanona ;
- 20 - Compuesto n° 27: 1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-(8-piridin-3-il-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-etanona;
- Compuesto n° 28: Éster metílico del ácido 6-(3-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-nicotínico ;
- Compuesto n° 29: Ácido 6-(3-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-nicotínico ;
- 25 - Compuesto n° 30: 1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[8-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona ;
- Compuesto n° 31: 2-[8-(5-cloro-piridin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etanona ;
- 30 - Compuesto n° 32: 1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-(8-quinolin-2-il-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-etanona ;
- Compuesto n° 33: 1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[8-(5-fluoro-piridin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona ;
- Compuesto n° 34: 2-[8-(6-cloro-piridin-3-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etanona ;
- 35 - Compuesto n° 35: 1-[4-(3-Trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[8-(3-trifluorometil-piridin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona ;
- Compuesto n° 36: Éster etílico del ácido 6-(3-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-nicotínico ;
- 40 - Compuesto n° 37: 2-(8-pirazin-2-il-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-1-[4-(3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etanona ;
- Compuesto n° 38: 2-(8-pirimidin-4-il-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-1-[4-(3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etanona ;
- Compuesto n° 39: 1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-(8-pirazin-2-il-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-etanona ;
- 45 - Compuesto n° 40: 2-(8-pirazin-2-il-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-1-(4-m-tolil-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-etanona ;
- Compuesto n° 41: Éster metílico del ácido 2-(3-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-pirimidin-5-carboxílico ;

- Compuesto n° 42: Ácido 2-(3-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-pirimidin-5-carboxílico ;
- Compuesto n° 43: 1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-3-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-propan-1-ona ;
- 5 - Compuesto n° 44: 1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[5-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.2]oct-2-il]-etanona ;
- Compuesto n° 45: 2-[8-(5-Fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-[4-(3-metoxi-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etanona ;
- 10 - Compuesto n° 46: 1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[5-(6-trifluorometil-piridazin-3-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-etanona ;
- Compuesto n° 47: 2-[8-(5-Fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-[3-(3-trifluorometil-4-cloro-fenil)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-etanona ;
- Compuesto n° 48: 6-(3-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-nicotinamida ;
- 15 - Compuesto n° 49: 2-[8-(5-Fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-[4-(2,3-dicloro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etanona ;
- Compuesto n° 50: 1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[8-(6-fluoro-piridin-3-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona ;
- 20 - Compuesto n° 51: 2-[8-(5-Fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-[5-(3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etanona ;
- Compuesto n° 52: 2-[8-(5-Fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-[3-(3-trifluorometil-fenil)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-etanona ;
- Compuesto n° 53: Éster metílico del ácido 3-(1-{2-[8-(5-Fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-acetil}-1,2,5,6-tetrahidro-piridin-3-il)-benzoico ;
- 25 - Compuesto n°54: 2-[8-(5-Fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-[5-(2-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etanona ;
- Compuesto n°55: 1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-(8-pirimidin-5-il-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-etanona ;
- 30 - Compuesto n°56: 2-[8-(5-Fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-[4-(3-trifluorometoxi-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etanona ;
- Compuesto n°57: 1-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-[5-(6-trifluorometil-piridazin-3-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.2]oct-2-il]-etanona ;
- Compuesto n°58: N-[6-(3-{2-[4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-2-oxo-etil}-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-piridin-3-il]-acetamida ;
- 35 - Compuesto n°59: 2-(8-Quinolin-3-il-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-1-[4-(3-trifluorometil-14-cloro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etanona ;

en forma de base o de sal de adición a un ácido.

11. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II):



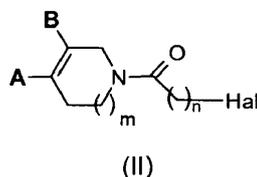
(II)

- 40 en la que A, B, m y n se definen según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y Hal representa un átomo de halógeno, y un compuesto de fórmula general (III) :

H-W-R5 (III)

en la que W y R5 se definen según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

12. Un compuesto de la fórmula (II) :



- 5 en la que A, B, m y n se definen según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y Hal representa un átomo de halógeno, con la excepción del 2-Cloro-1-[4-(2-metoxifenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etanona y del 2-Cloro-1-[4-(4-bromofenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-etanona ; en forma de base o de sal de adición a un ácido.
13. Medicamento, caracterizado por que comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal de adición de este compuesto a un ácido farmacéuticamente aceptable.
- 10 14. Composición farmacéutica, caracterizada por que comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15 15. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 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 cardiacos post-isquémicos, cardiomiopatías, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, isquemia cardiaca, infarto cerebral ; neuropatías periféricas, daños del nervio óptico y la retina, degenerescencia del pigmento retiniano, isquemia retinal, degenerescencia macular, traumatismos de la 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 16. Compuesto para la preparación de un medicamento según la reivindicación 15 que tiene la capacidad de inhibir la dimerización del receptor p75<sup>NTR</sup> independientemente de su ligando.