

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 744**

51 Int. Cl.:
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/4525 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/4535 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08754659 .4**
96 Fecha de presentación: **22.05.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2152690**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.02.2010**

54 Título: **Antagonistas de piridil-piperidina de los receptores de orexinas**

30 Prioridad:
23.05.2007 US 931458 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.05.2012

73 Titular/es:
MERCK SHARP & DOHME CORP.
126 EAST LINCOLN AVENUE
RAHWAY, NJ 07065, US

72 Inventor/es:
BRESLIN, Michael J.;
COLEMAN, Paul J.;
COX, Christopher D. y
SCHREIER, John D.

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

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 2 379 744 T3

DESCRIPCIÓN

Antagonistas de piridil-piperidina de los receptores de orexinas

Antecedentes de la invención

Las orexinas (hipocretinas) comprenden dos neuropéptidos producidos en el hipotálamo: la orexina A (OX-A) (un péptido de 33 aminoácidos) y la orexina B (OX-B) (un péptido de 28 aminoácidos) (Sakurai T. *et al.*, *Cell*, 1998, 92, 573-585). Se ha descubierto que las orexinas estimulan la ingesta de alimentos en ratas, lo que sugiere que estos péptidos tienen un papel fisiológico como mediadores en el mecanismo central de retroalimentación que regula los hábitos de la alimentación (Sakurai T. *et al.*, *Cell*, 1998, 92, 573-585). Las orexinas regulan los estados de sueño y vigilia, abriendo nuevos enfoques potencialmente terapéuticos para los pacientes que padecen narcolepsia o insomnio (Chemelli R. M. *et al.*, *Cell*, 1999, 98, 437-451). También se ha indicado que las orexinas desempeñan un papel en el despertar, las recompensas, el aprendizaje y la memoria (Harris, *et al.*, *Trends Neurosci.*, 2006, 29 (10), 571-577). Se han clonado y caracterizado en mamíferos dos receptores de orexina. Pertenecen a la superfamilia de los receptores acoplados a la proteína G (Sakurai T. *et al.*, *Cell*, 1998, 92, 573-585): el receptor de la orexina 1 (OX o OX1R) es selectivo de OX-A y el receptor de la orexina 2 (OX2 o OX2R) es capaz de unirse a OX-A, así como a OX-B. Se cree que las acciones fisiológicas en las que se supone que participan las orexinas se expresan mediante uno o ambos receptores OX 1 y OX 2, que constituyen los dos subtipos de receptores de orexinas.

Los receptores de orexinas se encuentran en el cerebro de los mamíferos y pueden tener numerosas implicaciones en patologías tales como depresión; ansiedad; adicciones; trastorno obsesivo compulsivo; neurosis afectiva; neurosis depresiva; neurosis por ansiedad; trastorno distímico; trastorno de la conducta; trastorno del estado de ánimo; disfunción sexual; disfunción psicosexual; trastorno sexual; esquizofrenia; depresión maníaca; delirio; demencia; retraso mental grave y disquinesias, tales como enfermedad de Huntington y síndrome de Tourette; trastornos de la alimentación, tales como anorexia, bulimia, caquexia y obesidad; conductas de alimentación adictivas; conductas de alimentación compulsivas/purgativas; enfermedades cardiovasculares; diabetes; trastornos del apetito/gusto; emesis, vómitos, náuseas; asma; cáncer; enfermedad de Parkinson; síndrome/enfermedad de Cushing; adenoma basófilo; prolactinoma; hiperprolactinemia; tumor/adenoma hipofisiario; enfermedades hipotalámicas; enfermedad inflamatoria intestinal; disquinesia gástrica; úlceras gástricas; síndrome de Froehlich; adenohipofísis; hipofísis; hipofunción de la adenohipofísis; hiperfunción de la adenohipofísis; hipogonadismo hipotalámico; síndrome de Kallman (anosmia, hiposmia); amenorrea funcional o psicogénica; hipopituitarismo; hipopituitarismo hipotalámico; disfunción hipotalámica-adrenal; hiperprolactinemia idiopática; trastornos hipotalámicos de deficiencia de la hormona del crecimiento; deficiencia idiopática del crecimiento; enanismo; gigantismo; acromegalia; alteración de los ritmos biológico y circadiano; trastornos del sueño asociados con enfermedades, tales como trastornos neurológicos, dolor neuropático y síndrome de piernas inquietas; enfermedades cardíacas y pulmonares, insuficiencia cardíaca aguda y congestiva; hipotensión; hipertensión; retención urinaria; osteoporosis; angina de pecho; infarto de miocardio; apoplejía isquémica o hemorrágica; hemorragia subaracnoidea; úlceras; alergias; hipertrofia prostática benigna; insuficiencia renal crónica; enfermedad renal; intolerancia a la glucosa; migraña; hiperalgesia; dolor; sensibilidad aumentada o exagerada al dolor, tal como hiperalgesia, causalgia y alodinia; dolor agudo; dolor por quemadura; dolor facial atípico; dolor neuropático; dolor de espalda; síndrome del dolor regional complejo I y II; dolor artrítico; dolor por lesión deportiva; dolor relacionado con una infección, p. ej., VIH, dolor tras aplicación de quimioterapia; dolor posterior a una apoplejía; dolor postoperatorio; neuralgia; emesis, náuseas, vómitos; afecciones asociadas con dolor visceral, tal como síndrome del intestino irritable y angina; migraña; incontinencia urinaria p. ej., incontinencia imperiosa; tolerancia a narcóticos o abstinencia de narcóticos; trastornos del sueño; apnea del sueño; narcolepsia; insomnio; parasomnio; síndrome del *jet lag*; y trastornos neurodegenerativos que incluyen entidades nosológicas, tales como el complejo de desinhibición-demencia-parkinsonismo-amiotrofia; degeneración pálido-ponto-nigral; epilepsia; trastornos convulsivos y otras enfermedades relacionadas con la disfunción del sistema general de las orexinas.

En las publicaciones de patente PCT WO 99/09024, WO 99/58533, WO 00/47576, WO 00/47577, WO 00/47580, WO 01/68609, WO 01/85693, WO 01/96302, WO 2002/044172, WO 2002/051232, WO 2002/051838, WO 2002/089800, WO 2002/090355, WO 2003/002559, WO 2003/002561, WO 2003/032991, WO 2003/037847, WO 2003/041711, WO 2003/051368, WO 2003/051872, WO 2003/051873, WO 2004/004733, WO 2004/026866, WO 2004/033418, WO 2004/041807, WO 2004/041816, WO 2004/052876, WO 2004/083218, WO 2004/085403, WO 2004/096780, WO 2005/060959, WO 2005/075458, WO2005/118548, WO 2006/067224, WO 2006/110626, WO 2006/127550, WO 2007/019234, WO 2007/025069, WO 2007/061763, WO 2007/116374, WO 2007/122591, WO 2007/126934, WO 2007/126935, WO 2008/008517, WO 2008/008518, WO 2008/008551, WO 2008/020405, WO 2008/026149, WO 2008/038251 y WO 2008/065626, se revelan ciertos antagonistas de receptores de las orexinas y en *Expert Opin. Ther. Patents* (2006) 16(5), 631-646, se describen antagonistas de los receptores de las orexinas.

El documento WO 2006/117669 revela una clase de compuestos que engloba los compuestos de la presente invención, pero no revela ni sugiere que tengan actividad como receptores de las orexinas.

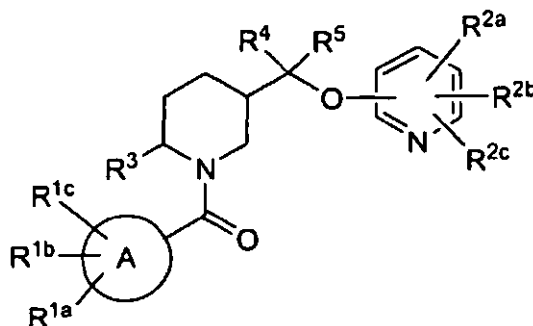
Resumen de la invención

La presente invención se dirige a compuestos de piridil-piperidina que son antagonistas de los receptores de orexinas y que son útiles en el tratamiento o la prevención de las enfermedades y los trastornos neurológicos y psiquiátricos en

los que están implicados los receptores de orexinas. La invención también se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y al uso de estos compuestos y composiciones en la prevención o el tratamiento de las enfermedades en las que están implicados los receptores de orexinas.

Descripción detallada de la invención

5 La presente invención se dirige a compuestos de fórmula I:



I

en la que:

A se selecciona del grupo que consiste en fenilo, naftilo y heteroarilo;

R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} pueden estar ausentes si la valencia de A no permite dicha sustitución y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) hidroxilo,
- (4) $-(C=O)_m-O_n$ -alquilo (C_1-C_6), en el que m es 0 ó 1, n es 0 ó 1 (en el que si m es 0 o n es 0, hay un enlace presente) y en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{13} ,
- (5) $-(C=O)_m-O_n$ -cicloalquilo (C_3-C_6), en el que el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{13} ,
- (6) $-(C=O)_m$ -alquenilo (C_2-C_4), en el que el alquenilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{13} ,
- (7) $-(C=O)_m$ -alquinilo (C_2-C_4), en el que el alquinilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{13} ,
- (8) $-(C=O)_m-O_n$ -fenilo o $-(C=O)_m-O_n$ -naftilo, en el que el fenilo o el naftilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{13} ,
- (9) $-(C=O)_m-O_n$ -heterociclo, en el que el heterociclo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{13} ,
- (10) $-(C=O)_m-NR^{10}R^{11}$, en el que R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

- (a) hidrógeno,
- (b) alquilo (C_1-C_6), que está sin sustituir o sustituido con R^{13} ,
- (c) alquenilo (C_3-C_6), que está sin sustituir o sustituido con R^{13} ,
- (d) alquinilo (C_3-C_6), que está sin sustituir o sustituido con R^{13} ,
- (e) cicloalquilo (C_3-C_6) que está sin sustituir o sustituido con R^{13} ,
- (f) fenilo, que está sin sustituir o sustituido con R^{13} y
- (g) heterociclo, que está sin sustituir o sustituido con R^{13} ,
- (11) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,
- (12) $-S(O)_q-R^{12}$, en el que q es 0, 1 ó 2 y en el que R^{12} se selecciona de las definiciones de R^{10} y R^{11} ,
- (13) $-CO_2H$,
- (14) $-CN$ y
- (15) $-NO_2$;

R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) hidroxilo,
- (4) $-(C=O)_m-O_n$ -alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{13} ,

- (5) $-(C=O)_m-O_n$ -cicloalquilo (C_3-C_6), en el que el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{13} ,
 (6) $-(C=O)_m$ -alquenilo (C_2-C_4), en el que el alquenilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{13} ,
 5 (7) $-(C=O)_m$ -alquinilo (C_2-C_4), en el que el alquinilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{13} ,
 (8) $-(C=O)_m-O_n$ -fenilo o $-(C=O)_m-O_n$ -naftilo, en el que el fenilo o naftilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{13} ,
 10 (9) $-(C=O)_m-O_n$ -heterociclo, en el que el heterociclo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{13} ,
 (10) $-(C=O)_m-NR^{10}R^{11}$,
 (11) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,
 (12) $-S(O)_q-R^{12}$,
 (13) $-CO_2H$,
 15 (14) $-CN$ y
 (15) $-NO_2$;

R^3 es alquilo (C_1-C_6);

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_6), que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{13} , o R^4 y R^5 pueden estar unidos entre sí formando un cicloalquilo (C_3-C_6) con el átomo de carbono al que están unidos, de manera que el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{13} ;

R^{13} se selecciona del grupo que consiste en:

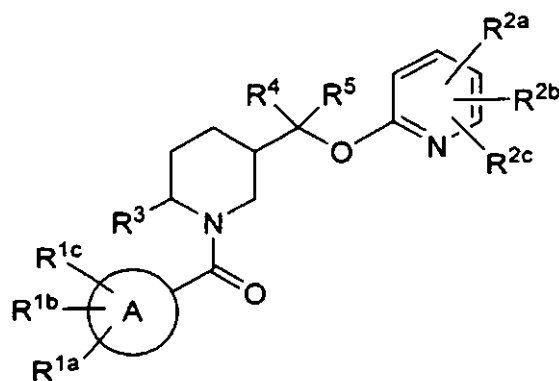
- (1) halógeno,
 (2) hidroxilo,
 25 (3) $-(C=O)_m-O_n$ -alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{14} ,
 (4) $-O_n$ -perfluoroalquilo (C_1-C_3),
 (5) $-(C=O)_m-O_n$ -cicloalquilo (C_3-C_6), en el que el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{14} ,
 30 (6) $-(C=O)_m$ -alquenilo (C_2-C_4), en el que el alquenilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{14} ,
 (7) $-(C=O)_m$ -alquinilo (C_2-C_4), en el que el alquinilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{14} ,
 (8) $-(C=O)_m-O_n$ -fenilo o $-(C=O)_m-O_n$ -naftilo, en el que el fenilo o naftilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{14} ,
 35 (9) $-(C=O)_m-O_n$ -heterociclo, en el que el heterociclo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{14} ,
 (10) $-(C=O)_m-NR^{10}R^{11}$,
 (11) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,
 40 (12) $-S(O)_q-R^{12}$,
 (13) $-CO_2H$,
 (14) $-CN$ y
 (15) $-NO_2$;

R^{14} se selecciona del grupo que consiste en:

- (1) hidroxilo,
 (2) halógeno,
 (3) alquilo (C_1-C_6),
 (4) -cicloalquilo (C_3-C_6),
 50 (5) -O-alquilo (C_1-C_6),
 (6) -O(C=O)-alquilo (C_1-C_6),
 (7) -NH-alquilo (C_1-C_6),
 (8) fenilo,
 (9) heterociclo,
 (10) $-CO_2H$ y;
 55 (11) $-CN$;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

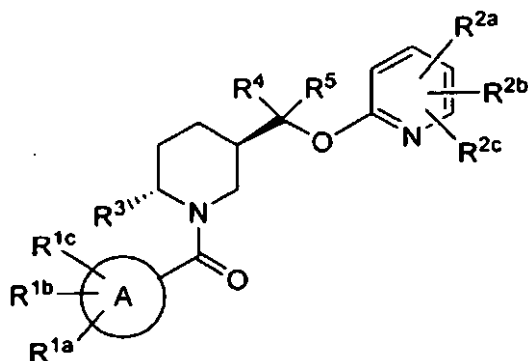
Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula Ia:



Ia

en la que A, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R³, R⁴ y R⁵ se definen en la presente memoria; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

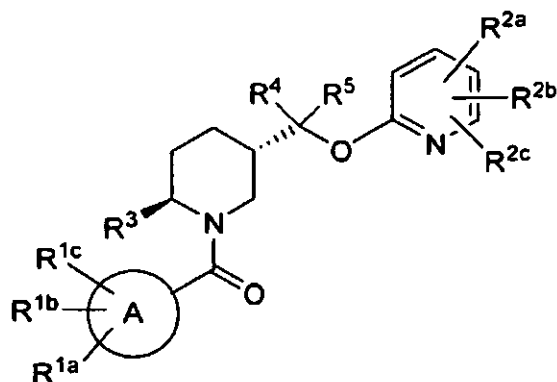
Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula Ia':



5

en la que A, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R³, R⁴ y R⁵ se definen en la presente memoria; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

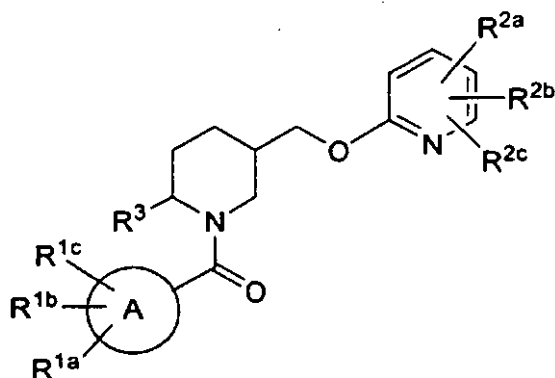
Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula Ia'':



Ia''

10 en la que A, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R³, R⁴ y R⁵ se definen en la presente memoria; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

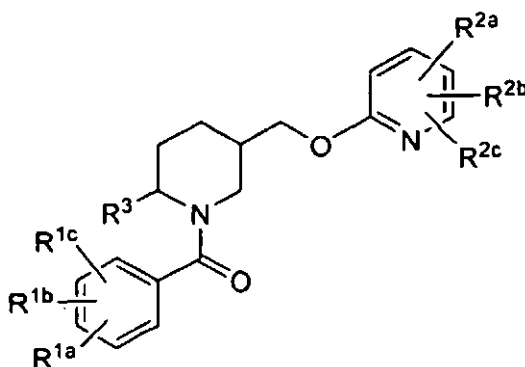
Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula Ib:



Ib

en la que A, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R³ se definen en la presente memoria; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula Ic:

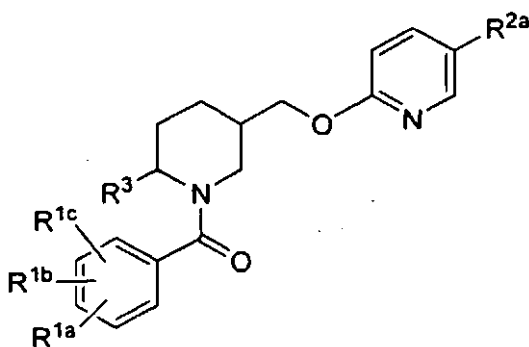


Ic

5

en la que A, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} y R³ se definen en la presente memoria; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

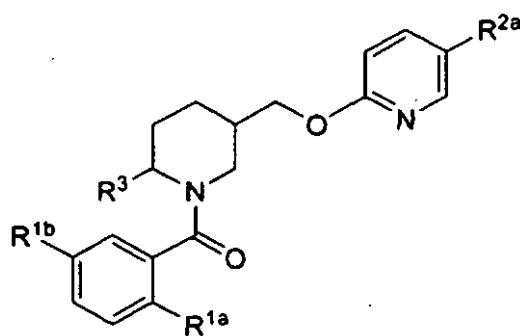
Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula Id:



Id

10 en la que R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{2a} y R³ se definen en la presente memoria; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

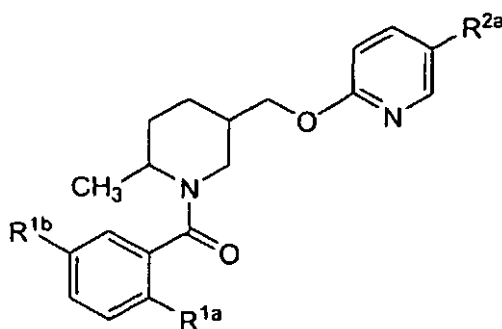
Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula Ie:



1e

en la que R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} y R^3 se definen en la presente memoria; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización de la presente invención incluye compuestos de fórmula 1f:



1f

en la que R^{1a} , R^{1b} y R^{2a} se definen en la presente memoria; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que A es fenilo. Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que A es heteroarilo. Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que A es pirazolilo. Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que A es tiazolilo.

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) hidroxilo,
- (4) alquilo (C_1-C_6), que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, fenilo o naftilo,
- (5) -O-alquilo (C_1-C_6), que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo o fenilo,
- (6) heteroarilo, siendo el heteroarilo seleccionado entre triazolilo, oxazolilo, pirrolilo, imidazolilo, indolilo, piridilo y pirimidinilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo (C_1-C_6), -O-alquilo (C_1-C_6) o $-NO_2$,
- (7) fenilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo (C_1-C_6), -O-alquilo (C_1-C_6) o $-NO_2$,
- (8) -O-fenilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo (C_1-C_6), -O-alquilo (C_1-C_6) o $-NO_2$ y
- (9) -NH-alquilo (C_1-C_6) o -N(alquil (C_1-C_6))(alquilo (C_1-C_6)), que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo (C_1-C_6), -O-alquilo (C_1-C_6) o $-NO_2$.

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) hidroxilo,
- (4) alquilo (C_1-C_6), que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo o fenilo o naftilo,
- (5) -O-alquilo (C_1-C_6), que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo o fenilo,

- (6) heteroarilo, siendo el heteroarilo seleccionado entre triazolilo, oxazolilo y pirimidinilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo o alquilo (C₁-C₆) y
(7) fenilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo o alquilo (C₁-C₆).

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
(2) halógeno,
(3) alquilo (C₁-C₆),
(4) triazolilo,
(5) oxazolilo,
(6) pirimidinilo y
(7) fenilo.

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
(2) cloro,
(3) fluoro,
(4) metilo,
(5) triazolilo,
(6) oxazolilo,
(7) pirimidinilo y
(8) fenilo.

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
(2) halógeno,
(3) hidroxilo,
(4) alquilo (C₁-C₆), que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo o fenilo o naftilo,
(5) -O-alquilo (C₁-C₆), que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo o fenilo,
(6) heteroarilo, siendo el heteroarilo seleccionado entre pirrolilo, imidazolilo, indolilo, piridilo y pirimidinilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), -O-alquilo (C₁-C₆) o -NO₂,
(7) fenilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), -O-alquilo (C₁-C₆) o -NO₂,
(8) -O-fenilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), -O-alquilo (C₁-C₆) o -NO₂ y
(9) -NH-alquilo (C₁-C₆) o -N(alquil (C₁-C₆))(alquilo (C₁-C₆)), que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), -O-alquilo (C₁-C₆) o -NO₂.

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
(2) halógeno,
(3) hidroxilo,
(4) alquilo (C₁-C₆), que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo o fenilo,
(5) -O-alquilo (C₁-C₆), que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo o fenilo y
(6) -NH-alquilo (C₁-C₆) o -N(alquil (C₁-C₆))(alquilo (C₁-C₆)), que está sin sustituir o sustituido con halógeno.

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
(2) halógeno,
(3) alquilo (C₁-C₆), que está sin sustituir o sustituido con halógeno,
(4) -O-alquilo (C₁-C₆), que está sin sustituir o sustituido con halógeno y
(5) -NH-alquilo (C₁-C₆) o -N(alquil (C₁-C₆))(alquilo (C₁-C₆)), que está sin sustituir o sustituido con halógeno.

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
(2) cloro,
(3) fluoro,
(4) bromo,

- (5) metoxilo,
- (6) *t*-butoxilo,
- (7) difluorometilo y
- (8) trifluorometilo.

5 Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
- (2) fluoro y
- (3) trifluorometilo.

10 Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^3 es metilo o etilo. Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^3 es metilo. Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^3 está en la configuración *trans* en el anillo de piperidina con respecto al sustituyente de piridiloximetilo. Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^3 está en la configuración *cis* en el anillo de piperidina con respecto al sustituyente de piridiloximetilo. Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^3 está en la configuración *R* en el anillo de piperidina. Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que el grupo piridiloximetilo está en la configuración *R* en el anillo de piperidina.

Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^4 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6). Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^4 es hidrógeno o metilo. Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^4 es hidrógeno. Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^5 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6). Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^5 es hidrógeno o metilo. Una realización de la presente invención incluye compuestos en los que R^5 es hidrógeno.

Realizaciones específicas de la presente invención incluyen un compuesto que se selecciona del grupo que consiste en los presentes compuestos de los ejemplos de la presente memoria o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden aparecer como "estereoisómeros" entre los que se incluyen racematos y mezclas racémicas, mezclas enantioméricas, enantiómeros simples, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Puede haber otros centros asimétricos adicionales presentes en función de la naturaleza de los diversos sustituyentes presentes en la molécula. Cada uno de los centros asimétricos producirá independientemente dos isómeros ópticos, y se pretenden incluir en el alcance de la presente invención todos los posibles isómeros y diastereómeros ópticos mezclados y en forma de compuestos puros o parcialmente purificados. Se pretende que la presente invención englobe la totalidad de dichas formas isoméricas de estos compuestos. Cuando, en las fórmulas de la invención, se representan los enlaces con el carbono quiral en forma de líneas rectas, se entiende que ambas configuraciones (*R*) y (*S*) del carbono quiral y, por consiguiente, tanto los enantiómeros como sus mezclas, están englobados en la fórmula. Por ejemplo, la Fórmula I muestra la estructura de la clase de compuestos sin una estereoquímica específica. Cuando los compuestos de la presente invención contienen un centro quiral, el término "estereoisómero" incluye tanto los enantiómeros como las mezclas de enantiómeros, tales como la mezcla 50:50 específica denominada mezcla racémica.

Las síntesis independientes de estos diastereómeros o de sus separaciones cromatográficas se pueden realizar como se conoce en la técnica mediante la modificación apropiada del procedimiento revelada en la presente memoria. Es posible determinar su estereoquímica absoluta mediante la cristalografía de rayos X de los productos cristalinos o compuestos intermedios cristalinos que se obtienen, si es necesario, con un reactivo que contenga un centro asimétrico de una configuración absoluta conocida. Si se desea, es posible separar las mezclas racémicas de los compuestos de manera que se aislen los enantiómeros individuales. La separación se puede llevar a cabo mediante procedimientos conocidos en la técnica, tales como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos con un compuesto enantioméricamente puro, formando una mezcla diastereomérica, seguido de la separación de los diastereómeros individuales mediante procedimientos estándar, tales como la cristalización fraccional o la cromatografía. Habitualmente, la reacción de acoplamiento es la formación de sales usando una base o un ácido enantioméricamente puro. Entonces se pueden convertir los derivados diastereoméricos en los enantiómeros puros mediante la escisión del residuo quiral añadido. También se puede separar la mezcla racémica de los compuestos directamente mediante procedimientos cromatográficos, utilizando fases estacionarias quirales, cuyos procedimientos son ampliamente conocidos en la técnica. Alternativamente, se puede obtener cualquier enantiómero de un compuesto mediante síntesis estereoselectiva usando materiales iniciales ópticamente puros o reactivos de una configuración conocida mediante procedimientos conocidos en la técnica.

55 Como los expertos en la técnica aprecian, halógeno o halo, como se usa en la presente memoria, pretende incluir flúor, cloro, bromo y yodo. De igual manera, (C_1-C_6) como en alquilo (C_1-C_6) se define para identificar el grupo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 carbonos en una disposición lineal o ramificada, de modo que alquilo (C_1-C_6) incluye específicamente metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, pentilo y hexilo. Un grupo designado como sustituido independientemente con sustituyentes puede estar independientemente sustituido con múltiples números de dichos

sustituyentes. El término "heterociclo", como se usa en la presente memoria, incluye restos heterocíclicos tanto saturados como insaturados, en el que los restos heterocíclicos insaturados (i.e. "heteroarilo") incluyen benzoimidazolilo, bencimidazonilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazepino, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinnolinilo, furanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indolazínilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftípiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolína, isoxazolína, oxetanilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalínilo, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo y sus *N*-óxidos; y en el que los restos heterocíclicos saturados incluyen azetidínilo, 1,4-dioxanilo, hexahidroazepínilo, piperazinilo, piperidinilo, piridin-2-onilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, thiomorfolinilo y tetrahidrotienilo, y sus *N*-óxidos.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases orgánicas o inorgánicas y ácidos orgánicos o inorgánicos. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, sales férricas, sales ferrosas, de litio, de magnesio, sales mangánicas, sales manganosas, de potasio, de sodio, de cinc y similares. Las realizaciones particulares incluyen las sales de amonio, de calcio, de magnesio, de potasio y de sodio. Las sales en forma sólida pueden existir en más de una estructura cristalina y también pueden estar en forma de hidratos. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre las que se incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, *N,N'*-dibenciletilen-diamina, dietilamina, 2-dietil-aminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, *N*-etil-morfolina, *N*-etilpiperidina, glutamina, glucosalina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, terobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

Cuando el compuesto de la presente invención es básico, las sales se pueden preparar a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos orgánicos e inorgánicos. Dichos ácidos incluyen ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, *p*-toluenosulfónico y similares. Las realizaciones particulares incluyen los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, fumárico y tartárico. Se entenderá que, como se usan en la presente memoria, las referencias a los compuestos de Fórmula I pretenden incluir también las sales farmacéuticamente aceptables.

Para ejemplificar la invención, se presenta el uso de los compuestos revelados en los ejemplos y en la presente memoria. Los compuestos específicos de la presente invención incluyen un compuesto que se selecciona del grupo que consiste en los compuestos revelados en los siguientes ejemplos y sus sales farmacéuticamente aceptables, y enantiómeros individuales o diastereómeros de los mismos.

Los presentes compuestos son útiles en un procedimiento para antagonizar la actividad de los receptores de orexinas en un paciente, tal como un mamífero, en necesidad de dicha inhibición que comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto. La presente invención se dirige al uso de los compuestos revelados en la presente memoria como antagonistas de la actividad de los receptores de orexinas. Además de primates, especialmente, de seres humanos, se puede tratar una variedad de otros mamíferos según el procedimiento de la presente invención. La presente invención se dirige a un compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en medicina. La presente invención se dirige además a un uso de un compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para antagonizar la actividad de los receptores de orexinas o tratar los trastornos y enfermedades indicados en la presente memoria en seres humanos y animales.

El sujeto tratado en los presentes procedimientos es, generalmente, un mamífero tal como un ser humano, varón o hembra. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del presente compuesto que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que esté siendo estudiado por el investigador, veterinario, médico u otro profesional sanitario. Se reconoce que cualquier experto en la materia puede afectar a los trastornos neurológicos y psiquiátricos tratando a un paciente que en ese momento esté afectado por los trastornos, o mediante el tratamiento profiláctico de un paciente afectado por los trastornos con una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención. Como se usan en la presente memoria, los términos "tratamiento" y "tratar" se refieren a todos los procedimientos en los que se puede haber un retraso, una interrupción, una pausa, un control o una detención de la progresión de los trastornos neurológicos y psiquiátricos descritos en la presente memoria, pero no indican necesariamente una eliminación total de todos los síntomas de los trastornos, ni la terapia profiláctica de las afecciones mencionadas, particularmente, en un paciente que esté predispuesto a dicha enfermedad o trastorno. Se entenderá que las expresiones "administración de" y/o "administrar un" compuesto significan proporcionar un compuesto de la invención o un profármaco de un compuesto de la invención a un individuo en necesidad del mismo.

Como se usa en la presente memoria, el término "composición" pretende englobar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que proceda, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Dicho término en

relación con una composición farmacéutica pretende englobar un producto que comprende el/los ingrediente/s activo/s y el/los ingrediente/s inerte/s que constituyen el vehículo, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, la complejación o la agregación de dos o más cualquiera de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención engloban cualquier composición elaborada mezclando un compuesto de la presente invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable. "Farmacéuticamente aceptable" pretende significar que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con el resto de ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el receptor del mismo.

La utilidad de los compuestos según la presente invención como antagonistas de los receptores de orexinas OX1R y/o OX2R se puede determinar fácilmente sin la necesidad de experimentación mediante la metodología ampliamente conocida en la técnica, entre la que se incluye "el análisis de flujo de Ca^{2+} con un lector de placas FLIPR" (Okumura *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 280:976-981, 2001). En un experimento típico, se determinó la actividad antagonista de los receptores de OX1 y OX2 de los compuestos de la presente invención según el siguiente procedimiento experimental. Para las mediciones del calcio intracelular, se cultivan células de ovario de hámster chino (CHO) que expresan el receptor de la orexina-1 de rata o el receptor de la orexina-2 humano en DMEM modificado de Iscove que contiene L-glutamina 2mM, 0,5 g/ml de G418, complemento de hipoxantina-timidina al 1%, 100 U/ml de penicilina, 100 ug/ml de estreptomycin y suero fetal bovino desactivado con calor (SFB) al 10%. Se sembraron las células a 20.000 células/pocillo en placas estériles de fondo transparente de 384 pocillos negras Becton-Dickinson revestidas con poli-D-lisina. Todos los reactivos se adquirieron en GIBCO-Invitrogen Corp. Se incuban las placas sembradas durante una noche a 37°C y CO_2 al 5%. Se prepara orexina A humana Ala-6,12 como agonista en forma de una solución madre 1mM en albúmina de suero bovino (ASB) 1% y se diluye en tampón de análisis (HBSS que contiene HEPES 20mM, ASB al 0,1% y probenecid 2,5mM, pH 7,4) para su uso en el análisis a una concentración final de 70pM. Los compuestos de prueba se preparan como una solución madre 10mM en DMSO, luego se diluyen en placas de 384 pocillos, primero en DMSO, luego en tampón de análisis. El día del análisis, se lavan las células 3 veces con 100 ul de tampón de análisis y luego se incuban durante 60 min (37°C, CO_2 al 5%) en 60 ul de tampón de análisis que contiene éster Fluo-4AM 1uM, ácido plurónico al 0,02% y ASB al 1%. Entonces se aspira la solución de carga de colorante y se lavan las células 3 veces con 100 ul de tampón de análisis. Se dejan 30 ul del mismo tampón en cada pocillo. En el lector de placas de imágenes fluorescentes (FLIPR, Molecular Devices), se añaden los compuesto de prueba a la placa en un volumen de 25 ul, se incuban durante 5 min y, finalmente, se añaden 25 ul de agonista. Se mide la fluorescencia de cada pocillo en intervalos de 1 segundo durante 5 minutos y se compara la altura de cada pico de fluorescencia con la altura del pico de fluorescencia inducido por orexina-A Ala-6,12 70pM con tampón en lugar de antagonista. Se determina el valor de CI_{50} (la concentración del compuesto necesaria para inhibir el 50% de la respuesta agonista) para cada antagonista. Alternativamente, se puede analizar la potencia de los compuestos mediante un ensayo de unión a radioligandos (descrito en Bergman *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 1425-1430), en el que se determina la constante de inhibición (K_i) en membranas preparadas de células CHO que expresan bien el receptor de OX1 o el receptor de OX2. Mediante estos análisis, se puede determinar la actividad antagonista intrínseca de los receptores de orexinas de un compuesto que se puede usar en la presente invención.

En concreto, los compuestos de los siguientes ejemplos resultaron tener actividad antagonista hacia el receptor de la orexina-1 de rata y/o el receptor de la orexina-2 humano en los análisis anteriormente mencionados, en general, con una CI_{50} de menos de aproximadamente 50 μM . Muchos compuestos de la presente invención resultaron tener actividad antagonista hacia el receptor de la orexina-1 de rata y/o al receptor de la orexina-2 humano en los análisis anteriormente mencionados con una CI_{50} de menos de aproximadamente 100nM. Los compuestos de la presente invención también tienen actividad en el ensayo de unión a radioligandos, generalmente, con una K_i < 100nM frente al receptor de la orexina-1 y/o al receptor de la orexina-2. En la Tabla 2, se proporcionan datos adicionales. Dicho resultado indica la actividad intrínseca de los compuestos usados como antagonistas del receptor de la orexina-1 y/o del receptor de la orexina-2. La presente invención también incluye compuestos en el alcance genérico de la invención que poseen actividad como agonistas del receptor de la orexina-1 y/o del receptor de la orexina-2. Con respecto a otros compuestos de piperidina, los presentes compuestos presentan propiedades no esperadas, tales como aquéllas con respecto al aumento de potencia, la biodisponibilidad oral, la estabilidad metabólica y/o la selectividad. Por ejemplo, con relación a los compuestos que poseen un anillo de piperidina no sustituido, los presentes compuestos en los que R^3 está sustituido, tal como con un alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$) poseen una potencia inesperadamente mayor en el receptor de la orexina-1 y/o el receptor de la orexina-2.

Los receptores de orexinas han estado implicados en una amplia selección de funciones biológicas. Esto ha sugerido un posible papel de estos receptores en una variedad de procesos patológicos en seres humanos o en otras especies. Los compuestos de la presente invención tienen utilidad en tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de una variedad de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con los receptores de orexinas, incluyendo una o más de las siguientes afecciones o enfermedades: trastornos del sueño, alteraciones del sueño, incluyendo el aumento de la calidad del sueño, la mejora de la calidad del sueño, el aumento de la eficacia del sueño, el aumento del mantenimiento del sueño; el aumento del valor calculado a partir del tiempo que el sujeto duerme dividido entre el tiempo que el sujeto intenta conciliar el sueño; mejora del inicio del sueño; disminución de la latencia o del tiempo hasta que se concilia el sueño; disminución de las dificultades para conciliar el sueño; aumento de la continuidad del sueño; disminución del número de despertares durante el sueño; disminución de los despertares intermitentes durante el sueño; disminución de los despertares nocturnos; disminución del tiempo que se pasa despierto tras la conciliación

inicial del sueño; aumento de la cantidad total de sueño; reducción de la fragmentación del sueño; alteración del horario, la frecuencia y la duración de las sesiones de sueño REM; alteración del horario, la frecuencia o la duración de las sesiones de sueño de onda lenta (i.e., fases 3 ó 4); aumento de la cantidad y del porcentaje del sueño de fase 2; promoción del sueño de onda lenta; aumento de la actividad del EEG delta durante el sueño, disminución de los despertares nocturnos, especialmente, los despertares temprano por la mañana; aumento del estado de alerta diurno; reducción de la somnolencia diurna; tratamiento o reducción de la somnolencia excesiva durante el día; aumento de la satisfacción con la intensidad del sueño; aumento del mantenimiento del sueño; insomnio idiopático; problemas del sueño; insomnio, hipersomnio, hipersomnio idiopático, hipersomnio repetitivo, hipersomnio intrínseco, narcolepsia, interrupción del sueño, apnea del sueño, estado de vigilia, mioclonia nocturna, interrupciones del sueño REM, *jet-lag*, alteraciones del sueño por cambios de turno laboral, disomnias, terrores nocturnos, insomnias asociadas con depresión, trastornos emocionales y/o del humor, enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo, así como sonambulismo y enuresis, y trastornos del sueño como consecuencia del envejecimiento; síndrome vespertino de Alzheimer; afecciones asociadas con la ritmicidad circadiana, así como trastornos físicos y mentales asociados con los desplazamientos por diferentes franjas horarias y con la rotación de los turnos de trabajo, afecciones debidas a fármacos que reducen el sueño REM como uno de los efectos secundarios; fibromialgia; síndromes que se manifiestan en forma de sueño no reparador y dolor muscular o apnea del sueño, que se asocia con alteraciones respiratorias durante el sueño; afecciones que resultan de una disminución de la calidad del sueño; aumento del aprendizaje; aumento de la memoria; aumento de la retención de la memoria; trastornos de alimentación asociados con una ingesta excesiva de comida y complicaciones asociadas con la misma, trastornos de alimentación compulsiva, obesidad (debida a cualquier causa, ya sea genética o ambiental), trastornos relacionados con la obesidad, entre los que se incluyen sobrealimentación y bulimia nerviosa, hipertensión, diabetes, concentraciones elevadas de insulina en plasma y resistencia a la insulina, dislipidemias, hiperlipidemia, cáncer de endometrio, de mama, de próstata y de colon, osteoartritis, apnea del sueño obstructiva, coledolitiasis, cálculos, enfermedad cardíaca, ritmos cardíacos anómalos y arritmias, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cardíaca coronaria, muerte súbita, apoplejía, enfermedad de ovario poliquístico, craneofaringioma, Síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, sujetos con GH deficiente, baja estatura de variante normal, síndrome de Turner y otras afecciones patológicas que muestran una actividad metabólica reducida o una disminución del gasto de energía en reposo como un porcentaje de la masa libre de grasa total, p.ej., niños con leucemia linfoblástica aguda, síndrome metabólico, también conocido como Síndrome X, síndrome de resistencia a la insulina, anomalías en la hormona reproductora, disfunción sexual y reproductora, tal como alteración de la fertilidad, infertilidad, hipogonadismo en varones e hirsutismo en mujeres, defectos fetales asociados con la obesidad materna, trastornos de movilidad gastrointestinal, tales como reflujo gastro-esofágico relacionados con la obesidad, trastornos respiratorios, tales como síndrome de hipoventilación por obesidad (síndrome de Pickwickian), dificultad para respirar, trastornos cardiovasculares, inflamación, tal como inflamación sistémica de la vasculatura, aterosclerosis, hipercolesterolemia, hiperuricemia, dolor de la parte inferior de la espalda, enfermedad de la vesícula biliar, gota, cáncer de riñón, aumento del riesgo anestésico, reducción del riesgo de resultados secundarios de obesidad, tal como la reducción del riesgo de hipertrofia del ventrículo izquierdo; enfermedades o trastornos en los que se produce una actividad oscilatoria anómala en el cerebro, entre los que se incluyen depresión, migrañas, dolor neuropático, enfermedad de Parkinson, psicosis y esquizofrenia, así como enfermedades o trastornos en los que hay un acoplamiento anómalo de la actividad, particularmente, a través del tálamo; aumento de la función cognitiva; aumento de la memoria; aumento de la retención de la memoria; aumento de la respuesta inmune; aumento de la función inmune; sofocos; sudores nocturnos; aumento de la esperanza de vida; esquizofrenia; trastornos musculares que se controlan mediante ritmos de excitación/relajación impuestos por el sistema neuronal, tales como el ritmo cardíaco y otros trastornos del sistema cardiovascular; afecciones relacionadas con la proliferación de células, tales como la vasodilatación o la vasoconstricción y la presión sanguínea; cáncer; arritmia cardíaca; hipertensión; insuficiencia cardíaca congestiva; afecciones del sistema genital/urinario; trastornos de la función sexual y la fertilidad; adecuación de la función renal; sensibilidad a anestésicos; trastornos del estado de ánimo, tales como depresión o, más particularmente, trastornos depresivos, por ejemplo, trastornos depresivos de un solo episodio o principales recurrentes y trastornos distímicos o trastornos bipolares, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico, trastornos del estado de ánimo debidos a una afección médica general y trastornos del estado de ánimo inducidos por sustancias; trastornos de ansiedad, entre los que se incluyen trastorno por estrés agudo, agorafobia, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo-compulsivo, ataque de pánico, trastorno de pánico, trastorno por estrés post-traumático, trastorno de ansiedad ante una separación, fobia social, fobia específica, trastorno de ansiedad inducido por sustancias y ansiedad debida a una afección médica general; trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos, tales como déficits cerebrales posteriores a una cirugía de bypass cardíaco y un injerto, apoplejía, apoplejía isquémica, isquemia cerebral, traumatismo de la médula espinal, traumatismo de cabeza, hipoxia perinatal, paro cardíaco, daño neuronal hipoglucémico; Corea de Huntington; esclerosis lateral amiotrófica; esclerosis múltiple; daño ocular; retinopatía; trastornos cognitivos; enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos; espasmos musculares y trastornos asociados con espasticidad muscular, entre los que se incluyen temblores, epilepsia, convulsiones; trastornos cognitivos, entre los que se incluyen demencia (asociada con la enfermedad de Alzheimer, isquemia, traumatismo, problemas vasculares o apoplejía, enfermedad de VIH, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, hipoxia perinatal, otras afecciones médicas generales o abuso de sustancias); delirio, trastornos amnésicos o declive cognitivo relacionado con el envejecimiento; esquizofrenia o psicosis, incluyendo esquizofrenia (paranoide, desorganizada, catatónica o no diferenciada), trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoaectivo, trastorno desilusional, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una afección médica general y trastorno psicótico inducido por sustancias;

trastornos relacionados con sustancias y conductas adictivas (incluyendo delirio inducido por sustancias, demencia persistente, trastorno amnésico persistente, trastorno psicótico o trastorno de ansiedad; tolerancia, alimentación adictiva, dependencia o abstinencia de sustancias entre las que se incluyen alcohol, anfetaminas, cánnabis, cocaína, halucinógenos, inhalantes, nicotina, opiáceos, fenciclidina, sedantes, hipnóticos y ansiolíticos); trastornos del movimiento, entre los que se incluyen aquinesias y síndromes rígidos aquinéticos (incluyendo la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por fármacos, parkinsonismo postencefalítico, parálisis supranuclear progresiva, atrofia de múltiples sistemas, degeneración corticobasal, complejo de parkinsonismo-demencia-ELA y calcificación de los ganglios basales), síndrome de fatiga crónica, fatiga, incluyendo fatiga por Parkinson, fatiga por esclerosis múltiple, fatiga provocada por trastornos del sueño o un trastorno del ritmo circadiano, parkinsonismo inducido por una medicación (tal como parkinsonismo inducido por neurolepticos, síndrome maligno neuroleptico, distonía aguda inducida por neurolepticos, acatisia aguda inducida por neurolepticos, disquinesia tardía inducida por neurolepticos y temblor postural inducido por una medicación), síndrome de Gilles de la Tourette, epilepsia y disquinesias [incluyendo temblor (tal como temblor en reposo, temblor esencial, temblor postural y temblor intencionado), corea (tal como corea de Sydenham, enfermedad de Huntington), corea hereditaria benigna, neuroacantocitosis, corea sintomática, corea inducida por fármacos y hemibalismo), mioclonía (incluyendo mioclonía generalizada y mioclonía focal), tics (incluyendo tics simples, tics complejos y tics sintomáticos), síndrome de piernas inquietas y distonía (incluyendo distonía generalizada, tal como distonía idiopática, distonía inducida por fármacos, distonía sintomática y distonía paroximal y distonía focal, tal como blefaroespasmó, distonía oromandibular, disfonía espasmódica, tortícolis espasmódica, distonía axial, calambre distónico del escritor y distonía hemipléjica); trastorno de déficit de atención/hiperactividad (TDAH); trastorno de conducta; migraña (incluyendo dolor de cabeza de migraña); incontinencia urinaria; tolerancia a sustancias, abstinencia de sustancias (incluyendo sustancias tales como opiáceos, nicotina, tabaco, alcohol, benzodiazepinas, cocaína, sedantes, hipnótico, etc.); psicosis; esquizofrenia; ansiedad (incluyendo trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de pánico y trastorno obsesivo compulsivo); trastornos del estado de ánimo (incluyendo depresión, manías, trastornos bipolares); neuralgia trigeminal; pérdida de audición; tinnitus; daño neuronal, incluyendo daño ocular; retinopatía; degeneración macular del ojo; emesis; edema cerebral; dolor, incluyendo estados de dolor agudo y crónico, dolor severo, dolor intratable, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor post-traumático, dolor óseo y de articulaciones (osteoartritis), dolor por movimiento repetitivo, dolor dental, dolor por cáncer, dolor miofascial (lesión muscular, fibromialgia), dolor perioperatorio (cirugía genal, ginecológica), dolor crónico, dolor neuropático, dolor post-traumático, neuralgia trigeminal, migraña y dolor de cabeza de migraña;

Así pues, en realizaciones específicas, la presente invención proporciona compuestos para: aumentar la calidad del sueño; aumentar el mantenimiento del sueño; aumentar el sueño REM; aumentar el sueño de fase 2; disminuir la fragmentación de los patrones del sueño; tratar el insomnio; aumentar la cognición; aumentar la retención de la memoria; tratar o controlar la obesidad; tratar o controlar la depresión; tratar, controlar, mejorar o reducir el riesgo de epilepsia, incluyendo la epilepsia de ausencia; tratar o controlar el dolor, incluyendo dolor neuropático; tratar o controlar la enfermedad de Parkinson; tratar o controlar la psicosis; o tratar, controlar, mejorar o reducir el riesgo de esquizofrenia en un paciente mamífero en necesidad de los mismos.

Los presentes compuestos también son útiles en un procedimiento para la prevención, el tratamiento, el control, la mejora o la reducción del riesgo de padecer las enfermedades, los trastornos y las afecciones indicadas en la presente memoria. La dosis del ingrediente activo de las composiciones de la presente invención se puede variar, sin embargo, es necesario que la cantidad del ingrediente activo sea tal que se obtenga una forma farmacéutica adecuada. El ingrediente activo se puede administrar a los pacientes (animales y seres humanos) en necesidad de dicho tratamiento en dosis que proporcionen la eficacia farmacéutica óptima. La dosis seleccionada depende del efecto terapéutico deseado, de la vía de administración y de la duración del tratamiento. La dosis variará de un paciente a otro en función de la naturaleza y gravedad de la enfermedad, del peso del paciente, de las dietas especiales que el paciente esté siguiendo, de la medicación concurrente y de otros factores reconocidos por los expertos en la técnica. Generalmente, se administran niveles de dosis de entre 0,0001 a 10 mg/kg de peso corporal al día al paciente, p.ej., seres humanos y seres humanos de la tercera edad, para obtener un antagonismo eficaz de los receptores de orexinas. El intervalo de dosis será, generalmente, de aproximadamente 0,5 mg a 1,0 g por paciente al día, que se administrará en una sola dosis o en múltiples dosis. En una realización, el intervalo de dosis será de aproximadamente 0,5 mg a 500 mg por paciente al día; en otra realización, de aproximadamente 0,5 mg a 200 mg por paciente al día; y en otra realización más, de aproximadamente 5 mg a 50 mg por paciente al día. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden proporcionar en una forma de dosificación sólida, tal como una que comprenda aproximadamente 0,5 mg a 500 mg de ingrediente activo o que comprenda de aproximadamente 1 mg a 250 mg de ingrediente activo. La composición farmacéutica se puede proporcionar en una formulación de dosificación sólida que comprenda aproximadamente 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg o 250 mg de ingrediente activo. Para una administración oral, las composiciones se pueden proporcionar en forma de comprimidos que contengan de 1,0 a 1.000 miligramos de ingrediente activo, tal como 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 y 1.000 miligramos de ingrediente activo para realizar un ajuste sintomático de la dosis en el paciente que se vaya a tratar. Los compuestos se pueden administrar en una pauta de 1 a 4 veces al día, tal como una vez o dos veces al día.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con uno o más fármacos diferentes en el tratamiento, la prevención, el control, la mejora o la reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la presente invención o los otros fármacos pueden tener utilidad, de manera que la combinación de

los fármacos sea más segura o más eficaz que cualquier fármaco solo. Dicho/s otro/s fármaco/s se pueden administrar por una vía y en una cantidad comúnmente usadas para ellos, simultánea o consecutivamente a un compuesto de la presente invención. Cuando se usa un compuesto de la presente invención simultáneamente a uno o más fármacos distintos, se contempla una composición farmacéutica en forma de dosis unitaria que contiene dichos otros fármacos y el compuesto de la presente invención. Sin embargo, la terapia de combinación también puede incluir terapias en las que el compuesto de la presente invención u uno o más otros fármacos se administren en diferentes momentos que se solapen. También se contempla que cuando se usan en combinación con uno o más otros ingredientes activos, los compuestos de la presente invención y otros ingredientes activos se pueden usar en dosis inferiores que cuando se usa cada uno individualmente. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquéllas que contienen uno o más ingredientes activos diferentes, además de un compuesto de la presente invención. Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto de la presente invención no sólo con otro compuesto activo, sino también con otros dos o más compuestos activos.

Asimismo, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con otros fármacos que se usan en la prevención, el tratamiento, el control, la mejoría o la reducción del riesgo de padecer las enfermedades o las afecciones para las que los compuestos de la presente invención son útiles. Dichos otros fármacos se pueden administrar por una vía y en una cantidad comúnmente usadas para ellos, simultánea o consecutivamente a un compuesto de la presente invención. Cuando se usa un compuesto de la presente invención simultáneamente a uno o más fármacos distintos, se contempla una composición farmacéutica que contiene dichos otros fármacos además del compuesto de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquéllas que también contienen uno o más ingredientes activos distintos, además de un compuesto de la presente invención.

La proporción en peso del compuesto de la presente invención con respecto al segundo ingrediente activo se puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. Generalmente, se usará una dosis eficaz de cada uno. Así pues, por ejemplo, cuando se combina un compuesto de la presente invención con otro agente, la proporción en peso del compuesto de la presente invención con respecto al otro agente, generalmente, variará de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, tal como de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros ingredientes activos, en general, también estarán en el intervalo anteriormente mencionado, pero en cada caso, se usará una dosis eficaz de cada ingrediente activo. En dichas combinaciones, el compuesto de la presente invención y otros agentes activos se pueden administrar por separado o en combinación. Además, la administración de un elemento puede ser anterior, simultánea o posterior a la administración del/de los otro/s agente/s.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con otros compuestos que sean conocidos en la técnica por su utilidad como potenciadores de la calidad del sueño y por su papel en la prevención y el tratamiento de los trastorno del sueño y las alteraciones del sueño, incluyendo, p.ej., sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, agentes contra la ansiedad, antihistaminas, benzodiazepinas, barbituratos, ciclopirononas, agonistas de GABA, antagonistas de 5HT-2, incluyendo antagonistas de 5HT-2A y antagonistas de 5HT-2A/2C, antagonistas de la histamina, incluyendo antagonistas de la histamina H3, agonistas inversos de la histamina H3, imidazopiridinas, tranquilizantes menores, agonistas y antagonistas de la melatonina, agentes melatonérgicos, otros antagonistas de las orexinas y agonistas de las orexinas, agonistas y antagonistas de la procinetina, pirazolopirimidinas, antagonistas del canal del calcio de tipo T, triazolopiridinas y similares, tales como: adinazolam, alobarbitol, alonimid, alprazolam, amitriptilina, amobarbital, amoxapina, armodafinil, APD-125, bentazepam, benzocetamina, brotizolam, bupropión, buspirona, butabarbital, butalbital, capromorelina, capurida, carbocloral, betaína cloral, hidrato cloral, clordiazepóxido, clomipramina, clonazepam, cloperidona, clorazepato, cloretato, clozapina, conazepam, ciprazepam, desipramina, dexclamol, diazepam, dicloralfenazona, divalproex, difenhidramina, doxepina, EMD-281014, eplivanserina, estazolam, eszopiclona, etclorinol, etomidato, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fluvoxamina, fluoxetina, fosazepam, gaboxadol, glutetimida, halazepam, hidroxizina, ibutamoreno, imipramina, indiplón, litio, lorazepam, lormetazepam, LY-156735, maprotilina, MDL-100907, meclocualona, melatonina, mefobarbital, meprobamato, metacualona, metiprilón, midaflur, midazolam, modafinil, nefazodona, NGD-2-73, nisobamato, nitrazepam, nortriptilina, oxazepam, paraldehído, paroxetina, pentobarbital, perlapina, perfenazina, fenelzina, fenobarbital, prazepam, prometazina, propofol, protriptilina, cuazepam, ramelteón, reclazepam, roletamida, secobarbital, sertralina, suproclona, TAK-375, temazepam, tioridazina, tiagabina, tracazolato, tranilcipromaina, trazodona, triazolam, trepíam, tricetamida, triclofós, trifluoperazina, trimetozina, trimipramina, uldazepam, venlafaxina, zaleplón, zolazepam, zopiclona, zolpidem y sus sales y combinaciones de los mismos, y similares, o el compuesto de la presente invención se puede administrar en combinación con el uso de procedimientos físicos, tales como fototerapia o estimulación eléctrica.

En otra realización, el presente compuesto se puede emplear en combinación con otros compuestos que son conocidos en la técnica, bien administrados por separado o en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyendo, pero no limitándose a: (a) sensibilizadores a la insulina, entre los que se incluyen (i) agonistas de PPAR γ , tales como glitazonas (p. ej., ciglitazona; darglitazona; englitazona; isaglitazona (MCC-555); pioglitazona; rosiglitazona; troglitazona; tularik; BRL49653; CLX-0921; 5-BTZD), GW-0207, LG-100641 y LY-300512 y similares); (ii) biguanidas tales como metformina y fenformina; (b) insulina o miméticos de la insulina, tales como biota, LP-100, novarapid, insulina detemir, insulina lispro, insulina glargine, insulina suspensión de cinc (lenta y ultralenta); insulina Lys-Pro, GLP-1 (73-7) (insulintropina); y GLP-1 (7-36)-NH $_2$; (c) sulfonilureas, tales como acetohexamida; clorpropamida; diabinese; glibenclamida; glipizida; gliburida; glimepirida; gliclazida; glipentida; gliquidona; glosolamida; tolazamida; y

tolbutamida; (d) inhibidores de la α -glucosidasa, tales como acarbosa, adiposina; camigliosa; emiglitato; miglitol; voglibosa; pradimicina-Q; salbostatina; CKD-711; MDL-25,637; MDL-73,945; y MOR 14 y similares; (e) hipocolesterolémicos, tales como (i) inhibidores de la HMG-CoA reductasa (atorvastatina, itavastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rivastatina, rosuvastatina, simvastatina y otras estatinas), (ii) absorbentes y secuestrantes de ácidos biliares, tales como colestiramina, colestipol, derivados de dialquilaminoalquilo de un dextrano entrecruzado; Colestid®; LoCholest® y similares, (iii) alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una de sus sales, (iii) receptor proliferador-activador de agonistas α , tales como derivados de ácido fenofíbrico (gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato y benzaifibrato), (iv) inhibidores de la absorción del colesterol tales como ésteres de estanol, beta-sitoesterol, glucósidos de estanol, tales como tiquesida; y azetidinas, tales como ezetimiba y similares e inhibidores de la acil CoA:colesterol aciltransferasa (ACAT)), tales como avasimiba y melinamida, (v) antioxidantes, tales como probucol, (vi) vitamina E y (vii) tiromiméticos; (f) agonistas de PPAR α , tales como beclofibrato, benzaifibrato, ciprofibrato, clofibrato, etofibrato, fenofibrato y gemfibrozil; y otros derivados de ácido fíbrico, tales como Atromid®, Lopid® y Tricor®, y similares, y agonistas de PPAR α según lo descrito en el documento WO 97/36579 de Glaxo; (g) agonistas de PPAR δ ; (h) agonistas de PPAR α/δ , tales como muraglitazar y los compuestos revelados en el documento US 6.414.002; y (i) agentes antiobesidad, tales como (1) secretores de la hormona del crecimiento, agonistas/antagonistas de receptores de secretores de la hormona del crecimiento, tales como NN703, hexarelina, MK-0677, SM-130686, CP-424,391, I-692,429 y I-163,255; (2) inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B); (3) ligandos de receptores de cannabinoides, tales como antagonistas o agonistas inversos del receptor del cannabinoide CB $_1$, tales como rimonabant (Sanofi Synthelabo), AMT-251 y SR-14778 y SR 141716A (Sanofi Synthelabo), SLV-319 (Solvay), BAY 65-2520 (Bayer); (4) agentes serotoninérgicos anti-obesidad, tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina y sibutramina; (5) agonistas del adrenoreceptor β_3 , tales como AD9677/TAK677 (Dainippon/Takeda), CL-316,243, SB 418790, BRL-37344, L-796568, BMS-196085, BRL-35135A, CGP12177A, BTA-243, Trecadrine, Zeneca D7114, SR 59119A; (6) inhibidores de la lipasa pancreática, tales como orlistat (Xenical®), Triton WR1339, RHC80267, lipstatina, tetrahidrolipestatina, teasaponina, dietilumbelliferil fosfato; (7) antagonistas del neuropéptido Y1, tales como BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906, GI-264879A; (8) antagonistas del neuropéptido Y5, tales como GW-569180A, GW-594884A, GW-587081X, GW-548118X, FR226928, FR 240662, FR252384, 1229U91, GI-264879A, CGP71683A, LY-377897, PD-160170, SR-120562A, SR-120819A y JCF-104; (9) antagonistas del receptor de las hormonas concentradoras de la melanina (MCH); (10) antagonistas del receptor de la hormona concentradora de la melanina 1 (MCH1R), tales como T-226296 (Takeda); (11) agonistas/antagonistas del receptor de la hormona concentradora de la melanina (MCH2R); (12) antagonistas de los receptores de orexinas, tales como SB-334867-A y los revelados en las publicaciones de patente de la presente memoria; (13) inhibidores de la reabsorción de la serotonina, tales como fluoxetina, paroxetina y sertralina; (14) agonistas de la melanocortina, tales como Melanotan II; (15) otros agonistas de Mc4r (receptor de la melanocortina 4), tales como CHIR86036 (Chiron), ME-10142 y ME-10145 (Melacure), CHIR86036 (Chiron); PT-141 y PT-14 (Palatin); (16) agonistas de 5HT-2; (17) agonistas de 5HT2C (receptor de la serotonina 2C), tales como BVT933, DPCA37215, WAY161503, R-1065; (18) antagonistas de galanina; (19) agonistas de CCK; (20) agonistas de CCK-A (colecistoquinina-A), tales como AR-R 15849, GI 181771, JMV-180, A-71378, A-71623 y SR14613; (22) agonistas de la hormona liberadora de corticotropina; (23) moduladores del receptor de la histamina 3 (H3); (24) antagonistas/agonistas inversos del receptor de la histamina 3 (H3), tales como hioperamida, N-(4-pentenil)carbamato de 3-(1H-imidazol-4-il)propilo, clobenpropit, yodofenpropit, imoproxifán, GT2394 (Giatech) y O-[3-(1H-imidazol-4-il)propanol]-carbamat; (25) inhibidores de β -hidroxi-esteroide-deshidrogenoasa-1 (β -HSD-1); (26) inhibidores de PDE (fosfodiesterasa), tales como teofilina, pentoxifilina, zaprinast, sildenafil, amrinona, milrinona, cilostamida, rolipram y cilomilast; (27) inhibidores de fosfodiesterasa-3B (PDE3B); (28) inhibidores del transporte de NE (norepinefrina), tales como GW 320659, despiramina, talsupram y nomifensina; (29) antagonistas del receptor de grelina; (30) leptina, incluyendo la leptina humana recombinante (PEG-OB, Hoffman La Roche) y leptina humana de metionilo recombinante (Amgen); (31) derivados de leptina; (32) agonistas de BRS3 (receptor de la bombesina de subtipo 3), tales como [D-Phe6,beta-Ala11,Phe13,Nle14]Bn(6-14) y [D-Phe6,Phe13]Bn(6-13)propilamida y aquellos compuestos revelados en *Pept. Sci.*, Agosto de 2002; 8(8): 461-75; (33) CNTF (factores neurotróficos ciliares), tales como GI-181771 (Glaxo-SmithKline), SR146131 (Sanofi Synthelabo), butabindida, PD170,292 y PD 149164 (Pfizer); (34) derivados de CNTF, tales como axokina (Regeneron); (35) inhibidores de la reabsorción de monoamina, tales como sibutramina; (36) activadores de UCP-1 (proteína de desacoplamiento-1), 2 ó 3, tales como ácido fitánico, ácido 4-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-propenil]benzoico (TTNPB), ácido retinoico; (37) agonistas β de la hormona tiroidea, tales como KB-2611 (KaroBioBMS); (38) inhibidores de FAS (sintasa de ácidos grasos), tales como Cerulenin y C75; (39) inhibidores de DGAT1 (diacilglicerol-aciltransferasa 1); (40) inhibidores de DGAT2 (diacilglicerol-aciltransferasa 2); (41) inhibidores de ACC2 (acetil-CoA carboxilasa-2); (42) antagonistas de glucocorticoides; (43) acil-estrógenos, tales como oleoil-estrón, revelada en del Mar-Grasa, M. *et al.*, *Obesity Research*, 9:202-9 (2001); (44) inhibidores de dipeptido peptidasa IV (DP-IV), tales como isoleucina tiazolidada, valina pirrolidada, NVP-DPP728, LAF237, MK-431, P93/01, TSL 225, TMC-2A/2B/2C, FE 999011, P9310/K364, VIP 0177, SDZ 274-444; (46) inhibidores del transportador de dicarboxilato; (47) inhibidores del transportador de la glucosa; (48) inhibidores del transportador del fosfato; (49) Metformina (Glucophage®); y (50) Topiramato (Topimax®); y (50) péptido YY, PYY 3-36, análogos del péptido YY, derivados y fragmentos tales como BIM-43073D, BIM-43004C (Olitvak, D.A. *et al.*, *Dig. Dis. Sci.* 44(3):643-48 (1999)); (51) agonistas del receptor del neuropéptido Y2 (NPY2), tales como NPY3-36, N-acetil-[Leu(28,31)]-NPY 24-36, TASP-V y ciclo-(28/32)-Ac-[Lys28-Glu32]-(25-36)-pNPY; (52) agonistas del neuropéptido Y4 (NPY4), tales como agonistas del péptido pancreático (PP) y otros agonistas de Y4, tales como 1229U91; (54) inhibidores de la ciclooxigenasa-2, tales como etoricoxib, celecoxib, valdecoxib, parecoxib, lumiracoxib, BMS347070, tiracoxib o JTE522, ABT963, CS502 y GW406381, y sus sales farmacéuticamente

aceptables; (55) antagonistas del neuropéptido Y1 (NPY1), tales como BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906, GI-264879A; (56) Antagonistas de opiáceos, tales como nalmefene (Revex®), 3-metoxinaltrexona, naloxona, naltrexona; (57) inhibidor de 11 β HSD-1 (11-beta-hidroxi-esteroid-deshidrogenasa de tipo 1), tales como BVT 3498, BVT 2733; (58) aminorex; (59) amfecloral; (60) anfetamina; (61) benzfetamina; (62) clorfentermina; (63) clobenzorex; (64) cloforex; (65) clominorex; (66) clortermina; (67) cicloxedrina; (68) dextroanfetamina; (69) difemetoxidina, (70) *N*-etilamfetamina; (71) fenbutrazato; (72) fenisorex; (73) fenproporex; (74) fludorex; (75) fluminorex; (76) furfurilmetilamfetamina; (77) levamfetamina; (78) levofacetoperano; (79) mefenorex; (80) metamfepramona; (81) metanfetamina; (82) norpseudoefedrina; (83) pentorex; (84) fendimetrazina; (85) fenmetrazina; (86) picilorex; (87) fitofarm 57; y (88) zonisamida.

En otra realización, el presente compuesto se puede emplear en combinación con un antidepresivo o ansiolítico, incluyendo inhibidores de la reabsorción de la norepinefrina (incluyendo tricíclicos de amina terciaria y tricíclicos de amina secundaria), inhibidores selectivos de la reabsorción de la serotonina (SSRI), inhibidores de la monoamina oxidasa (MAIO), inhibidores reversibles de la monoamina oxidasa (RIMA), inhibidores de la reabsorción de la serotonina y la noradrenalina (SNRI), antagonistas del factor liberador de corticotropina (CRF), antagonistas del α -adrenorreceptor, antagonistas del receptor de la neuroquinina-1, antidepresivos atípicos, benzoazepinas, agonistas o antagonistas de 5-HT_{1A}, especialmente, agonistas parciales de 5-HT_{1A} y antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF). Los agentes específicos incluyen: amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina y trimipramina; amoxapina, desipramina, maprotilina, nortriptilina y protriptilina; fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina; isocarboxazid, fenelzina, tranilcipromina y selegilina; moclobemida; venlafaxina; aprepitant; bupropión, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina; alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam y prazepam; buspirona, flesinoxán, gepirona y ipsapirona, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, el presente compuesto se puede emplear en combinación con agentes contra el Alzheimer; inhibidores de la beta-secretasa; inhibidores de la gamma-secretasa; secretores de la hormona del crecimiento; hormona del crecimiento recombinante; inhibidores de la HMG-CoA reductasa; AINE, entre los que se incluye el ibuprofeno; vitamina E; anticuerpos anti-amiloides; antagonistas del receptor CB-1 o agonistas inversos del receptor CB-1; antibióticos, tales como doxiciclina y rifampina; antagonistas del receptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDA), tales como memantina; inhibidores de colinesterasa, tales como galantamina, rivastigmina, donepezil y tacrina; secretores de la hormona del crecimiento, tales como ibutamoren, ibutamoren mesilato y capromorelina; antagonistas de la histamina H₃; agonistas de AMPA; inhibidores del PDE IV; agonistas inversos de GABA_A; o agonistas nicotínicos neuronales.

En otra realización, el presente compuesto se puede emplear en combinación con sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, agentes contra la ansiedad, ciclopirrolonas, imidazopiridinas, pirazolopirimidinas, tranquilizantes menores, agonistas y antagonistas de la melatonina, agentes melatonérgicos, benzodiazepinas, barbituratos, antagonistas de 5HT-2 y similares, tales como: adinazolam, alobarbitol, alonimid, alprazolam, amitriptilina, amobarbital, amoxapina, bentazepam, benzotamina, brotizolam, bupropión, buspirona, butabarbital, butalbital, capurida, carbocloral, betaína cloral, hidrato cloral, clordiazepóxido, clomipramina, clonazepam, cloperidona, clorazepato, cloretato, clozapina, ciprozepam, desipramina, dexclamol, diazepam, dicloralfenazona, divalproex, difenhidramina, doxepina, estazolam, etclorinol, etomidato, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fluvoxamina, fluoxetina, fosazepam, glutetimida, halazepam, hidroxizina, imipramina, litio, lorazepam, lormetazepam, maprotilina, meclonalona, melatonina, mefobarbital, meprobamato, metacualona, midaflur, midazolam, nefazodona, nisobamato, nitrazepam, nortriptilina, oxazepam, paraldehído, paroxetina, pentobarbital, perlapina, perfenazina, fenelzina, fenobarbital, prazepam, prometazina, propofol, protriptilina, cuazepam, eclazepam, roletamida, secobarbital, sertralina, suproclona, temazepam, tioridazina, tracazolato, tranilcipromina, trazodona, triazolam, trepizolam, tricetamida, triclofós, trifluoperazina, trimetozina, trimipramina, uldazepam, venlafaxina, zaleplón, zolazepam, zopiclona, zolpidem, y sus sales y combinaciones de las mismas, y similares, o el compuesto de la presente invención se puede administrar en combinación con el uso de procedimientos físicos, tales como fototerapia o estimulación eléctrica.

En otra realización, el presente compuesto se puede emplear en combinación con levodopa (con o sin un inhibidor selectivo de la descarboxilasa extracerebral, tal como carbidopa o benserazida), anticolinérgicos tales como biperidén (opcionalmente, como su sal clorhidrato o lactato) y clorhidrato de trihexifenidilo (bezhexol), inhibidores de COMT, tales como entacapona, inhibidores de MOA-B, antioxidantes, antagonistas del receptor de la adenosina A2a, agonistas colinérgicos, antagonistas del receptor de NMDA, antagonistas del receptor de la serotonina y agonistas del receptor de la dopamina, tales como alentemol, bromocriptina, fenoldopam, lisurida, naxagolida, pergolida y pramipexol. Se apreciará que el agonista de la dopamina puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, bromhidrato de alentemol, mesilato de bromocriptina, mesilato de fenoldopam, clorhidrato de naxagolida y mesilato de pergolida. La lisurida y el pramipexol se usan comúnmente en una forma no salina.

En otra realización, el presente compuesto se puede emplear en combinación con acetofenazina, alentemol, bezhexol, bromocriptina, biperidén, clorpromazina, clorprotixeno, clozapina, diazepam, fenoldopam, flufenazina, haloperidol, levodopa, levodopa con benserazida, levodopa con carbidopa, lisurida, loxapina, mesoridazina, molindolona, naxagolida, olanzapina, pergolida, perfenazina, pimozida, pramipexol, risperidona, sulpirida, tetrabenazina, trihexifenidilo, tioridazina, tiotixeno o trifluoperazina.

En otra realización, el presente compuesto se puede emplear en combinación con un compuesto de las clases de agentes neurolépticos de fenotiazina, tioxanteno, dibenzacepina heterocíclica, butirofenona, difenilbutilpiperidina e indolona. Los ejemplos adecuados de fenotiazinas incluyen clorpromazina, mesoridazina, tioridazina, acetofenazina, flufenazina, perfenazina y trifluoperazina. Los ejemplos adecuados de tioxantenos incluyen clorprotixeno y tiotixeno. Un ejemplo de una dibenzazepina es clozapina. Un ejemplo de butirofenona es haloperidol. Un ejemplo de difenilbutilpiperidina es pimozida. Un ejemplo de indolona es molindolona. Otros agentes neurolépticos incluyen loxapina, sulpirida y risperidona. Se apreciará que los agentes neurolépticos, cuando se usan en combinación con el presente compuesto, pueden estar en forma de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, clorhidrato de clorpromazina, besilato de mesoridazina, clorhidrato de tioridazina, maleato de acetofenazina, clorhidrato de flufenazina, enatato de flufenazina, decanoato de flufenazina, clorhidrato de trifluoroperazina, clorhidrato de tiotixeno, decanoato de haloperidol, succinato de loxapina y clorhidrato de molindona. La perfenazina, el clorprotixeno, la clozapina, el haloperidol, la pimozida y la risperidona se usan comúnmente en una forma no salina.

En otra realización, el presente compuesto se puede emplear en combinación con un agente anorético, tal como aminorex, anfecloral, anfetamina, benzfetamina, clorfentermina, clobenzorex, cloforex, clominorex, clortermina, cicloexedrina, dexfenfluramina, dextroanfetamina, dietilpropión, difemetoxidina, *N*-etilamfetamina, fenbutrazato, fenfluramina, fenisorex, fenproporex, fludorex, fluminorex, furfurilmetilamfetamina, levamfetamina, levofacetoperano, mazindol, mefenorex, metanfeparamona, metanfetamina, norpseudoefedrina, pentorex, fendimetrazina, fenmetrazina, fentermina, fenilpropanolamina, picilorex y sibutramina; inhibidor selectivo de la reabsorción de la serotonina (SSRI); derivados halogenados de la anfetamina, incluyendo clorfentermina, cloforex, clortermina, dexfenfluramina, fenfluramina, picilorex y sibutramina; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, el presente compuesto se puede emplear en combinación con un agonista de opiáceos, un inhibidor de la lipoxigenasa, tal como un inhibidor de 5-lipoxigenasa, un inhibidor de la ciclooxigenasa, tal como un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, un inhibidor de la interleucina, tal como un inhibidor de la interleucina-1, un antagonista de NMDA, un inhibidor del óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis del óxido nítrico, un agente antiinflamatorio no esteroideo o un agente antiinflamatorio inhibidor de la citocina, por ejemplo, con un compuesto tal como acetaminofén, aspirina, codieno, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolac, morfina, naproxén, fenacetín, piroxicam, un analgésico esteroideo, sufentanil, sulindac, tenipad y similares. De igual manera, el presente compuesto se puede administrar con un calmante para el dolor; un estimulante, tal como cafeína; un antagonista de H₂, simeticona, hidróxido de aluminio o de magnesio; un descongestionante, tal como fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudofedrina, oximetazolina, efinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina o levo-desoxi-efedrina; un antitusivo, tal como codeína, hidrocodona, caramifén, carbetapentano o deaxtrametorfán; un diurético; una antihistamina sedante o no sedante.

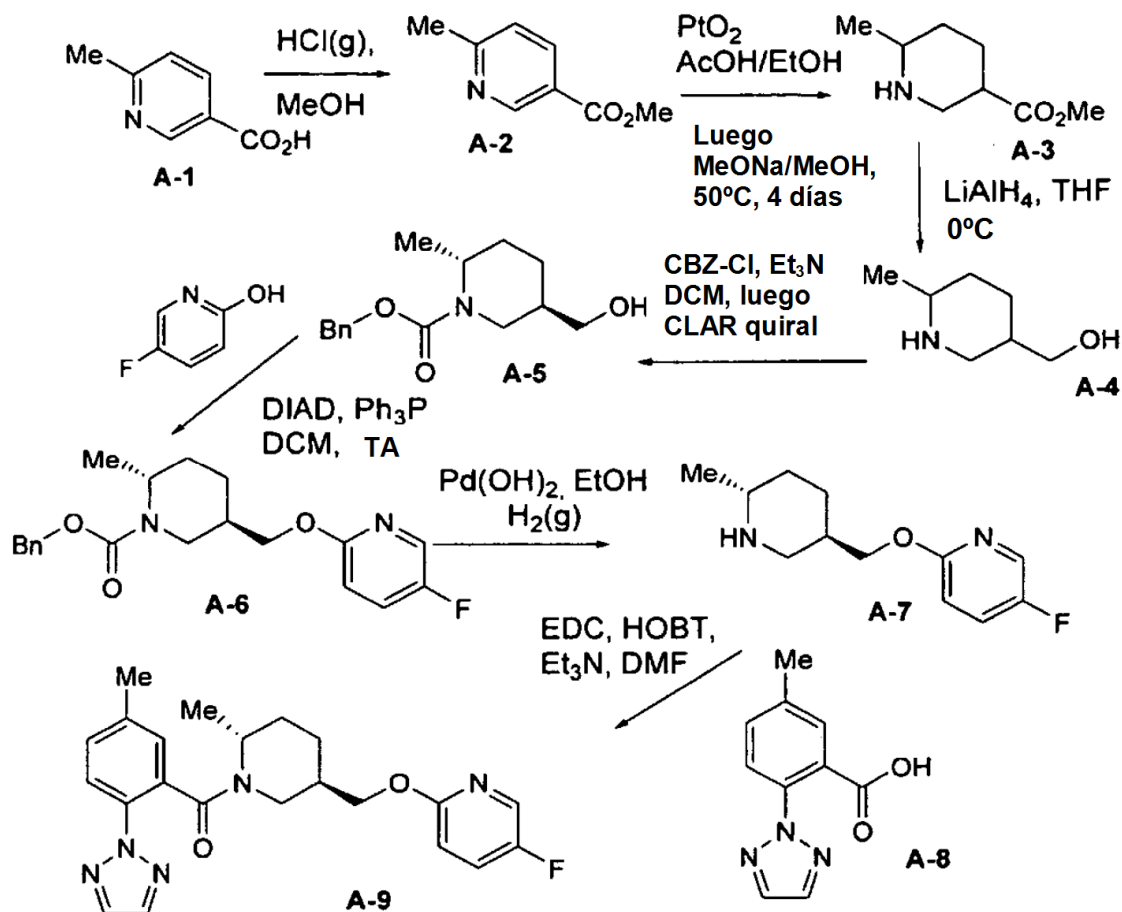
Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía de administración oral, parenteral (p. ej., intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección o implante subcutáneo), mediante pulverizado por inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica, y se pueden formular, solos o conjuntamente, en formulaciones de dosis unitarias adecuadas que contengan vehículos y adyuvantes no tóxicos farmacéuticamente aceptables convencionales apropiados para cada vía de administración. Además del tratamiento de animales de sangre caliente, tales como ratones, ratas, caballos, ganado, ovejas, perros, gatos, monos, etc., compuestos de la invención son eficaces para su uso en seres humanos.

Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de la presente invención se pueden presentar de la manera convencional en una forma de dosificación unitaria, pudiéndose preparar mediante cualquiera de los procedimientos ampliamente conocidos en la técnica farmacéutica. Todos los procedimientos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan asociando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido, o ambos, y luego, si es necesario, conformando el producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica, el presente compuesto activo se incluye en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en la afección o el proceso patológico. Como se usa en la presente memoria, "composición" pretende englobar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que proceda, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Las composiciones farmacéuticas dirigidas a un uso oral se pueden preparar según cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en edulcorantes, aromatizantes, colorantes y conservantes, con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente con una buena presentación y un sabor agradable. Los comprimidos contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido alginico; aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia, y lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin revestir o ser revestidos mediante técnicas conocidas para retrasar su desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y, por tanto, proporcionar una acción sostenida en un periodo más largo de tiempo. Las composiciones para un uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura, en las que el ingrediente activo está mezclado con un

- diluyente sólido inerte, por ejemplo, con carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en las que el ingrediente activo está mezclado con agua o un medio oleaginoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva. Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Las suspensiones oleaginosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite adecuado. También se pueden emplear emulsiones de aceite en agua. Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Las composiciones farmacéuticas de los presentes compuestos pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de supositorios para una administración rectal. Para un uso tópico, se pueden emplear cremas, pomadas, gelatinas, soluciones o suspensiones, etc., que contengan los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención también se pueden formular para su administración por inhalación. Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar mediante un parche transdérmico a través de procedimientos conocidos en la técnica.
- En los siguientes esquemas y ejemplos, se ilustran varios procedimientos para preparar los compuestos de la presente invención. Los materiales iniciales se elaboran según procedimientos conocidos en la técnica o como se ilustra en la presente memoria. En la presente memoria, se usan las siguientes abreviaturas: Me: metilo; Et: etilo; *t*-Bu: *terc*-butilo; Ar: arilo; Ph: fenilo; Bn: bencilo; Ac: acetilo; THF: tetrahidrofurano; DEAD: dietilazodicarboxilato; DIPEA: *N,N*-diisopropiletilamina; DMSO: dimetilsulfóxido; EDC: *N*-(3-Dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida; HOBT: hidrato de hidroxibenzotriazol; Boc: *terc*-butiloxi-carbonilo; Et₃N: trietilamina; DCM: diclorometano; DCE: dicloroetano; BSA: albúmina de suero bovino; TFA: ácido trifluoracético; DMF: *N,N*-dimetilformamida; MTBE: metil-*terc*-butiléter; SOCl₂: cloruro de tionilo; CDI: carbonil-diimidazol; TA: temperatura ambiente; CLAR: cromatografía en fase líquida de alta resolución; T3P: anhídrido 1-propilfosfónico. Los compuestos de la presente invención se pueden preparar en una variedad de formas.
- En algunos casos, el producto final se puede seguir modificando, por ejemplo, mediante la manipulación de sustituyentes. Estas manipulaciones pueden incluir, pero no se limitan a, reacciones de reducción, oxidación, alquilación, acilación e hidrólisis que son comúnmente conocidas por los expertos en la técnica. En algunos casos, se puede variar el orden de realización de los siguientes esquemas de reacción y ejemplos con el fin de facilitar la reacción o evitar productos de reacción no deseados. Los siguientes ejemplos se proporcionan para que la invención se pueda comprender de una manera más completa. Estos ejemplos son únicamente ilustrativos y, en ningún caso, se han de considerar como restrictivos de la invención.

Ejemplo A

Metiléster de ácido 6-metilnicotínico (A-2)

- 5 Se trató una solución de ácido 6-metilnicotínico (20 g, 146 mmol) en MeOH (300 ml) con gas de HCl hasta que se saturó el disolvente. Se tapó la reacción y se agitó durante 1.5 h a T.A. Se volvió a tratar la mezcla con gas de HCl hasta que se saturó el disolvente, y se tapó y agitó durante una noche a 22°C . Se concentró la solución, proporcionando **A-2**. Datos para **A-2**: EMBR m/z (M+H): 152,75.

Metiléster de ácido 6-metil-3-piperidincarboxílico (A-3)

- 10 Se trató una solución de the **A-2** (23 g, 152 mmol) en EtOH (200 ml) con óxido de platino al 5% molar (1,728 g, 7,61 mmol) y ácido acético (8,71 ml, 152 mmol). Se vació una botella de Parr y se volvió a llenar con H_2 (g) tres veces, y se agitó bajo una atmósfera de H_2 (g) (310,27 kPa, recargada 4 veces) a 22°C durante 3 h. Se filtró la mezcla a través de Celite y se lavó la torta del filtro con MeOH . Se concentró el filtrado, generando el producto con una proporción de diastereómeros *cis:trans* de $\sim 3,5:1$. Se diluyó este material con 300 ml de MeOH , se trató con metóxido de sodio (32,9 g, 183 mmol), se calentó hasta 50°C y se agitó a esta temperatura durante 4 días. Se enfrió la mezcla hasta 22°C , se neutralizó hasta un pH 7 con HCl conc., se filtró a través de celite y se concentró el filtrado. Se suspendió el residuo en MeOH y se volvió a filtrar. Se concentró el filtrado resultante, proporcionando **A-3** (*trans:cis* $\sim 3:1$). Datos para **A-3**: EMBR m/z (M+H): 158,9.

6-Metil-3-piperidinmetanol (A-4)

- 20 Se trató una suspensión de clorhidrato de amina, *trans:cis* $\sim 3:1$ (500 mg, 2,58 mmol) en THF (15 ml) lentamente con hidruro de litio y aluminio (3,37 ml, 7,75 mmol) a 22°C . Se calentó la solución hasta 0°C y se agitó durante 20 min, luego se trató con 0,294 ml de agua en gotas, 0,294 ml de NaOH al 15% y 0,882 ml de agua sucesivamente. Se añadió sulfato de sodio a la mezcla. Tras agitar durante 20 min a 22°C , se filtró la mezcla y se concentró el filtrado, proporcionando **A-4** en forma de un aceite incoloro. Datos para **A-4**: EMBR m/z (M+H): 130,2.

(2R,5R)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperidina-1-carboxilato de bencilo (A-5)

- Se trató una solución de la amina A-4 (350 mg, 2,71 mmol) en DCM (15 ml) con TEA (0,755 ml, 5,42 mmol) y CBZ-C1 (0,387 ml, 2,71 mmol). Se agitó la mezcla a 22°C y se concentró. Se dividió el residuo entre EtOAc y agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el material crudo mediante una elución en gradiente sobre gel de sílice (EtOAc del 0 al 70% en Hex), proporcionando 377 mg de material racémico (*trans:cis* ~3:1). Se separó el material *trans* de los diastereómeros *cis* y en sus enantiómeros sobre una columna quiral de DO de 5 cm mediante una elución isocrática (hexano:EtOH (93:7), 75 ml/min, 1 iny.) con la detección a 215 nm, proporcionando 120 mg de A-5, máximo 1 (aceite incoloro, ee del 100%) y 114 mg del máximo 2 (aceite incoloro, contaminado con *cis* al 30%, ee del 90%). Datos para A-5: EMBR *m/z* (M+H): 264. De manera similar, se puede separar el diastereómero *cis* en sus enantiómeros y utilizarlo en los siguientes procedimientos para preparar los compuestos (*R,S*) y (*S,R*).

(2R,5R)-5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil}-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (A-6)

- Se trató una solución del primer isómero eluyente A-5 (120 mg, 0,456 mmol), 5-fluoro-2-hidroxipiridina (56,7 mg, 0,501 mmol) y trifenilfosfina unida a resina (0,254 ml, 0,547 mmol) en DCM (3 ml) con diisopropilazadicarboxilato (0,106 ml, 0,547 mmol). Se agitó la mezcla durante una noche, se filtró y se concentró el filtrado. Se purificó el material crudo mediante una elución en gradiente sobre fase inversa (MeCN del 5 al 95% en agua (TFA al 0,1%)), dando fracciones puras que se concentraron, se diluyeron con EtOAc y se lavaron con NaHCO₃ ac. sat. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, proporcionando A-6 en forma de una película incolora. Datos para A-6: EMBR *m/z* (M+H): 264.

5-Fluoro-2-[(3R,6R)-6-metilpiperidin-3-il]metoxi}piridina (A-7)

- Se trató una solución del carbamato A-6 (107 mg, 0,299 mmol) en EtOH (5 ml) con hidróxido de paladio al 10% molar sobre carbono (20,96 mg, 0,030 mmol). Se vació el matraz y se volvió a llenar con H₂ (g) tres veces, y se agitó bajo una atmósfera (1 atm) de H₂ (g) a 22°C durante 40 min. Se filtró la mezcla a través de un filtro de jeringa. Se concentró el filtrado, proporcionando A-7 en forma de una película incolora. Datos para A-7: EMBR *m/z* (M+H): 225.

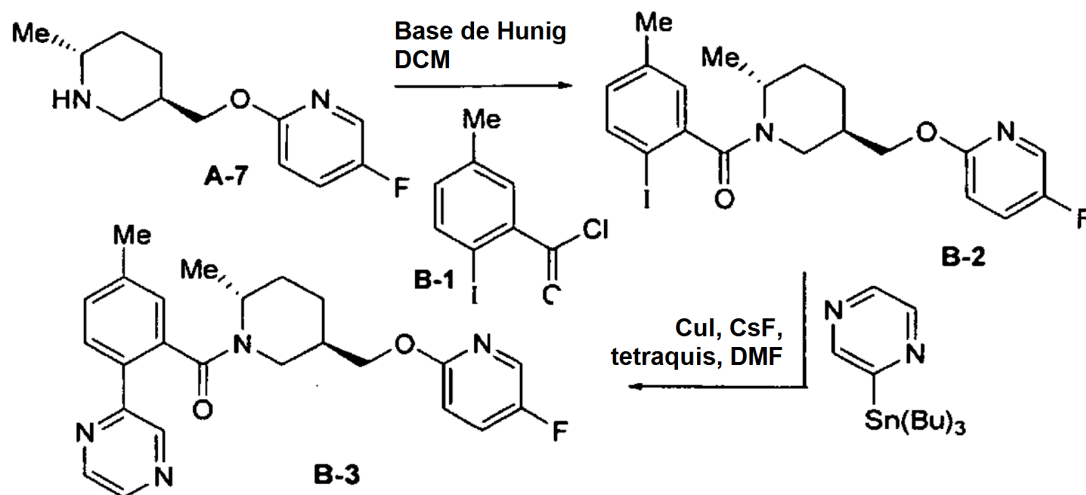
Ácido 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-metilbenzoico (A-8)

- Se trató una solución de ácido 2-yodo-5-metilbenzoico (4,0 g, 15,3 mmol) en DMF (10 ml) con 1,2,3-triazol (2,1 g, 30,5 mmol), Cs₂CO₃ (9,95 g, 30,5 mmol), CuI (0,145 g, 0,76 mmol) y *trans*-*N,N*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,43 g, 3,05 mmol). Se calentó la mezcla a 120°C durante 10 min en un horno microondas. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua y se lavó con EtOAc. Se acidificó la fase acuosa con HCl 1N y se extrajo con EtOAc. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante una elución en gradiente sobre SiO₂ (MeOH del 0 al 10% en CH₂Cl₂ con AcOH al 0,1%) dando el ácido 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-metilbenzoico más rápido en eluir A-8, seguido del isómero regioisómero no deseado, el ácido 1-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-metilbenzoico. Datos para A-8: RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,98 (s, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,72-7,45 (m, 3H), 2,41 (s, 3H) ppm.

5-Fluoro-2-[(3R,6R)-6-metil-1-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il]metoxi}piridina (A-9)

- Se trató una solución de A-7 (67 mg, 0,299 mmol) en DMF (1 ml) con ácido A-8 (60,7 mg, 0,299 mmol), EDC (68,7 mg, 0,358 mmol), HOBT (54,9 mg, 0,358 mmol) y trietilamina (0,167 ml, 1,195 mmol). Tras agitar a 22°C durante una noche, se diluyó la mezcla con EtOAc y se lavó con agua tres veces. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el material crudo mediante una elución en gradiente sobre gel de sílice (EtOAc del 0 al 75% en Hex), proporcionando material impuro. Se purificó este material mediante una elución en gradiente sobre fase inversa (MeCN del 5 al 95% en agua (TFA al 0,1%)), dando fracciones puras que se concentraron, se diluyeron con EtOAc y se lavaron con NaHCO₃ ac. sat. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, proporcionando A-9 en forma de un sólido blanco. Datos para A-9: EMBR *m/z* (M+H): 410,1993: valor encontrado; 410,1987: valor requerido.

Ejemplo B



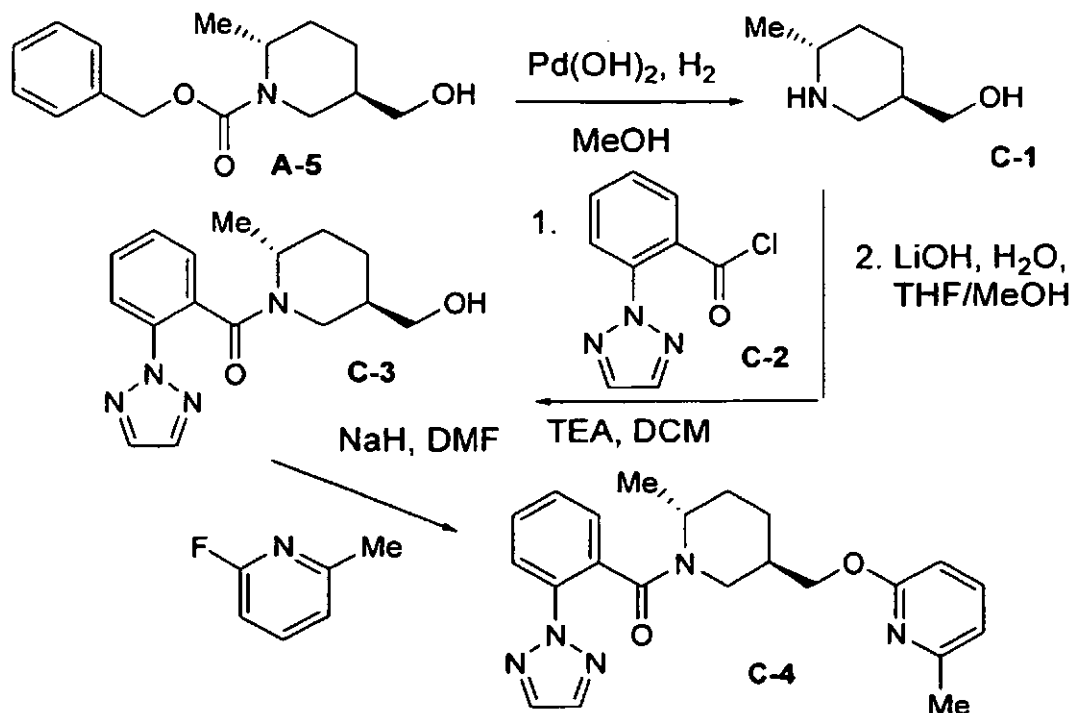
5-Fluoro-2-[(3*R*,6*R*)-1-(2-yodo-5-metilbenzoi)-6-metilpiperidin-3-il]metoxi}piridina (B-2)

A una solución de A-7 (325 mg, 1,5 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) a 0°C, se añadió diisopropiletilamina (506 ml, 2,9 mmol) seguida de C-1 (447 mg, 1,6 mmol, generado a partir de A-8 mediante el tratamiento con SOCl₂ y DMF catalítico en CH₂Cl₂). Tras calentar hasta la temperatura ambiente y agitar durante 2 h, se dividió la reacción entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ acuoso saturado. Se separaron las capas, se volvió a extraer la capa acuosa con CH₂Cl₂, se lavaron los orgánicos combinados con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el material crudo mediante una elución en gradiente sobre gel de sílice (EtOAc del 0 al 100% en Hex), proporcionando 530 mg de B-2 en forma de sólido blanco. Datos para B-2: EMBR *m/z* (M+H): 469,1.

2-{2-[(2*R*,5*R*)-5-{[(5-Fluoropiridin-2-il)oxi]metil}-2-metilpiperidin-1-il]carbonil}-4-metilfenil}pirazina (B-3)

A una solución de B-2 (70 mg, 0,15 mmol) en DMF (2 ml), se añadió 2-tributilestanilpirazina (83 mg, 0,22 mmol), yoduro de cobre (I) (5,7 mg, 0,03 mmol), fluoruro de cesio (45 mg, 0,3 mmol) y tetraquistrifenilfosfin-paladio (0) (17 mg, 0,015 mmol). Tras agitar a 80°C durante una noche, se dividió la reacción entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. Se separaron las capas, se lavaron la fase orgánica con agua, salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el material crudo mediante elución de gradiente sobre gel de sílice (EtOAc del 0 al 100% en Hex), seguida de una segunda cromatografía sobre gel de sílice (CHCl₃:EtOAc:MeOH del 0 al 100% (80:10:10) en CHCl₃), proporcionando 20 mg de B-3 en forma de una goma incolora. Datos para B-3: CLAR *m/z* (M+H): 421,2011: valor encontrado; 421,2034: valor requerido.

Ejemplo C

[(3R,6R)-6-metilpiperidin-3-il]metanol (C-1)

5 A una solución de A-5 (2,75 g, 10,4 mmol) en MeOH (50 ml), se añadió Pd(OH)_2 al 20% sobre carbón (~700 mg), se vació el matraz y se sustituyó la atmósfera con H_2 .

Tras agitar bajo un balón de H_2 durante una noche, se filtró la reacción a través de Celite y se concentró, proporcionando 1,29 g (96%) de C-1 en forma de un sólido blanco. Datos para C-1: EMBR m/z (M+H): 130,2.

{(3R,6R)-6-Metil-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metanol (C-3)

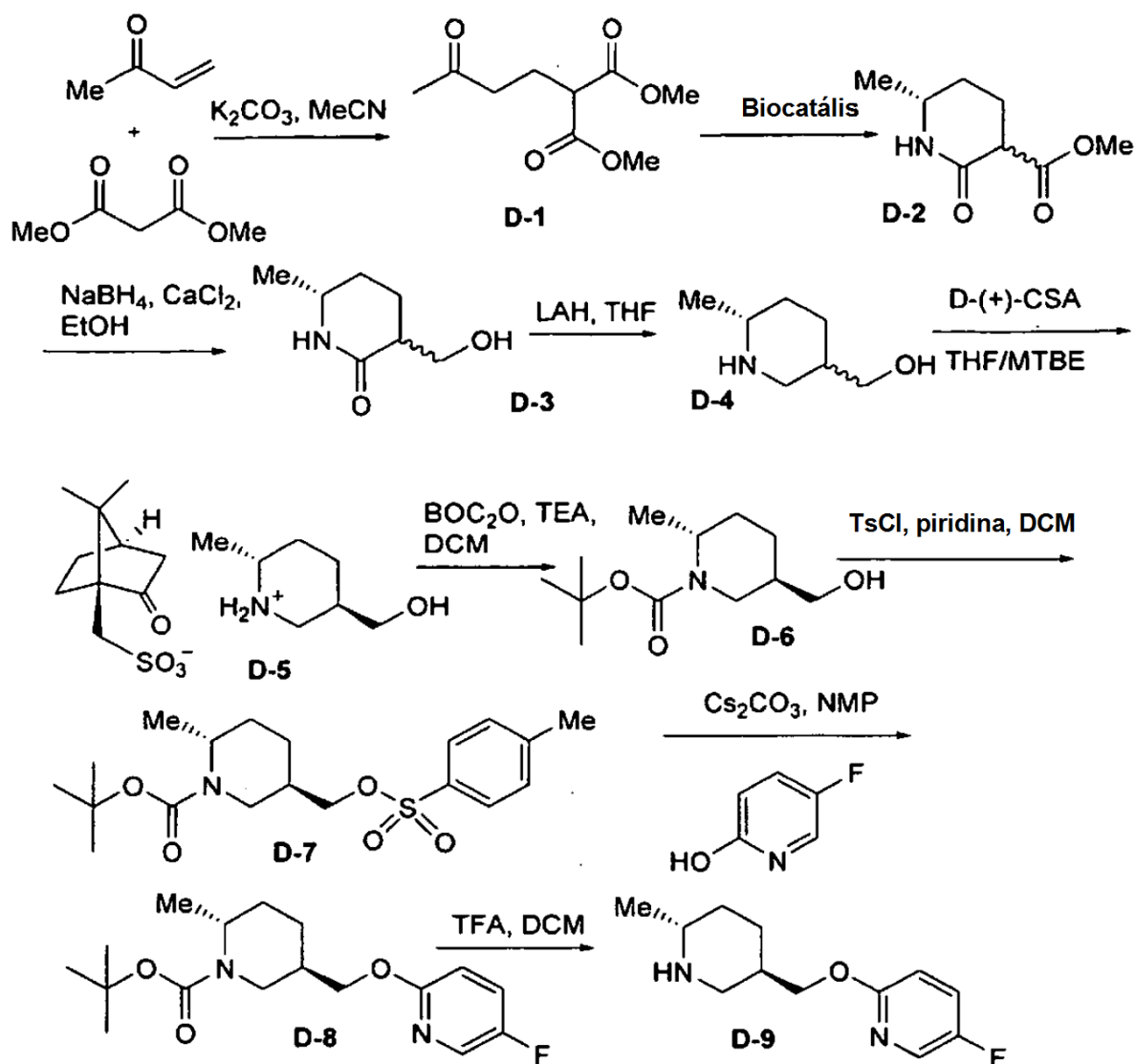
10 A una solución de C-1 (675 mg, 5,22 mmol) en CH_2Cl_2 (70 ml) at 0°C , se añadió trietilamina (2,9 ml, 20,9 mmol) seguida de C-2 (2,17 g, 10,4 mmol, sintetizado de manera similar a B-1, partiendo de ácido 2-yodobenzoico). Tras calentar hasta la temperatura ambiente y agitar durante una noche, se dividió la reacción entre CH_2Cl_2 y agua. Se separaron las capas, se lavó la capa orgánica con NaHCO_3 acuoso saturado, agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró, proporcionando 2,46 g de un sólido tostado que es material bis-acilado. Para hidrolizar el éster selectivamente, se disolvió este material en 150 ml de THF/MeOH (1:1) y se añadieron a esto 50 ml de LiOH 1M. Tras agitar durante una noche a temperatura ambiente, se dividió la mezcla entre EtOAc y NaOH 0,5M. Se separaron las capas, se lavó dos veces la capa orgánica con NaOH 0,5M, salmuera saturada, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el material crudo mediante una elución en gradiente sobre gel de sílice (EtOAc del 0 al 100% en Hex), proporcionando 890 mg de C-3 en forma de sólido blanco. Datos para C-3: EMBR m/z (M+H): 301,2.

2-Metil-6-({(3R,6R)-6-metil-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina (C-4)

20 A una solución de C-3 (50 mg, 0,25 mmol) en DMF (2 ml), se añadió hidruro de sodio (10 mg, 0,25 mmol, suspensión al 60% en aceite) seguida de 2-fluoro-6-metilpiridina (21 mg, 0,18 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante una noche, se añadió una porción más de NaH y 2-fluoro-6-metilpiridina, y se continuó con la agitación durante 8 h más hasta que se detuvo con NH_4Cl acuoso saturado. Se dividió la mezcla entre EtOAc y NaHCO_3 acuoso saturado. Se separaron las capas, se lavó la orgánica con agua, salmuera saturada, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró.

25 Se purificó el material crudo mediante una elución en gradiente sobre gel de sílice (EtOAc del 0 al 100% en Hex), proporcionando 70 mg de C-4 en forma de sólido blanco. Datos para C-4: EMBR m/z (M+H): 392,2059: valor encontrado; 392,2081: valor requerido.

Ejemplo D



(3-Oxobutil)malonato de dimetilo (D-1)

Se añadieron acetonitrilo y carbonato de potasio a un matraz de fondo redondo visualmente limpio y seco de 100 l dotado de un embudo de adición, un orificio de entrada de nitrógeno y un termopar. Se añadió malonato de dimetilo y se enfrió la mezcla resultante hasta 17°C (baño de agua con hielo). Se añadió metil-vinil-cetona durante 3 h con una temperatura interna no superior a 26°C. Tras 18 h, la CLAR mostró la conversión completa. Se transfirió la mezcla a un extractor de 100 l cargado con 60 l de MTBE y 20 l de agua. Se separaron las capas y se volvió a extraer la capa acuosa con 20 l de MTBE. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con 20 l de agua, dejando 5 h para que la emulsión sedimentara. Luego se filtró la capa orgánica a través de Solka-Floc y se concentró por lotes, purgando con 20 l de MTBE, proporcionando 15,1 kg de **D-1** (80% en peso mediante RMN de 1H , rendimiento del 80%). Datos para **D-1**: RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,69 (s, 6H), 3,40 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 2,50 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,15-2,06 (m, 5H).

(6R)-6-metil-2-oxopiperidin-3-carboxilato de metilo (D-2)

Se cargaron en un matraz de fondo redondo de 20 l visualmente limpio 7,15 kg de **D-1** al 64% en peso y se evaporó con un rotavapor para eliminar el acetonitrilo y el MTBE residuales. La solución resultante es un 83% en peso. Se añadieron 45 l de agua a un reactor de doble pared Buchi de 100 l con agitación en cabecera visualmente limpio.

Se inició el calentamiento hasta 30°C, seguido de la adición de 852 g de Na_2HPO_4 , 7,2 kg de D-alanina, 6,48 kg de glucosa, 22,5 g de NAD y 45 g de PLP. Se ajustó el pH hasta 7,4 con NaOH y luego se añadieron 450 g de transaminasa ATA-117, 9 g de lactato-deshidrogenasa y 45 g de glucosa-deshidrogenasa, y se aclaró en un recipiente con 2,5 l de agua. Una vez disueltas todas las enzimas, se añadió la solución de **D-1** sometida al rotavapor, seguida de

2,5 l de agua finales. Se inició el control del pH utilizando NaOH 5N. Se dejó agitando la reacción durante 42 horas; la reacción se completó a las 31 horas. Al recipiente de reacción, se añadieron 19,4 kg de NaCl y 6,0 l de HCl 5N para ajustar el pH hasta 3,5. Se añadieron 20 l de acetonitrilo y se dejó agitando durante 10 min. Se apagó el agitador y se dejó sedimentar la mezcla de reacción durante 1 h. Se separó la capa de acetonitrilo, se volvió a extraer la capa acuosa con acetonitrilo y se combinaron estas capas de acetonitrilo. Se filtró la solución de acetonitrilo resultante a través de Solka-Floc y se combinó con un segundo lote de un tamaño similar y se concentró en lotes, eliminando tanto el acetonitrilo como el agua. El aceite resultante contenía niveles elevados de NaCl heterogéneo. Luego se disolvió el aceite en 50 l de EtOAc y se transfirió a un matraz de fondo redondo de 20 l visualmente limpio y se evaporó con un rotavapor, proporcionando D-2 como un aceite (5,5 kg, 94 % en peso, rendimiento del 74%, ee del 99% determinado mediante CLAR sobre Chiralpak) Datos para D-2: EMBR (M+H) = 172.

(6R)-3-(Hidroximetil)-6-metilpiperidin-2-ona (D-3)

Se cargó un extractor visualmente limpio y seco de 140 l, dotado de serpentines de enfriamiento de glicol, orificio de entrada de nitrógeno, amplia salida de gases y termopar con una solución del 18,7% en peso de D-2 en EtOH [4,6 l/kg] y 71,4 l más de EtOH [25,4 l/kg]. Se añadió cloruro de calcio en 3 porciones durante 15 min y se agitó hasta completar la disolución con enfriamiento de 26 a 22°C. Se añadió borohidruro de sodio en 3 porciones durante 20 min. Tras la última adición, la temperatura aumentó hasta 25°C. La evolución gaseosa cesó a los 30 min. Se dejó la mezcla de reacción agitando durante 20 h con un enfriamiento fijo para mantener la temperatura por debajo de 22°C. Se enfrió la mezcla hasta 5°C y se detuvo añadiendo lentamente 11,2 l de HCl 6N durante 30 min, manteniendo la temperatura por debajo de 9,5°C. Se calentó esto hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. El papel indicador del pH húmedo sumergido en la muestra mostró un pH 2. Se filtró sobre Solka-Floc y se aclaró con 2 x 12 l de EtOH. Se analizó cada cubo para un total de 2,55 kg (AY al 108%). Se combinó el filtrado con un segundo lote de un tamaño similar para realizar una concentración del lote. Una vez evaporado la mayor parte del etanol, se añadieron 8 l de agua para coevaporar el EtOH y disolver parcialmente el precipitado. Tras transferir los 23 l de capa acuosa al extractor, se ajustó el volumen con agua hasta 31,6 l. Se extrajo con 53 l, luego 2 x 26,5 l de 1-butanol (el análisis de CLAR muestra 92 g; pérdidas del 1,9% en la capa acuosa). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con 10,5 l de salmuera (el análisis de CLAR muestra 419 g, pérdidas del 8,8% en el lavado). Se analizó la capa orgánica hasta 4,21 kg (recuperación del 92%, AY del 96%) y se concentró hasta un volumen mínimo. Luego se formó una mezcla azeotrópica con 12 l de agua, después con 120 l de isopropanol. Se analizó el KF, obteniéndose agua al 0,5% en un volumen total de ~ 40 l. Se filtró la suspensión sobre Solka-Floc y se aclaró con 2 x 10 l de isopropanol. Se agitó el filtrado en el extractor hasta homogenizarlo y se analizó, proporcionando 4,13 kg (AY del 94%, pd 1,7:1). Se separó la solución en dos lotes iguales. Se concentró cada lote hasta un volumen mínimo y se formó una mezcla azeotrópica con 140 l de THF, proporcionando D-3 en forma de una solución de color beis (rendimiento del 94%). La RMN de ¹H muestra 0,6 eq de isopropanol. Datos para D-3: EMBR (M+H) = 144.

[(6R)-6-metilpiperidin-3-il]metanol (D-4)

Se cargó un matraz de fondo redondo de cinco bocas de 100 l de capacidad visualmente limpio y seco dotado de un agitador mecánico, un termopar, un orificio de entrada de nitrógeno y un baño de enfriamiento con D-3 (2,07 kg, 1,0 eq) y THF (20 l, 10 ml/g). Se enfrió la mezcla hasta -25°C. Se añadió LiAlH₄ (solución 2,6M, 22,2 l, 4,0 eq) en un periodo de 3,5 h, manteniendo la temperatura entre -25°C y +12°C. Se observó una importante evolución gaseosa (H₂) durante la adición de los 6 primeros litros de LiAlH₄. Tras completar la adición, se dejó calentar la mezcla hasta 20°C, luego se calentó usando una corriente de hasta 50°C. Se maduró la mezcla a esta temperatura durante un periodo de 12 h. Una CG-DIL y CL-EM demostraron una conversión de >99% en el alcohol de piperidina deseado. Se enfrió la mezcla hasta -25°C y se detuvo la reacción usando el procesamiento de Fieser. Se añadió agua (2,2 l) durante 3 h a la mezcla, creando una importante evolución gaseosa y una reacción exotérmica (la temperatura se mantuvo entre -25°C y +13°C). Entonces se añadió NaOH 3,75M (2,2 l) a la mezcla durante un periodo de 1,5 h. Finalmente, se añadió agua (6,6 l) durante un periodo de 1 h. Se enfrió la mezcla hasta 5°C y se maduró durante 1,5 h. Se filtró la suspensión y se aclaró la torta con THF (20 l). Se obtuvieron 1,54 kg (2,33% en peso), y por tanto el rendimiento analítico de D-4 fue del 82% (pd = 1,7:1, favoreciendo al isómero *trans*). Datos para D-4: EMBR (M+H) = 130.

Sal CSA de [(3R,6R)-6-metilpiperidin-3-il]metanol (D-5)

Se cargó un extractor de cinco bocas de 140 l de capacidad visualmente limpio y seco dotado de un agitador mecánico, un termopar, un orificio de entrada de nitrógeno y un baño de enfriamiento con D-4 (3,04 kg, 1,0 eq) y THF (60 l, 20 ml/g). Se añadió a la mezcla una solución de THF (4 ml/g, 12 l) de (D)-(+)-CSA (4,37 kg, 0,8 eq) en un periodo de 1 h. La sal cristalizó sin siembra. Una vez completada la adición, se dejó madurar la mezcla durante 45 min a 20°C, y luego se añadió MTBE (10 ml/g, 30 l) durante 45 min. Se dejó madurar la mezcla durante 45 min, y luego se enfrió hasta -2°C durante 45 min. Se dejó madurar la mezcla a esta temperatura durante un periodo de 30 min, y luego se filtró. Se aclaró la sal 2 x 6 ml/g (2 x 18 l) con THF/MTBE 1/1, luego 1 x 6 ml/g (1 x 18 l) de MTBE y se secó sobre la frita bajo una atmósfera de nitrógeno durante un periodo de 16 h, proporcionando 4,46 kg (52%) de D-5 en forma de un sólido blanco. La diastereoselectividad de la sal (medida sobre una muestra de base libre tras la descomposición de la sal) fue de 40-50:1.

(2R,5R)-5-(hidroximetil)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (D-6)

Se cargó un extractor de 140 l visualmente limpio y seco dotado de serpentines de enfriamiento de glicol, orificio de entrada de nitrógeno y termopar con 40 l de diclorometano seguido de D-5 (4,2 kg). A esta suspensión, se añadió trietilamina en una porción (4,8 l, no se observó exotermia) seguida de Boc₂O (2,66 kg añadida durante 5 min, se observó exotermia a 4°C). Tras 30 minutos, la mezcla de reacción se volvió homogénea. Un análisis de CL-EM (tras 3 h) mostró el consumo total del material inicial. Se diluyó la mezcla de reacción con cloruro de amonio 2M (40 l) y se separaron las capas. Se lavó la capa orgánica con salmuera medio saturada (20 l) y se separaron las capas. Un análisis de CLAR de la mezcla de reacción cruda indicó un AY del 105% (2,81 kg). Se secó esta mezcla de reacción cruda sobre Na₂SO₄ (200% en peso), se filtró y se transfirió a un matraz de 100 l para la reacción de tosilación.

(2R,5R)-2-metil-5-(((4-metilfenil)sulfonil)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (D-7)

Se cargó un reactor de 100 l visualmente limpio y seco dotado de un agitador mecánico, un orificio de entrada de nitrógeno y un termopar con la solución de diclorometano cruda de D-6 (el volumen final se ajustó hasta 10 l, aproximadamente 2,2 ml/g). Se añadió piridina (5,5 l, no se observó ninguna exotermia) a esta solución fría (0°C) seguida de TsCl (en 4 porciones durante 1 h, se observó exotermia, pero se controló fácilmente). Se calentó la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 h (la CLAR mostró el consumo total del material inicial). Se transfirió la mezcla de reacción a un extractor de 140 l y se diluyó con MTBE (7 ml/g), NH₄Cl sat. (20 l) y agua (10 l). Se separaron las capas y se lavó la capa orgánica con CuSO₄·5H₂O (20 l seguidos de 10 l), NaHCO₃ sat. (10 l) y salmuera medio saturada (10 l). Se filtró la capa orgánica cruda sobre un lecho corto de gel de sílice (1,5 kg) y se aclaró el lecho corto con MTBE (10 l). El rendimiento del análisis de D-7 medido en la solución resultante fue del 93% (4,28 kg). Datos para D-7: EMBR (M-Boc) = 284,0.

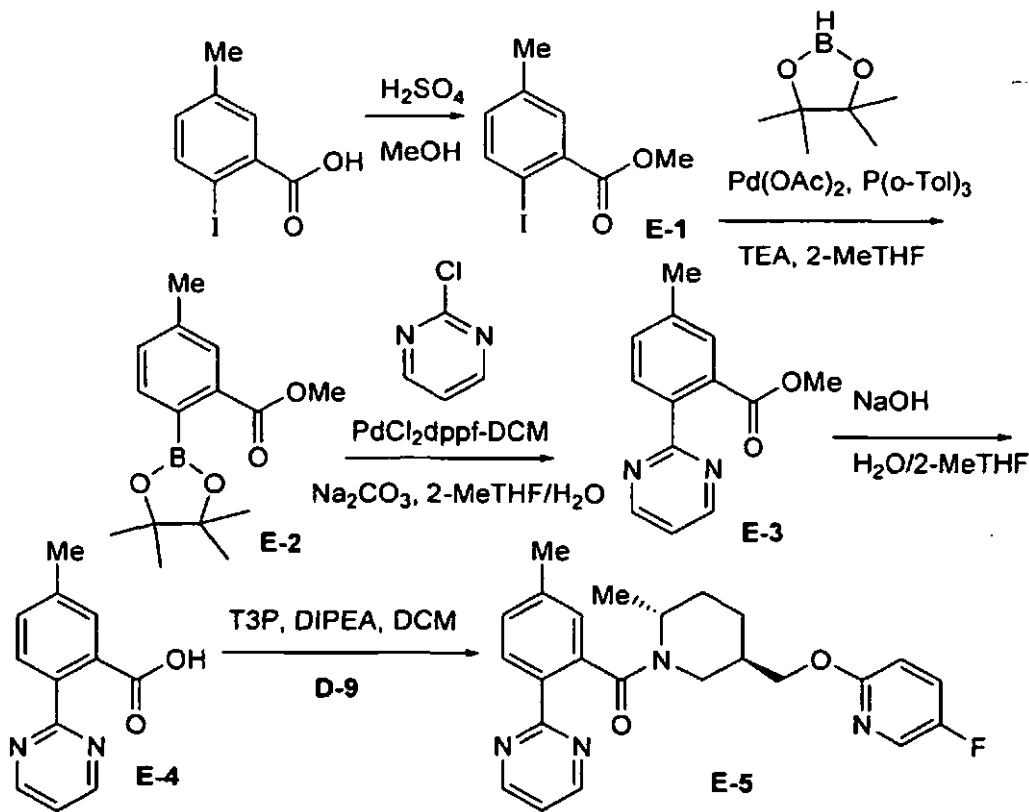
(2R,SR)-5-(((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (D-8)

Se cargó un matraz de fondo redondo de cinco bocas de 100 l de capacidad visualmente limpio y seco dotado de un agitador mecánico, un termopar, un orificio de entrada de nitrógeno y un baño de enfriamiento con D-7 (3,23 kg, 1,0 eq) y NMP (65 l, 20 ml/g). Se añadió 5-fluoro-2-hidroxipiridina (1,19 kg, 1,25 eq), seguida de la adición del Cs₂CO₃ (7,37 kg, 2,7 eq). No se observó exotermia. Se calentó la mezcla hasta 60°C y se dejó madurar a esta temperatura durante un período de 26 h. La CLAR mostró una conversión de >99,9% en el producto deseado. Se enfrió la mezcla hasta 15°C, se detuvo la reacción mediante la adición de agua (65 l) añadida durante 1 h para controlar la exotermia (15°C a 28°C). Se extrajo la piperidina-O-piridina usando MTBE (20 ml/g, 65 l). Se lavó la capa orgánica 2 x 10 ml/g de LiCl al 10% (2 x 32 l), luego 2 x 10 ml/g de solución medio saturada de NaCl (2 x 32 l). El rendimiento del análisis de D-8 medido en la capa de MTBE fue del 2,16 kg, 79%. Datos para D-8: EMBR (M+H) = 325,1922.

5-fluoro-2-(((3R,6R)-6-metilpiperidin-3-ilmetoxi)piridina (D-9)

Se cargó un matraz de 50 l visualmente limpio dotado de un termopar y un agitador mecánico con una solución de D-8 (2,15 kg, 6,63 mol) en MTBE, en la que se cambió el disolvente a diclorometano (11,40 l). Se enfrió la mezcla hasta -2°C con un baño de hielo/IPA. Luego se añadió TFA (5,5 l, 71,4 mol) lentamente durante 40 minutos. T = -1,9°C a 5,5°C, máx. 5,5°C). Una vez completada la adición, se retiró la reacción del baño de hielo y se calentó hasta la temperatura ambiente con agua caliente (temperatura inicial de 5,7°C, 50 minutos). La reacción se completó en 3,5 horas. La concentración bajo presión reducida y la transferencia del aceite resultante a una solución en agitación enfriada de NaOH (3,0N, 1,1 eq., 28 l) en un extractor de 100 l, fue seguida de la adición de 30 l de MTBE, y se separaron las fases. Se lavó la capa orgánica con 30 l de HCl 2N y de nuevo con 10 l de HCl 2N. Luego se enfriaron las capas acuosas (9°C) y se añadió NaOH 10N hasta que el pH fue de 13 (T = 21°C). A esta solución, se añadieron 25 l de MTBE y se cortaron las capas. Finalmente, se volvió a extraer la capa acuosa con 10 l de MTBE. El análisis cuantitativo de CLAR reveló un rendimiento del 98% y una pureza de >99,7% de D-9, usado como tal en la reacción posterior. Datos para D-9: EMBR (M+H) = 225,1.

Ejemplo E

2-yodo-5-metilbenzoato de metilo (E-1)

Se cargó un matraz de 100 l visualmente limpio dotado de un termopar con agitador mecánico y un condensador refrigerado por agua con MeOH (50 l). Luego se añadió ácido 2-yodo-5-metilbenzoico (5,85 kg, 22,32 mol) mientras se agitaba. Después se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,595 l; 11,16 mol) en porciones que provocaron un aumento de la temperatura de 17°C a 22°C. Se llevó gradualmente esta mezcla a una temperatura interna de 64,6°C y se dejó madurar durante una noche (~18 h). A la mañana siguiente, la reacción había alcanzado una conversión de >98% según la CLAR. Se enfrió el matraz hasta 16°C colocándolo en un baño de hielo y se añadieron 850 ml de NaOH 10N (0,98 equiv.) lentamente (durante 10 minutos) mientras se controlaba el pH. Tras la adición, el pH era de 5-6 (precaución: llevar el pH a más de 9 puede provocar saponificación durante el procesamiento). Después se concentró la solución hasta aproximadamente 16 l y se transfirió esta suspensión a un extractor de 100 l. Se aclaró el matraz con 8 l de IPAC y también con 4 l de agua que también se transfirieron al extractor. 32 l de IPAC junto con 10 l de NaHCO₃ al 5% en peso y ~10 l de salmuera al 15% en peso. Se cortaron las capas y se volvieron a extraer las capas acuosas con 20 l de IPAC. Luego se combinaron las capas orgánicas y se lavaron con 10 l de salmuera al 15% en peso. Se recogieron las capas orgánicas, proporcionando **E-1** (6,055 kg, 21,93 mol, rendimiento del 98%) en pureza del 98,3%.

5-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (E-2)

Se cargó una solución de **E-1** (5,9 kg, 21,37 mol) en iPAc en un matraz de 100 l visualmente limpio dotado de un agitador mecánico y un termopar. Se cambió el disolvente de la solución a 2-MeTHF (~35 l). Se añadió trietilamina (8,94 l, 64,1 mol) y se desgasificó la solución con N₂. Se añadió borano de pinacol (4,65 l, 32,1 mol) lentamente (durante 15 minutos) a la solución en agitación mientras se mantenía la purga. Se volvió a desgasificar la solución durante 10 minutos y se añadió trio-tolilfosfina (0,325 kg, 1,069 mol) seguida de acetato de paladio (II) (0,120 kg, 0,534 mol). Esto provocó que la reacción se volviera negra de inmediato con una lenta exotermia de 11,5°C a 30°C. En este momento, se observó una exotermia retardada y la temperatura de reacción aumentó hasta 60°C (durante 45 minutos). Se aumentó la temperatura de reacción hasta 77°C y se dejó madurar durante otros 45 minutos. En este momento, el análisis de CLAR de una alícuota de la reacción reveló el consumo total del material inicial. Se retiró la fuente de calor y se colocó un baño de hielo bajo el matraz para enfriar la reacción durante 1,5 horas. Se añadió una solución de cloruro de amonio al 26% en peso lentamente para controlar la evolución gaseosa y la exotermia (durante 60 minutos) que provocó la formación de un precipitado negro. Se transfirió el sobrenadante al extractor que ya contenía 40 l de agua. Se filtró el resto de suspensión negra sobre Solka-Floc y se lavó con MTBE (~20 l). Se cargó el filtrado en el extractor. Se cortaron las capas y el análisis de las capas orgánicas reveló **E-2** ((4,45 kg, 16,11 mol, rendimiento del 75%) en una pureza del 81,6%, y se usó en la siguiente etapa.

5-metil-2-pirimidin-2-ilbenzoato de metilo (E-3)

Se cargó una solución de E-2 (4,38 kg, 15,84 mol) de la reacción anterior en un reactor de 100 l visualmente limpio dotado de un agitador mecánico y un termopar. Se cambió el disolvente de la mezcla a 2-MeTHF (35 l). A esto, le siguió la adición de 2-cloropirimidina (2,18 kg, 19,01 mol) (endotermia de 19 a 14°C) y carbonato sódico (5,04 kg, 47,5 mol). Se añadió a esta suspensión en agitación agua (11,67 l) (exotermia a 15-24°C). Se desgasificó la suspensión espesa con N₂ durante 40 minutos tras lo que se añadió aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,518 kg, 0,634 mol) que provocó que la reacción se volviera negra. Se fijó la temperatura interna hasta 74°C y se dejó madurar durante 16 h. Se tomó una alícuota para el análisis de CLAR, que reveló el consumo casi total del boronato inicial (conv. de >97%). Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente y se añadieron 12 l de agua y 24 l de MTBE, mientras se mantenía la agitación durante 10 minutos. Se filtró esta solución sobre Solca-Floc y se transfirió a un extractor de 100 l. Se siguió aclarando el matraz con 4 l tanto de MTBE como de agua (x 2) y luego con otros 4 l de MTBE. Se cortaron las capas y se volvieron a extraer las capas acuosas con 21,5 l de MTBE. El análisis de las capas orgánicas mostró el éster de bario (2,76 kg, 12,09 mol, rendimiento del 76%). Se volvieron a cargar las capas orgánicas en el extractor y se añadieron 1,26 kg de Darco KB-G, y se agitó la mezcla durante 2 horas y luego se filtró sobre Solca-Floc. Se lavó la torta del filtro con 3 x 10 l de MTBE. El análisis de metales pesados reveló 427-493 ppm de Pd y 882-934 ppm de Fe. El análisis dio 2,381 kg de E-3 (total del 66%, recuperación del 86% de DARCO). Datos para E-3: RMN de ¹H (500MHz, CDCl₃, 19,85°C, TMS): 8,78 (d, J = 4,87 Hz, 2H); 7,97 (d, J = 7,93 Hz, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,39 (d, J = 7,99 Hz, 1H); 7,19 (t, J = 4,88 Hz, 1H); 3,75 (s, 3H); 2,44 (s, 3H).

Ácido 5-metil-2-pirimidin-2-ilbenzoico (E-4)

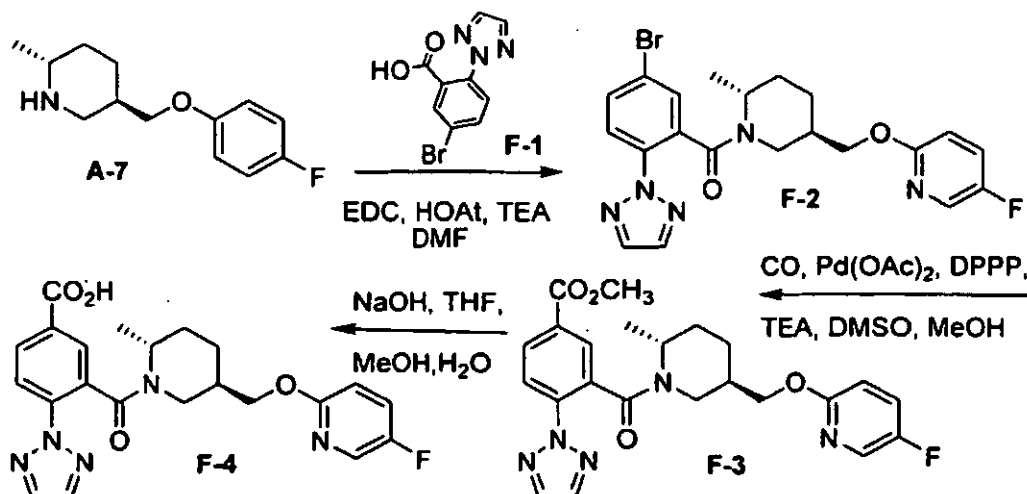
Se cargó una solución de E-3 de la etapa anterior a un matraz de 100 l visualmente limpio a través de un filtro en línea, se concentró y se cambió el disolvente a 2-MeTHF (~15 l). Se añadió agua (20 l) a esta solución y luego hidróxido de sodio (10N) (2,60 l, 26,0 mol). Tras la adición, la reacción se volvió roja y se fijó la fuente de calor hasta 72°C. Se dejó madurar la mezcla a esta temperatura durante 1,5 horas tras lo que se observó la conversión completa mediante un análisis de CLAR. Se enfrió la reacción y se transfirió a un extractor de 50 l. Se aclaró el matraz con 4 l de agua y 10 l de MTBE, que fueron añadidos a la mezcla en agitación del extractor. Se cortaron las capas y se lavó la fase acuosa dos veces con 10 l de MTBE. Luego se volvió a introducir la capa acuosa en el reactor (100 l) a través de un filtro en línea para la acidificación. Se añadieron lentamente 2,3 l de HCl 12N a la mezcla fría que provocó una exotermia de 7 a 10°C. Esto provocó la formación de un precipitado beis (pH = 1). Se filtró este precipitado. Se lavó la torta del filtro beis dos veces con 3 ml/g de agua fría. Luego se lavó la torta con 3 ml/g de MTBE al 15%/heptano a 15%/heptano al 15%/heptano. Finalmente, se lavó con 1,5 ml/g de MTBE a temperatura ambiente y dos veces con 3 ml/g de heptano a temperatura ambiente. Después se secó el sólido bajo una corriente de N₂ durante 2 días, proporcionando E-4 en forma de un polvo beis claro (2,15 kg, 10,04 mol, rendimiento del 97%). El análisis de CLAR reveló que la pureza del producto era del 99,2%. El análisis de metales pesados reveló 264 ppm de Pd y 19,7 ppm de Fe. Datos para E-4: RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 12,65 (s, 1H); 8,85-8,82 (m, 2H); 7,78 (dd, J = 7,89; 2,34 Hz, 1H); 7,49-7,37 (m, 3H); 2,40 (s, 3H).

2-{2-[(2R,5R)-5-[(5-Fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-2-metilpiperidin-1-il}carbonil]-4-metilfenil}pirimidina (E-5)

Se cargó un matraz de 50 l visualmente limpio y seco dotado con un termopar y un agitador mecánico con una solución de D-9 (1 kg, 4,46 mol), en la que se cambió el disolvente a DCM (11,00 l). Se añadió DIPEA (2 l, 11,45 mol) y luego se añadió E-4 (1,22 kg, 5,67 mol) a esta solución en agitación. Se enfrió la solución con un baño de hielo (12°C). A esta solución en agitación, se añadió T3P (7,87 l, 13,38 mol) a través de un embudo de adición, mantenido la temperatura de reacción a <21°C durante 1 h. Una vez completada la adición, la reacción se volvió amarilla y heterogénea. Para facilitar la agitación, se añadieron 2 l de DCM. Se calentó la reacción hasta 44°C (pequeña exotermia a 42°C, lo que provocó que la temperatura ascendiera hasta 46,7°C y que se mantuviera esa temperatura durante 30 min). Se dejó madurar la reacción a esta temperatura durante una noche. Tras 17 h, la reacción no se había completado y se añadió T3P (1,1 l, 1,870 mol) para acelerar la conversión. Al día siguiente (42 h) se consideró la reacción como completa mediante CLAR y se enfrió en un baño con hielo hasta 4°C. Se añadieron 20 l de agua (lentamente para los primeros 1,5 l, luego bastante rápido) manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 17°C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se transfirió la mezcla a un extractor de 50 l cargado con 20 l de MTBE. Se aclaró el matraz con 2 l más de agua y 4 l de MTBE. Se cortaron las capas y se lavaron las capas orgánicas con 20 l de NaOH 1N, y después con 10 l de NaOH 1N. Finalmente, se lavaron dos veces las capas orgánicas con 10 l de salmuera al 15%. Luego se trataron las fracciones orgánicas (análisis cuantitativo de CLAR de 1,65 kg) con ~50% en peso de Darco KB (750 g) durante 1,75 h, se filtraron sobre Solca-Floc y se aclararon con 10 ml/g de MTBE (1,559 kg, recuperación del 94,5%). Se cargó en un RBF de 50 l visualmente limpio y seco dotado de un agitador mecánico, un termopar, un condensador de reflujo y un orificio de entrada de nitrógeno con el anterior material crudo (se filtraron la solución de E-5 y todos los disolventes usados con un filtro en línea de 1 µm). Se cambió el disolvente de la mezcla de reacción a IPAc y se ajustó el volumen final a 7,5 l (aproximadamente 4 ml/g de IPAc). Se calentó la mezcla de reacción hasta 75°C (totalmente soluble), se enfrió hasta la temperatura ambiente lentamente y se sembró a 45°C con 18 g de E-5 (material de la serie frontal, obtenido mediante investigación y experimentación en IPAc/heptano), se agitó durante una noche (16 h) a temperatura ambiente, luego se añadió heptano (6 ml/g) durante 60 min. Se dejó madurar la mezcla de reacción durante 1 h antes de enfriarla hasta 5°C y se agitó durante 30 min. Luego se transfirió la suspensión sobre un recipiente con filtro y se aclaró con IPAc/heptano (2 x 3 ml/g de IPAc al 15% frío) y heptano (5 ml/g). Se secó el sólido beis residual bajo una corriente de nitrógeno durante 18 h (el producto resultó

estar seco con <0,3% en peso de disolventes). Se aislaron 1,2 kg de E-5 en forma de un sólido beis claro (99,4 LCAP, ee de >99,5%, p.d. de >99,5%, nivel de Pd de 8 ppm y KF de 0,1). Datos para E-5: CLAR m/z (M+H): 421,2067: valor encontrado. 421,2035: valor requerido.

Ejemplo F



2-(((3R,6R)-1-[5-Bromo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-6-metilpineridin-3-il)metoxi)-5-fluoropiridina (F-2)

A una solución de 250 mg (1,12 mmol) de A-7, 299 mg (1,12 mmol) de F-1 (preparado de una manera análoga al A-8, partiendo de ácido 5-bromo-2-yodobenzoico), 182 mg (1,34 mmol) de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol y 0,47 ml (3,34 mmol) de trietilamina en 3 ml de DMF, se añadieron 321 mg (1,67 mmol) de EDC y se agitó la reacción durante 4 h a 50°C. Se dividió la reacción entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre MgSO₄, y se concentró mediante evaporación con rotavapor, proporcionando F-2 en forma de una goma. Datos para F-2: CL-EM: tr = 2,64 min; m/z (M + H) = 474,1: valor encontrado; 474,1: valor requerido.

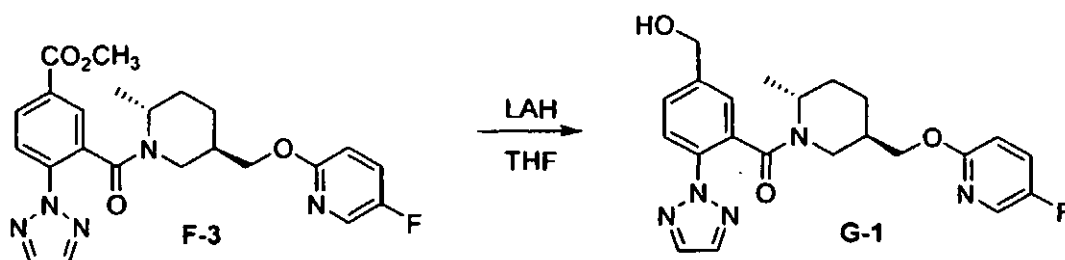
3-(((2R,5R)-5-(((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il)carbonil)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoato de metilo (F-3)

Se burbujeó monóxido de carbono a través de una solución de 529 mg (1,12 mmol) de F-2, 25 mg (0,11 mmol) de acetato de paladio (II), 46 mg (0,11 mmol) de 1,3-bis(difenilfosfin)-propano y 0,62 ml (4,5 mmol) de trietilamina en 15 ml de metanol y 7,5 ml de DMSO a 80°C durante 10 minutos. Luego se colocó la reacción bajo un balón de monóxido de carbono y se agitó a 80°C durante una noche. Se dividió la reacción entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre MgSO₄, y se concentró mediante evaporación con rotavapor. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos), proporcionando F-3 en forma de un sólido de color blanco roto. Datos para F-3: CL-EM: tr = 2,30; m/z 50 (M + H) = 454,1: valor encontrado; 454,2: valor requerido.

Ácido 3-(((2R,5R)-5-(((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il)carbonil)-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (F-4)

A 95 mg (0,21 mmol) de F-3 en 15 ml de MeOH/THF/H₂O (1:1:1), se añadieron 0,84 ml (0,84 mmol) de solución de hidróxido de sodio acuoso 1M y se agitó la mezcla durante tres horas a 50°C. Se filtró la reacción, se concentró, eliminando los disolventes orgánicos, se diluyó con EtOAc y se lavó con NaOH 1M tres veces. Se acidificaron las capas acuosas con HCl 1M, se lavaron tres veces con DCM y se secaron sobre MgSO₄. Tras la concentración mediante evaporación con un rotavapor, se suspendió el residuo en Et₂O/hexanos y se concentró, proporcionando F-4 en forma de un sólido blanco. Datos para F-4: CL-EM: tr: 2,02 min; m/z (M + H) = 440,2: valor encontrado; 440,2: valor requerido. CLAR (IES) m/z (M+H): 440,1744: valor encontrado; 440,1729: valor requerido.

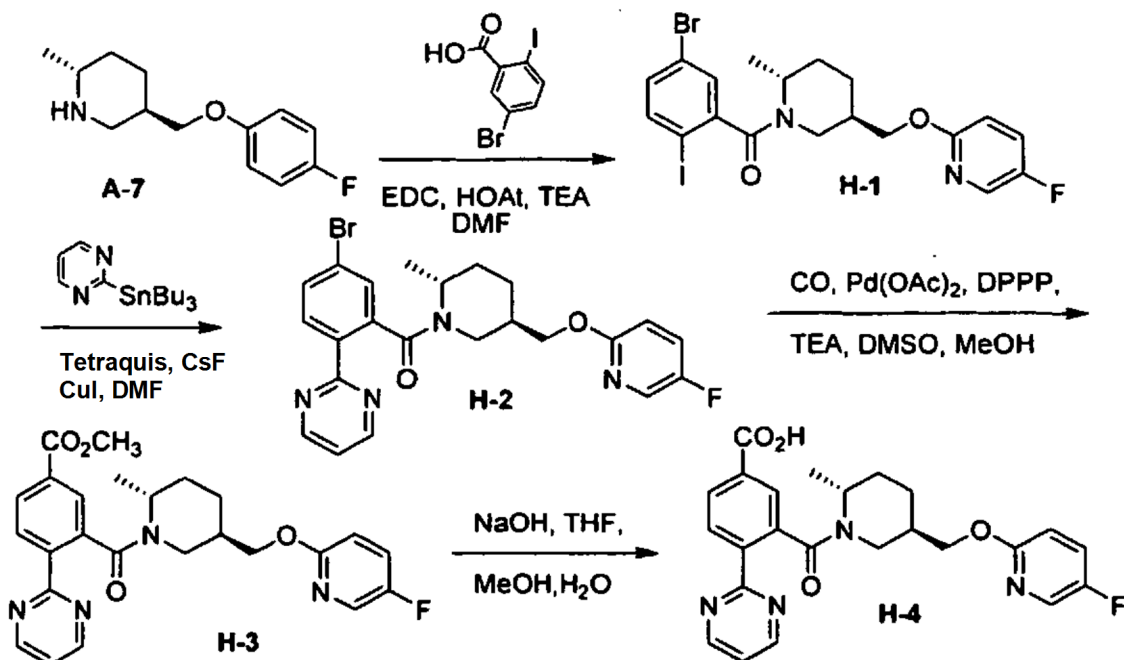
Ejemplo G



3-(((2*R*,5*R*)-5-((5-Fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4-(2*H*,1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanol (G-1)

A 175 mg (0,39 mmol) de **E-3** en 20 ml de THF a 0°C, se añadieron 1,89 ml (3,78 mmol) de solución de hidruro de litio y aluminio 2M en THF, y se agitó la mezcla durante 3,5 horas mientras se permitía el calentamiento hasta la temperatura ambiente. Se detuvo la reacción con 0,15 ml de agua, 0,15 ml de solución acuosa de NaOH al 15% y 0,45 ml de agua, y luego se filtró a través de un lecho corto de Celite. Tras la concentración mediante evaporación con un rotavapor, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna por desorción súbita (hexanos/EtOAc), se concentró, se suspendió en Et₂O/hexanos y se volvió a concentrar, proporcionando **G-1** en forma de un sólido blanco. Datos para **G-1**: CL-EM: tr = 2,00 min; *m/z* (M + H) = 426,2: valor encontrado; 426,2: valor requerido. CLAR (IES) *m/z* (M+H) 426,1943: valor encontrado; 426,1936: valor requerido.

Ejemplo H



2-(((3*R*,6*R*)-1-(5-Bromo-2-yodobenzoil)-6-metilpiperidin-3-il)metoxi)-5-fluoropiridina (H-1)

A una solución de 350 mg (1,56 mmol) de **A-7**, 510 mg (1,56 mmol) de ácido 5-bromo-2-yodobenzoico, 255 mg (1,87 mmol) de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol y 0,65 ml (4,68 mmol) de trietilamina en 5 ml de DMF, se añadieron 449 mg (2,34 mmol) de EDC y se agitó la reacción durante cuatro horas a 50°C. Se dividió la reacción entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre MgSO₄, y se concentró mediante evaporación con un rotavapor, proporcionando **H-1** en forma de una goma. Datos para **H-1**: CL-EM: tr = 2,81 min; *m/z* (M + H) = 533,0: valor encontrado; 533,0: valor requerido.

2-[4-Bromo-2-(((2*R*,5*R*)-5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]fenil]pirimidina (H-2)

A una suspensión de 230 mg (0,43 mmol) de **H-1**, 207 mg (0,56 mmol) de 2-tributylestannilpirimidina, 131 mg (0,86 mmol) de CsF y 8 mg (0,04 mmol) de Cul en 3 ml de DMF, se añadieron 50 mg (0,04 mmol) de tetraquitrifenilfosfinpaladio (0), y se calentó la reacción en un microondas durante 10 minutos a 130°C. Se dividió la reacción entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre MgSO₄, y se concentró mediante evaporación con un rotavapor. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos), proporcionando **H-2** en forma de una goma amarilla. Datos para **H-2**: CL-EM: tr = 2,61 min; *m/z* (M + H) = 485,1: valor encontrado; 485,1: valor requerido.

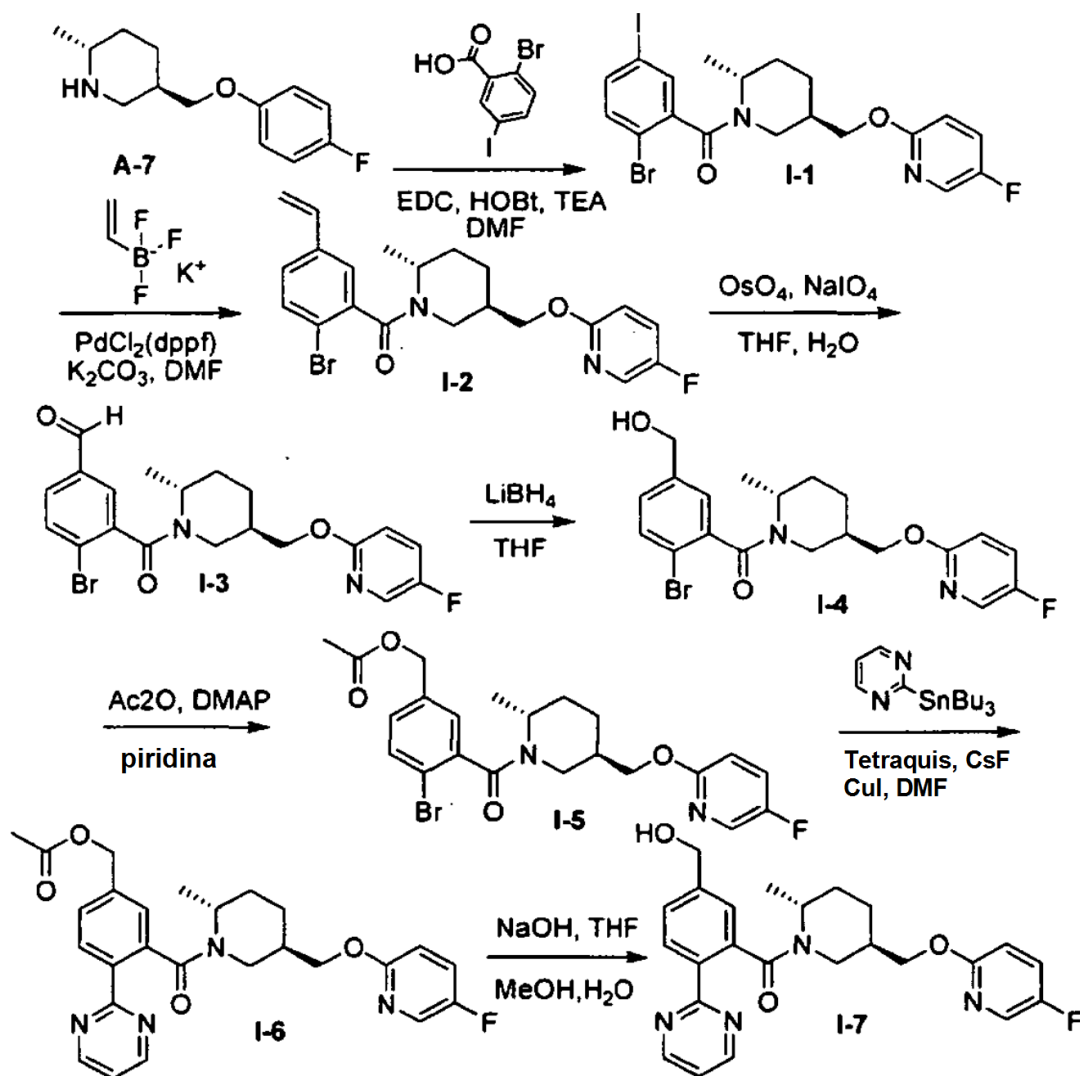
3-(((2*R*,5*R*)-5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4-pirimidin-2-ilbenzoato de metilo (H-3)

Se burbujeó monóxido de carbono a través de una solución de 500 mg (1,03 mmol) de **H-2**, 23,1 mg (0,10 mmol) de acetato de paladio (II), 43 mg (0,10 mmol) de 1,3-bis(difenilfosfin)-propano y 0,57 ml (4,1 mmol) de trietilamina en 15 ml de metanol y 7,5 ml de DMSO a 80°C durante 10 minutos. Luego se colocó la reacción bajo un balón de monóxido de carbono y se agitó a 80°C durante 2,5 horas. Se dividió la reacción entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre MgSO₄, y se concentró mediante evaporación con un rotavapor. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos), proporcionando **H-3** en forma de un sólido de color blanco roto. Datos para **H-3**: CL-EM: tr = 2,30; *m/z* (M + H) = 465,2: valor encontrado; 465,2: valor requerido. CLAR (IES) *m/z* (M+H) 465,1944: valor encontrado; 465,1933: valor requerido.

Ácido 3-(((2*R*,5*R*)-5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4-pirimidin-2-ilbenzoico (H-4)

- 5 A 150 mg (0,32 mmol) de H-3 en 5 ml de cada uno de MeOH/THF/H₂O, se añadieron 0,97 ml (0,97 mmol) de solución acuosa de hidróxido de sodio 1M y se agitó la mezcla durante tres 30 min a 50°C. Se neutralizó la reacción hasta un pH = 7 con HCl 1M y se lavó tres veces con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron mediante evaporación con un rotavapor, proporcionando H-4 en forma de un sólido de color blanco roto. Datos para H-4: CL-EM: tr = 1,91 min; *m/z* (M + H) = 451,2: valor encontrado; 451,2: valor requerido. CLAR (IES) *m/z* (M+H) 451,1761: valor encontrado; 451,1776: valor requerido.

Ejemplo I



10 2-(((3*R*,6*R*)-1-(2-Bromo-5-yodobenzoi)-6-metilpiperidin-3-il)metoxil)-5-fluoropiridina (I-1)

- A una solución de 3 g (13,4 mmol) de A-7, 4,59 g (14,1 mmol) de ácido 2-bromo-5-yodobenzoico, 2,46 g (16,1 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol monohidratado y 5,6 ml (40,1 mmol) de trietilamina en 60 ml de DMF, se añadieron 3,85 g (20,1 mmol) de EDC, y se agitó la reacción durante dieciocho horas a temperatura ambiente. Se dividió la reacción entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre MgSO₄, y se concentró mediante evaporación con un rotavapor. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos), proporcionando el producto en forma de una goma. Datos para I-1: CL-EM: tr = 2,75 min; *m/z* (M + H) = 532,9: valor encontrado; 533,0: valor requerido.

2-(((3*R*,6*R*)-1-(2-Bromo-5-vinilbenzoi)-6-metilpiperidin-3-il)metoxi)-5-fluoropiridina (I-2)

- 20 A una suspensión de 6,85 g (12,9 mmol) de I-1, 2,24 g (16,7 mmol) de vinilfluoroborato de potasio y 5,33 g (38,5 mmol) de K₂CO₃ en 35 ml de DMF, se añadieron 940 mg (1,3 mmol) de PdCl₂(dppf), y la reacción se purgó con argón durante 5 minutos, luego se calentó a 85°C durante cuatro horas. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 días y luego dividió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre MgSO₄, y se

concentró mediante evaporación con un rotavapor. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos), proporcionando I-2 en forma de una goma. Datos para I-2: CL-EM: tr = 2,80 min; *m/z* (M + H) = 433,0: valor encontrado; 433,1: valor requerido.

4-Bromo-3-(((2*R*,5*R*)-5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il)carbonil}benzaldehído (I-3)

A una solución de 4,2 g (9,7 mmol) de I-2 y 5,7 g (26,6 mmol) de peryodato de sodio en 50 ml de THF y 20 ml de agua, se añadieron 1,42 ml (0,11 mmol) de una solución al 2,5% en peso de tetraóxido de osmio en *tert*-butanol y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante cuatro horas. Se dividió la reacción entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre MgSO₄, y se concentró mediante evaporación con un rotavapor, proporcionando I-3 en forma de una goma. Datos para I-3: CL-EM: tr = 2,38 min; *m/z* (M + H) = 435,0: valor encontrado; 435,1: valor requerido.

[4-Bromo-3-(((2*R*,5*R*)-5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il)carbonil}fenil}metanol (1-4)

A una solución de 3,94 g (9,1 mmol) de I-3 en 50 ml de THF, se añadieron 5,4 ml (10,9 mmol) de una solución 2M de borohidruro de litio en THF y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante treinta minutos. Se detuvo la reacción con solución de NH₄Cl acuosa saturada y se dividió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre MgSO₄, y se concentró mediante evaporación con un rotavapor, proporcionando I-4 en forma de una goma. Datos para I-4: CL-EM: tr = 2,16 min; *m/z* (M + H) = 437,0: valor encontrado; 437,1: valor requerido.

Acetato de 4-bromo-3-(((2*R*,5*R*)-5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il)carbonil}bencilo (I-5)

A una solución de 3,87 g (8,9 mmol) de I-4, 22 mg (0,18 mmol) de DMAP en 50 ml de piridina, se añadieron 1,67 ml (17,7 mmol) de anhídrido acético y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante treinta minutos. Se dividió la reacción entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre MgSO₄, y se concentró mediante evaporación con un rotavapor. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos), proporcionando I-5 en forma de una goma. Datos para I-5: CL-EM: tr = 2,55 min; *m/z* (M + H) = 479,0: valor encontrado; 479,1: valor requerido.

Acetato de 3-(((2*R*,5*R*)-5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il)carbonil}-4-pirimidin-2-il-bencilo (I-6)

A una suspensión de 134 mg (0,28 mmol) de I-5, 310 mg (0,84 mmol) de 2-tributilestanilpirimidina, 170 mg (1,12 mmol) de CsF y 16 mg (0,08 mmol) de CuI en 3 ml de DMF, se añadieron 32 mg (0,03 mmol) de tetraquitrifenilfosfinpaladio (0), y se calentó la reacción en un microondas a 150°C durante 25 minutos. Se dividió la reacción entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre MgSO₄, y se concentró mediante evaporación con un rotavapor. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos), proporcionando I-6 en forma de una goma. Datos para I-6: CL-EM: tr = 2,26 min; *m/z* (M + H) = 479,1: valor encontrado; 479,2: valor requerido.

[3-(((2*R*,5*R*)-5-((5-Fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il)carbonil}-4-pirimidin-2-il-fenil}metanol (I-7)

A 830 mg (1,74 mmol) de I-6 en 5 ml de cada uno de MeOH/THF/H₂O, se añadieron 5,2 ml (5,2 mmol) de solución acuosa de hidróxido de sodio 1M y se agitó la mezcla durante tres horas a temperatura ambiente. Se concentró la reacción para eliminar los disolventes orgánicos y luego se dividió entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado, se lavó con agua, salmuera y se secó sobre MgSO₄, y se concentró mediante evaporación con un rotavapor. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (CHCl₃:EtOAc:MeOH/CHCl₃) y tras la concentración mediante evaporación con un rotavapor, se suspendió el residuo en Et₂O/hexanos y se concentró, proporcionando I-7 en forma de un sólido blanco. Datos para I-7: CL-EM: tr = 1,97 min; *m/z* (M + H) = 437,1: valor encontrado; 437,2: valor requerido. CLAR (IES) *m/z* (M+H) 437,1966: valor encontrado; 437,1983: valor requerido.

Los siguientes compuestos se prepararon usando la anterior metodología, pero sustituyendo el reactivo apropiadamente sustituido, según lo descrito en los anteriores esquemas de reacción y ejemplos. Los materiales iniciales necesarios se adquirieron comercialmente, estaban descritos en la bibliografía o fueron fácilmente sintetizados por parte de cualquier experto en la técnica de la síntesis orgánica sin necesidad de realizar experimentación. Algunos productos finales se purificaron mediante cromatografía por desorción súbita (SiO₂; EtOAc/hexanos u otro sistema disolvente apropiado) y se aislaron en forma de base libre; alternatively, algunos productos se purificaron mediante CLAR en fase inversa (CH₃CN/H₂O que contenía TFA al 0,1% como modificador) y se aislaron en forma de la sal TFA, en cuyo caso las masas publicadas y encontradas corresponden a la base libre. Alternativamente, se pudieron basificar las fracciones que contenían el producto con NaHCO₃ y se extrajeron con EtOAc, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, proporcionando la base libre.

Comp.	Estructura	Nombre	CLAR <i>m/z</i> (M+H)
-------	------------	--------	-----------------------

1-1		5-fluoro-2-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-metil-1-[5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina	426,166: valor encontrado; 426,1646: valor requerido.
1-2		2-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-metil-1-[5-metil-2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)-5-(trifluorometil)-piridina	460,1955: valor encontrado; 460,1955: valor requerido.
1-3		2-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-metil-1-[5-metil-2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina	392,2095: valor encontrado; 392,2081: valor requerido.
1-4		5-fluoro-2-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-metil-1-[2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina	396,1831: valor encontrado; 396,1831: valor requerido.
1-5		5-fluoro-2-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-metil-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]piperidin-3-il)metoxi)piridina	426,164: valor encontrado; 426,1646: valor requerido.
1-6		5-fluoro-2-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-metil-1-[(1-metil-4-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il)carbonil]piperidin-3-il)metoxi)piridina	409,2051: valor encontrado; 409,2035: valor requerido.
1-7		5-fluoro-2-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-metil-1-[5-metil-2-(1,3-oxazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina	410,1875: valor encontrado; 410,1875: valor requerido.

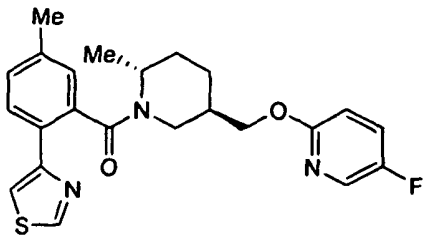
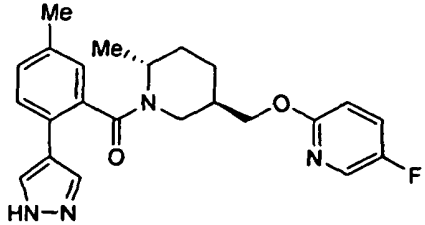
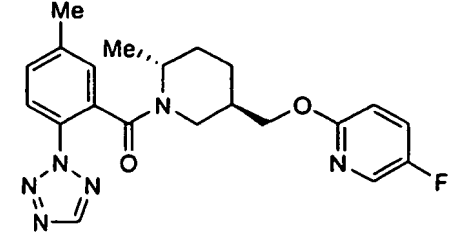
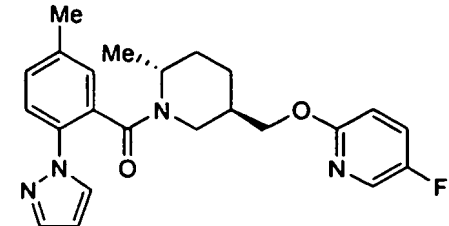
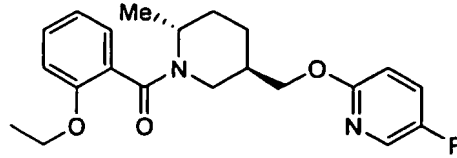
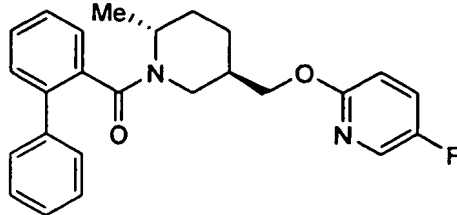
(Continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CLAR m/z (M+H)
1-8		5-fluoro-2-((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-1-[5-fluoro-2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-il)benzoyl]-6-metilpiperidin-3-il}metoxi)piridina	414,1747: valor encontrado; 414,1736 valor requerido.
1-9		2-((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-1-[5-cloro-2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-il)benzoyl]-6-metilpiperidin-3-il}metoxi)-5-fluoropiridina	430,1442: valor encontrado; 430,1441: valor requerido.
1-10		5-fluoro-2-((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-metil-1-[(4-metilbifenil-2-il)carbonyl]piperidin-3-il}metoxi)piridina	419,2127: valor encontrado; 419,2129: valor requerido.
1-11		5-cloro-2-((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-metil-1-[5-metil-2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-il)benzoyl]piperidin-3-il}metoxi)piridina	426,1702: valor encontrado; 426,1691: valor requerido.
1-12		5-fluoro-4-metil-2-((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-metil-1-[5-metil-2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-il)benzoyl]piperidin-3-il}metoxi)piridina	424,2145: valor encontrado; 424,2143: valor requerido.
1-13		2-metil-6-((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-metil-1-[5-metil-2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-il)benzoyl]piperidin-3-il}metoxi)piridina	406,2241: valor encontrado; 406,2238: valor requerido.

(Continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CLAR m/z (M+H)
<u>1-14</u>		5-metil-2-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-metil-1-[5-metil-2-(2 <i>H</i> 1,2,3-triazol-2-il)benzoil] piperidin-3-il}metoxi) piridina	406,2241: valor encontrado; 406,2238: valor requerido.
<u>1-15</u>		5-fluoro-2-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-metil-1-(5-metil-2-piridin-2-ilbenzoil) piperidin-3-il}metoxi) piridina	420,2082: valor encontrado; 420,2082: valor requerido.
<u>1-16</u>		5-fluoro-2-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-metil-1-(5-metil-2-piridin-3-ilbenzoil) piperidin-3-il}metoxi) piridina	442,1875: valor encontrado; 442,1901: valor requerido. (M + Na)
<u>1-17</u>		5-fluoro-2-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-1-[2-(5-fluoropiridin-2-il)-5-metilbenzoil]-6-metilpiperidin-3-il}metoxi)piridina	438,1966: valor encontrado; 438,1988: valor requerido.
<u>1-18</u>		2-{4-cloro-2-(((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil)-2-metilpiperidin-1-il)carbonil}fenil} pirimidina	441,1496: valor encontrado; 441,1488: valor requerido.
<u>1-19</u>		2-{4-fluoro-2-(((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-[[5-fluoropiridin-2-il]oxi]metil)-2-metilpiperidin-1-il)carbonil}fenil} pirimidina	425,1786: valor encontrado; 425,1784: valor requerido.

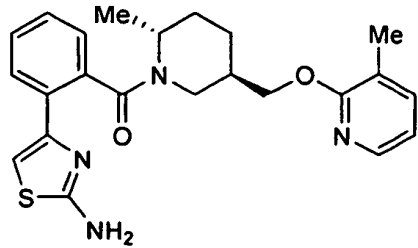
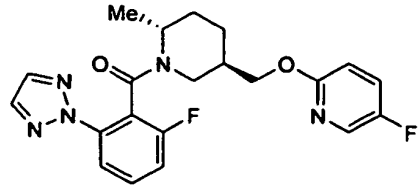
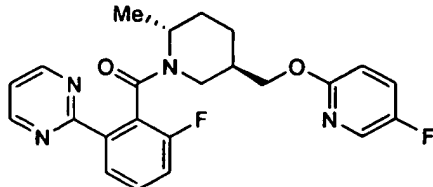
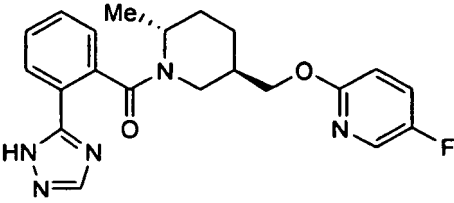
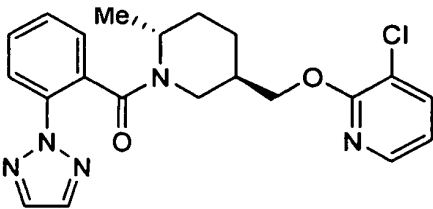
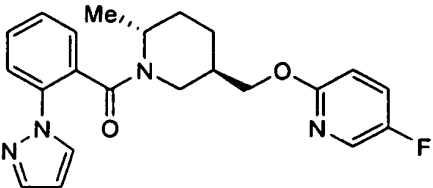
(Continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CLAR m/z (M+H)
<u>1-20</u>		5-fluoro-2-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-metil-1-[5-metil-2-(1,3-tiazol-4-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina	426,1623: valor encontrado; 426,1646: valor requerido.
<u>1-21</u>		5-fluoro-2-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-metil-1-[5-metil-2-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina	409,2013: valor encontrado; 409,2034: valor requerido.
<u>1-22</u>		5-fluoro-2-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-metil-1-[5-metil-2-(2 <i>H</i> -tetrazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina	411,1917: valor encontrado; 411,1939: valor requerido.
<u>1-23</u>		5-fluoro-2-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-metil-1-[5-metil-2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina	409,2020: valor encontrado; 409,2034: valor requerido.
<u>1-24</u>		2-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-1-(2-etoxybenzoil)-6-metilpiperidin-3-il)metoxi)-5-fluoropiridina	373,1924: valor encontrado; 373,1922: valor requerido.
<u>1-25</u>		2-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-1-(bifenil-2-ilcarbonil)-6-metilpiperidin-3-il)metoxi)-5-fluoropiridina	405,1975: valor encontrado; 405,1973: valor requerido.

(Continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CLAR <i>m/z</i> (M+H)
<u>1-26</u>		5-fluoro-2-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-metil-1-[2-(2-feniletíl)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina	433,2287: valor encontrado; 433,2286: valor requerido.
<u>1-27</u>		7-(((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-1 <i>H</i> -indol	368,1780: valor encontrado; 368,1769: valor requerido.
<u>1-28</u>		2-{2-(((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il)carbonil}fenil}pirimidina	407,1879: valor encontrado; 407,1878: valor requerido.
<u>1-29</u>		3-metil-2-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-metil-1-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina	407,2068: valor encontrado; 407,2078: valor requerido.
<u>1-30</u>		2-(2- {(((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-metil-5-(((6-(1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il)carbonil}fenil)pirimidina	456,2026: valor encontrado; 456,2030: valor requerido.
<u>1-31</u>		2-{2-(((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(((6-isopropilpiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il)carbonil}fenil}pirimidina	431,2435: valor encontrado; 431,2442: valor requerido.

(Continuación)

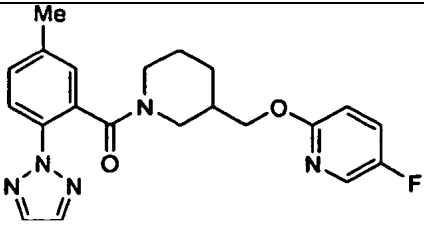
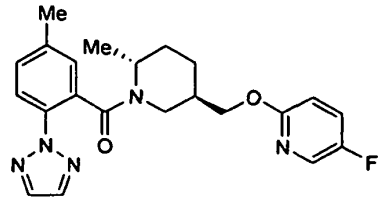
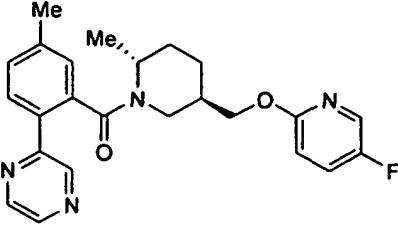
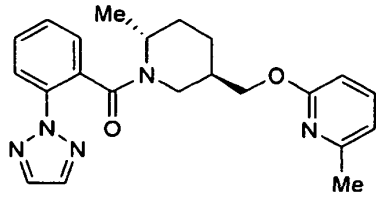
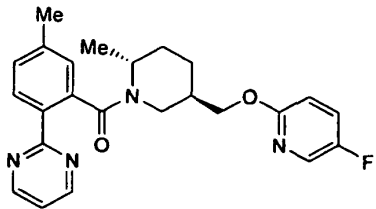
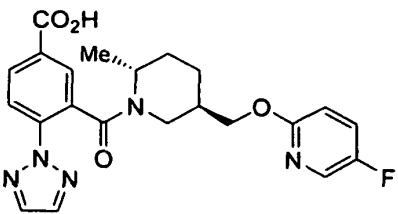
Comp.	Estructura	Nombre	CLAR <i>m/z</i> (M+H)
<u>1-32</u>		4-{2-[[((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-metil-5-[[[(3-metilpiridin-2-il)oxi]metil]piperidin-1-il)carbonil]fenil]-1,3-tiazol-2-amina	423,1842: valor encontrado; 423,1849: valor requerido.
<u>1-33</u>		5-fluoro-2-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-1-[2-fluoro-6-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-il)benzoi]l]-6-metilpiperidin-3-il)metoxi)piridina	414,1738: valor encontrado; 414,1736: valor requerido.
<u>1-34</u>		2-{3-fluoro-2-[[((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-[[[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]fenil]pirimidina	425,1786: valor encontrado; 425,1784: valor requerido.
<u>1-35</u>		5-fluoro-2-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-metil-1-[2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5-il)benzoi]l]piperidin-3-il)metoxi)piridina	396,1833: valor encontrado; 396,1830: valor requerido.
<u>1-36</u>		3-cloro-2-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-metil-1-[2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-il)benzoi]l]piperidin-3-il)metoxi)piridina	412,1516: valor encontrado; 412,1535: valor requerido.
<u>1-37</u>		5-fluoro-2-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-metil-1-[2-(1 <i>H</i> -pirazol-1-il)benzoi]l]piperidin-3-il)metoxi)piridina	395,1881: valor encontrado; 395,1878: valor requerido.

(Continuación)

Comp.	Estructura	Nombre	CLAR <i>m/z</i> (M+H)
<u>1-38</u>		2-(((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpiridina	406,1924: valor encontrado; 406,1925: valor requerido.
<u>1-39</u>		5-fluoro-2-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-metil-1-[(4-fenilpiridin-3-il)carbonil]piperidin-3-il)metoxi)piridina	406,1931: valor encontrado; 406,1925: valor requerido.
<u>1-40</u>		3-(((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il)carbonil)-2-fenilpiridina	406,1936: valor encontrado; 406,1925: valor requerido.
<u>1-41</u>		2-cloro-3-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-metil-1-[2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina	412,1552: valor encontrado; 412,1535: valor requerido.
<u>1-42</u>		2-bromo-5-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-metil-1-[2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina	456,1039: valor encontrado; 456,1030: valor requerido.
<u>1-43</u>		2-cloro-4-(((3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-metil-1-[2-(2 <i>H</i> -1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina	412,1553: valor encontrado; 412,1535: valor requerido.

Tabla 2

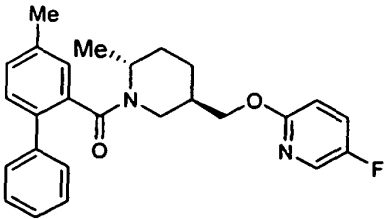
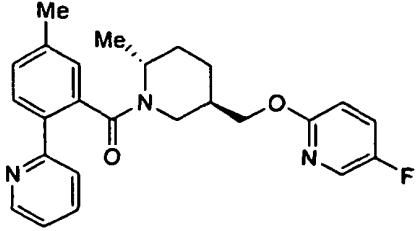
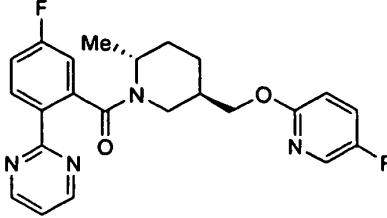
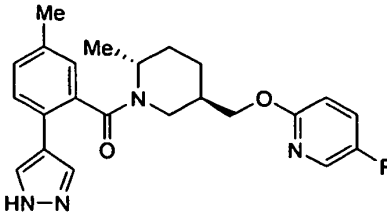
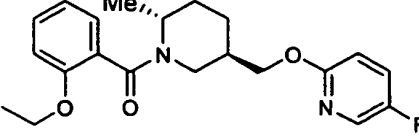
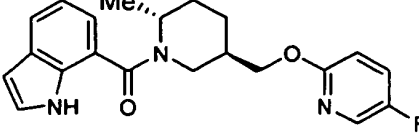
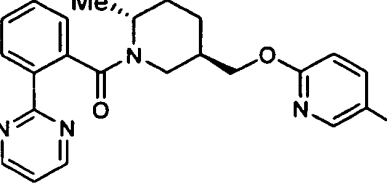
La Tabla 2 muestra los datos representativos de los compuestos de los ejemplos como antagonistas de los receptores de orexinas OX1R y/o OX2R según lo determinado mediante los análisis anteriores.

Compuesto	Estructura	K _i de OX1R (nM)	K _i de OX2R (nM)
<u>2-1</u>		96	29
<u>A-9</u>		1,0	0,24
<u>B-3</u>		3,3	0,54
<u>C-4</u>		22	0,67
<u>E-5</u>		2,9	0,31
<u>F-4</u>		260	410

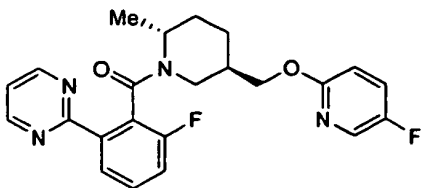
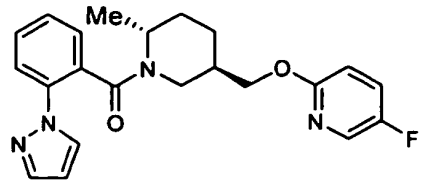
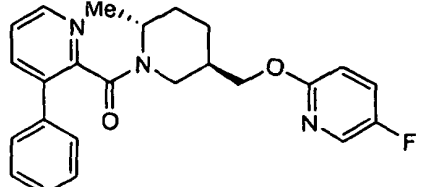
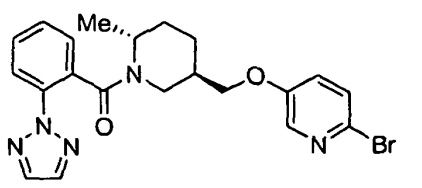
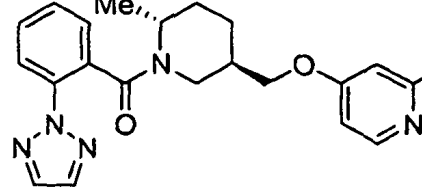
(Continuación)

Compuesto	Estructura	K _i de OX1R (nM)	K _i de OX2R (nM)
<u>G-1</u>		14	1,7
<u>H-4</u>		84	37
<u>1-7</u>		30	2,0
<u>1-1</u>		1,8	0,24
<u>1-4</u>		12	0,37
<u>1-8</u>		6,8	0,50

(Continuación)

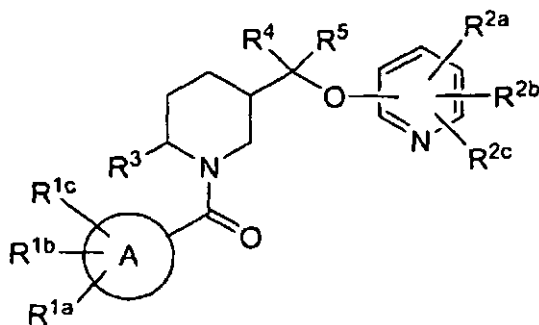
Compuesto	Estructura	K _i de OX1R (nM)	K _i de OX2R (nM)
<u>1-10</u>		0,71	0,08
<u>1-15</u>		3,2	0,35
<u>1-19</u>		10	0,53
<u>1-21</u>		7,1	0,48
<u>1-24</u>		36	1,7
<u>1-27</u>		75	10
<u>1-28</u>		17	0,67

(Continuación)

Compuesto	Estructura	K _i de OX1R (nM)	K _i de OX2R (nM)
<u>1-34</u>		8,2	0,68
<u>1-37</u>		55	1,5
<u>1-38</u>		86	1,9
<u>1-42</u>		64	3,8
<u>1-43</u>		140	22

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



I

en la que:

5 A se selecciona del grupo que consiste en fenilo, naftilo y heteroarilo;
 R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} pueden estar ausentes si la valencia de A no permite dicha sustitución y se seleccionan
 independientemente del grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) hidroxilo,
- (4) $-(C=O)_m-O_n$ -alquilo (C_1-C_6), en el que m es 0 ó 1, n es 0 ó 1 (en el que si m es 0 o n es 0, hay un enlace
 presente) y en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{13} ,
- (5) $-(C=O)_m-O_n$ -cicloalquilo (C_3-C_6), en el que el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más
 sustituyentes seleccionados de R^{13} ,
- (6) $-(C=O)_m$ -alquenilo (C_2-C_4), en el que el alquenilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes
 seleccionados de R^{13} ,
- (7) $-(C=O)_m$ -alquinilo (C_2-C_4), en el que el alquinilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes
 seleccionados de R^{13} ,
- (8) $-(C=O)_m-O_n$ -fenilo o $-(C=O)_m-O_n$ -naftilo, en el que el fenilo o el naftilo está sin sustituir o sustituido con uno o
 más sustituyentes seleccionados de R^{13} ,
- (9) $-(C=O)_m-O_n$ -heterociclo, en el que el heterociclo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes
 seleccionados de R^{13} ,
- (10) $-(C=O)_m-NR^{10}R^{11}$, en el que R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

- (a) hidrógeno,
- (b) alquilo (C_1-C_6), que está sin sustituir o sustituido con R^{13} ,
- (c) alquenilo (C_2-C_4), que está sin sustituir o sustituido con R^{13} ,
- (d) alquinilo (C_2-C_4), que está sin sustituir o sustituido con R^{13} ,
- (e) cicloalquilo (C_3-C_6) que está sin sustituir o sustituido con R^{13} ,
- (f) fenilo, que está sin sustituir o sustituido con R^{13} y
- (g) heterociclo, que está sin sustituir o sustituido con R^{13} ,
- (11) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,
- (12) $-S(O)_q-R^{12}$, en el que q es 0, 1 ó 2 y en el que R^{12} se selecciona de las definiciones de R^{10} y R^{11} ,
- (13) $-CO_2H$,
- (14) $-CN$ y
- (15) $-NO_2$;

R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) hidroxilo,
- (4) $-(C=O)_m-O_n$ -alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes
 seleccionados de R^{13} ,
- (5) $-(C=O)_m-O_n$ -cicloalquilo (C_3-C_6), en el que el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más
 sustituyentes seleccionados de R^{13} ,
- (6) $-(C=O)_m$ -alquenilo (C_2-C_4), en el que el alquenilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes
 seleccionados de R^{13} ,

- (7) $-(C=O)_m$ -alquinilo (C_2-C_4), en el que el alquinilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{13} ,
 (8) $-(C=O)_m$ - O_n -fenilo o $-(C=O)_m$ - O_n -naftilo, en el que el fenilo o naftilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{13} ,
 (9) $-(C=O)_m$ - O_n -heterociclo, en el que el heterociclo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{13} ,
 (10) $-(C=O)_m$ - $NR^{10}R^{11}$,
 (11) $-S(O)_2$ - $NR^{10}R^{11}$,
 (12) $-S(O)_q$ - R^{12} ,
 (13) $-CO_2H$,
 (14) $-CN$ y
 (15) $-NO_2$;

R^3 es alquilo (C_1-C_6);

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_6), que está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{13} , o R^4 y R^5 pueden estar unidos entre sí formando un cicloalquilo (C_3-C_6) con el átomo de carbono al que están unidos, de manera que el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{13} ;

R^{13} se selecciona del grupo que consiste en:

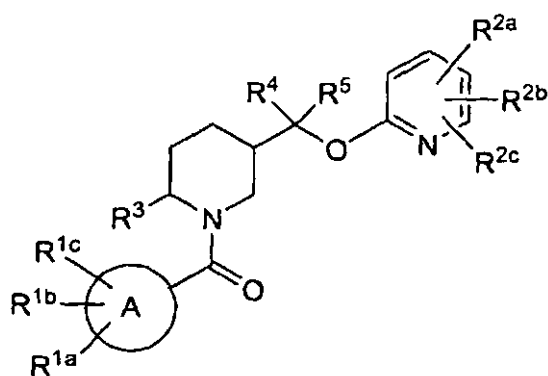
- (1) halógeno,
 (2) hidroxilo,
 (3) $-(C=O)_m$ - O_n -alquilo (C_1-C_6), en el que el alquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{14} ,
 (4) $-O_n$ -perfluoroalquilo (C_1-C_3),
 (5) $-(C=O)_m$ - O_n -cicloalquilo (C_3-C_6), en el que el cicloalquilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{14} ,
 (6) $-(C=O)_m$ -alquenilo (C_2-C_4), en el que el alquenilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{14} ,
 (7) $-(C=O)_m$ -alquinilo (C_2-C_4), en el que el alquinilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{14} ,
 (8) $-(C=O)_m$ - O_n -fenilo o $-(C=O)_m$ - O_n -naftilo, en el que el fenilo o naftilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{14} ,
 (9) $-(C=O)_m$ - O_n -heterociclo, en el que el heterociclo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de R^{14} ,
 (10) $-(C=O)_m$ - $NR^{10}R^{11}$,
 (11) $-S(O)_2$ - $NR^{10}R^{11}$,
 (12) $-S(O)_q$ - R^{12} ,
 (13) $-CO_2H$,
 (14) $-CN$ y
 (15) $-NO_2$;

R^{14} se selecciona del grupo que consiste en:

- (1) hidroxilo,
 (2) halógeno,
 (3) alquilo (C_1-C_6),
 (4) -cicloalquilo (C_3-C_6),
 (5) - O -alquilo (C_1-C_6),
 (6) - $O(C=O)$ -alquilo (C_1-C_6),
 (7) - NH -alquilo (C_1-C_6),
 (8) fenilo,
 (9) heterociclo,
 (10) $-CO_2H$ y
 (11) $-CN$;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

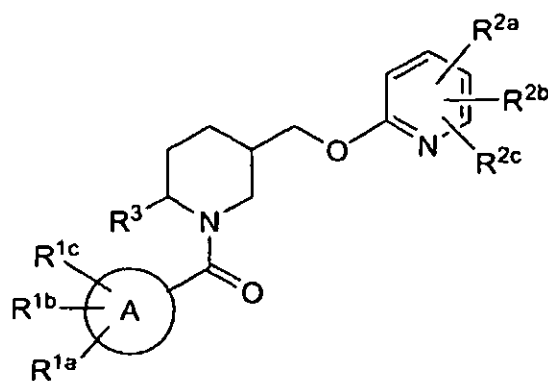
2. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula Ia:



Ia

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

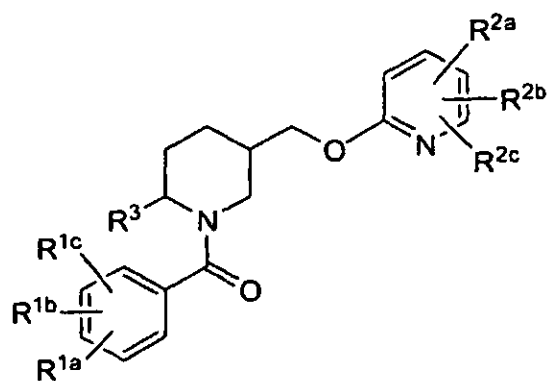
3. El compuesto de la reivindicación 2 de fórmula Ib:



Ib

5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

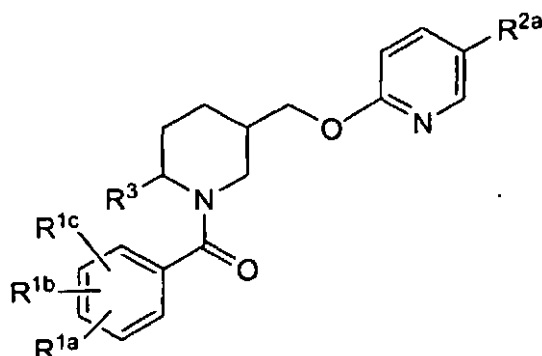
4. El compuesto de la reivindicación 3 de fórmula Ic:



Ic

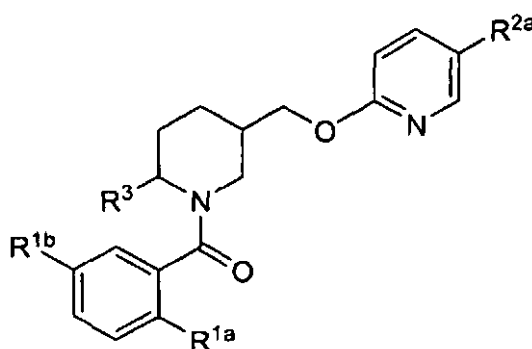
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. El compuesto de la reivindicación 4 de fórmula Id:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. El compuesto de la reivindicación 5 de fórmula 1e:



1e

5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A es fenilo o heteroarilo.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^{1a} , R^{1b} y R^{1c} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) hidroxilo,
- (4) alquilo (C_1-C_6), que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo o fenilo o naftilo,
- (5) -O-alquilo (C_1-C_6), que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo o fenilo,
- (6) heteroarilo, siendo el heteroarilo seleccionado entre triazolilo, oxazolilo, pirrolilo, imidazolilo, indolilo, piridilo y pirimidinilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo (C_1-C_6), -O-alquilo (C_1-C_6) o -NO₂,
- (7) fenilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo (C_1-C_6), -O-alquilo (C_1-C_6) o -NO₂,
- (8) -O-fenilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo (C_1-C_6), -O-alquilo (C_1-C_6) o -NO₂ y
- (9) -NH-alquilo (C_1-C_6) o -N(alquil (C_1-C_6))(alquilo (C_1-C_6)), que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo (C_1-C_6), -O-alquilo (C_1-C_6) o -NO₂.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^{2a} , R^{2b} y R^{2c} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) hidroxilo,
- (4) alquilo (C_1-C_6), que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo o fenilo o naftilo,
- (5) -O-alquilo (C_1-C_6), que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo o fenilo,
- (6) heteroarilo, siendo el heteroarilo seleccionado entre pirrolilo, imidazolilo, indolilo, piridilo y pirimidinilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo (C_1-C_6), -O-alquilo (C_1-C_6) o -NO₂,
- (7) fenilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo (C_1-C_6), -O-alquilo (C_1-C_6) o -NO₂,
- (8) -O-fenilo, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo (C_1-C_6), -O-alquilo (C_1-C_6) o -NO₂ y
- (9) -NH-alquilo (C_1-C_6) o -N(alquil (C_1-C_6))(alquilo (C_1-C_6)), que está sin sustituir o sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo (C_1-C_6), -O-alquilo (C_1-C_6) o -NO₂.

10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que R^{2a}, R^{2b} y R^{2c} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) alquilo (C₁-C₆), que está sin sustituir o sustituido con halógeno,
- (4) -O-alquilo (C₁-C₆), que está sin sustituir o sustituido con halógeno y
- (5) -NH-alquilo (C₁-C₆) o -N(alquil (C₁-C₆))(alquilo (C₁-C₆)), que está sin sustituir o sustituido con halógeno.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R³ es metilo.

12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁴ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) y R⁵ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆).

13. Un compuesto de la reivindicación 1 que se selecciona del grupo que consiste en:

5-fluoro-2-((6-metil-1-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina;
 5-fluoro-2-((3R,6R)-6-metil-1-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina;
 5-fluoro-2-((3S,6S)-6-metil-1-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina;
 5-fluoro-2-((3R,6S)-6-metil-1-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina;
 5-fluoro-2-((3S,6R)-6-metil-1-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina;
 2-{2-[(5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il]carbonil}-4-metilfenil}pirazina;
 2-{2-[(2R,5R)-5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il]carbonil}-4-metilfenil}pirazina;
 2-{2-[(2S,5S)-5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il]carbonil}-4-metilfenil}pirazina;
 2-{2-[(2R,5S)-5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il]carbonil}-4-metilfenil}pirazina;
 2-{2-[(2S,5R)-5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il]carbonil}-4-metilfenil}pirazina;
 2-metil-6-((6-metil-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina;
 2-metil-6-((3R,6R)-6-metil-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina;
 2-metil-6-((3S,6S)-6-metil-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina;
 2-metil-6-((3R,6S)-6-metil-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina;
 2-metil-6-((3S,6R)-6-metil-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina;
 2-{2-[(5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il]carbonil}-4-metilfenil}pirimidina;
 2-{2-[(2R,5R)-5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il]carbonil}-4-metilfenil}pirimidina;
 2-{2-[(2S,5S)-5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il]carbonil}-4-metilfenil}pirimidina;
 2-{2-[(2R,5S)-5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il]carbonil}-4-metilfenil}pirimidina;
 2-{2-[(2S,5R)-5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il]carbonil}-4-metilfenil}pirimidina;
 ácido 3-[(5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il]carbonil}-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico;
 ácido 3-[(2R,5R)-5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il]carbonil}-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico;
 ácido 3-[(2S,5S)-5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il]carbonil}-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico;
 ácido 3-[(2R,5S)-5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il]carbonil}-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico;
 ácido 3-[(2S,5R)-5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il]carbonil}-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico;
 [3-[(5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il]carbonil}-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanol;
 [3-[(2R,5R)-5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il]carbonil}-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanol;
 [3-[(2S,5S)-5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il]carbonil}-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanol;
 [3-[(2R,5S)-5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il]carbonil}-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanol;
 [3-[(2S,5R)-5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il]carbonil}-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanol;
 ácido 3-[(5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il]carbonil}-4-pirimidin-2-il-benzoico;
 ácido 3-[(2R,5R)-5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il]carbonil}-4-pirimidin-2-il-benzoico;
 ácido 3-[(2S,5S)-5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il]carbonil}-4-pirimidin-2-il-benzoico;
 ácido 3-[(2R,5S)-5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il]carbonil}-4-pirimidin-2-il-benzoico;
 ácido 3-[(2S,5R)-5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il]carbonil}-4-pirimidin-2-il-benzoico;
 {3-[(5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il]carbonil}-4-pirimidin-2-ilfenil}metanol;
 {3-[(2R,5R)-5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il]carbonil}-4-pirimidin-2-ilfenil}metanol;
 {3-[(2S,5S)-5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il]carbonil}-4-pirimidin-2-ilfenil}metanol;
 {3-[(2R,5S)-5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il]carbonil}-4-pirimidin-2-ilfenil}metanol;
 {3-[(2S,5R)-5-((5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)-2-metilpiperidin-1-il]carbonil}-4-pirimidin-2-ilfenil}metanol;
 5-fluoro-2-((6-metil-1-[5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina;
 5-fluoro-2-((3R,6R)-6-metil-1-[5-metil-2-(1,3-tiazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina;
 2-((6-metil-1-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridina;
 2-((3R,6R)-6-metil-1-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridina;
 2-((6-metil-1-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina;
 2-((3R,6R)-6-metil-1-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina;
 5-fluoro-2-((6-metil-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina;
 5-fluoro-2-((3R,6R)-6-metil-1-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il)metoxi)piridina;
 5-fluoro-2-((6-metil-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]piperidin-3-il)metoxi)piridina;
 5-fluoro-2-((3R,6R)-6-metil-1-[(2-metil-5-fenil-1,3-tiazol-4-il)carbonil]piperidin-3-il)metoxi)piridina;
 5-fluoro-2-((6-metil-1-[(1-metil-4-fenil-1H-pirazol-3-il)carbonil]piperidin-3-il)metoxi)piridina;
 5-fluoro-2-((3R,6R)-6-metil-1-[(1-metil-4-fenil-1H-pirazol-3-il)carbonil]piperidin-3-il)metoxi)piridina;

5-fluoro-2-((6-metil-1-[5-metil-2-(1,3-oxazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
 5-fluoro-2-((3*R*,6*R*)-6-metil-1-[5-metil-2-(1,3-oxazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
 5-fluoro-2-((1-[5-fluoro-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-6-metilpiperidin-3-il}metoxi)piridina;
 5-fluoro-2-((3*R*,6*R*)-1-[5-fluoro-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-6-metilpiperidin-3-il}metoxi)piridina;
 2-((1-[5-cloro-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-6-metilpiperidin-3-il}metoxi)-5-fluoropiridina;
 2-((3*R*,6*R*)-1-[5-cloro-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-6-metilpiperidin-3-il}metoxi)-5-fluoropiridina;
 5-fluoro-2-((6-metil-1-[(4-metilbifenil-2-il)carbonil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
 5-fluoro-2-((3*R*,6*R*)-6-metil-1-[(4-metilbifenil-2-il)carbonil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
 5-cloro-2-((6-metil-1-[5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
 5-cloro-2-((3*R*,6*R*)-6-metil-1-[5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
 5-fluoro-4-metil-2-((6-metil-1-[5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
 5-fluoro-4-metil-2-((3*R*,6*R*)-6-metil-1-[5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
 2-metil-6-((6-metil-1-[5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
 2-metil-6-((3*R*,6*R*)-6-metil-1-[5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
 5-metil-2-((6-metil-1-[5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
 5-metil-2-((3*R*,6*R*)-6-metil-1-[5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
 5-fluoro-2-((6-metil-1-(5-metil-2-piridin-2-ilbenzoil)piperidin-3-il}metoxi)piridina;
 5-fluoro-2-((3*R*,6*R*)-6-metil-1-(5-metil-2-piridin-2-ilbenzoil)piperidin-3-il}metoxi)piridina;
 5-fluoro-2-((6-metil-1-(5-metil-2-piridin-3-ilbenzoil)piperidin-3-il}metoxi)piridina;
 5-fluoro-2-((3*R*,6*R*)-6-metil-1-(5-metil-2-piridin-3-ilbenzoil)piperidin-3-il}metoxi)piridina;
 5-fluoro-2-((1-[2-(5-fluoropiridin-2-il)-5-metilbenzoil]-6-metilpiperidin-3-il}metoxi)piridina;
 5-fluoro-2-((6-metil-1-[2-(5-fluoropiridin-2-il)-5-metilbenzoil]-6-metilpiperidin-3-il}metoxi)piridina;
 2-{4-cloro-2-[(5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}pirimidina;
 2-{4-cloro-2-[(2*R*,5*R*)-5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}pirimidina;
 2-{4-fluoro-2-[(5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}pirimidina;
 2-{4-fluoro-2-[(2*R*,5*R*)-5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}pirimidina;
 5-fluoro-2-((6-metil-1-[5-metil-2-(1,3-tiazol-4-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
 5-fluoro-2-((3*R*,6*R*)-6-metil-1-[5-metil-2-(1,3-tiazol-4-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
 5-fluoro-2-((6-metil-1-[5-metil-2-(1*H*-pirazol-4-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
 5-fluoro-2-((3*R*,6*R*)-6-metil-1-[5-metil-2-(1*H*-pirazol-4-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
 5-fluoro-2-((6-metil-1-[5-metil-2-(2*H*-tetrazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
 5-fluoro-2-((3*R*,6*R*)-6-metil-1-[5-metil-2-(2*H*-tetrazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
 5-fluoro-2-((6-metil-1-[5-metil-2-(1*H*-pirazol-1-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
 5-fluoro-2-((3*R*,6*R*)-6-metil-1-[5-metil-2-(1*H*-pirazol-1-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
 2-{1-(2-etoxibenzoil)-6-metilpiperidin-3-il}metoxi)-5-fluoropiridina;
 2-((3*R*,6*R*)-1-(2-etoxibenzoil)-6-metilpiperidin-3-il}metoxi)-5-fluoropiridina;
 2-[(1-(bifenil-2-ilcarbonil)-6-metilpiperidin-3-il}metoxi)-5-fluoropiridina;
 2-[(3*R*,6*R*)-1-(bifenil-2-ilcarbonil)-6-metilpiperidin-3-il}metoxi)-5-fluoropiridina;
 5-fluoro-2-((6-metil-1-[2-(2-feniletil)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
 5-fluoro-2-((3*R*,6*R*)-6-metil-1-[2-(2-feniletil)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
 7-[(5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-1*H*-indol;
 7-[(2*R*,5*R*)-5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-1*H*-indol;
 2-{2-[(5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}pirimidina;
 2-{2-[(2*R*,5*R*)-5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}pirimidina;
 3-metil-2-((6-metil-1-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
 3-metil-2-((3*R*,6*R*)-6-metil-1-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
 2-(2-{2-metil-5-[(6-(1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)oxi]metil}piperidin-1-il)carbonil]fenil}pirimidina;
 2-(2-{2-[(2*R*,5*R*)-2-metil-5-[(6-(1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il)oxi]metil}piperidin-1-il)carbonil]fenil}pirimidina;
 2-{2-[(5-[(6-isopropilpiridin-2-il)oxi]metil]-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}pirimidina;
 2-{2-[(2*R*,5*R*)-5-[(6-isopropilpiridin-2-il)oxi]metil]-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}pirimidina;
 4-{2-[(2-metil-5-[(3-metilpiridin-2-il)oxi]metil]piperidin-1-il)carbonil]fenil}-1,3-tiazol-2-amina;
 4-{2-[(2*R*,5*R*)-2-metil-5-[(3-metilpiridin-2-il)oxi]metil]piperidin-1-il)carbonil]fenil}-1,3-tiazol-2-amina;
 5-fluoro-2-((1-[2-fluoro-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-6-metilpiperidin-3-il}metoxi)piridina;
 5-fluoro-2-((3*R*,6*R*)-1-[2-fluoro-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-6-metilpiperidin-3-il}metoxi)piridina;
 2-{3-fluoro-2-[(5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}pirimidina;
 2-{3-fluoro-2-[(2*R*,5*R*)-5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]fenil}pirimidina;
 5-fluoro-2-((6-metil-1-[2-(1*H*-1,2,4-triazol-5-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
 5-fluoro-2-((3*R*,6*R*)-6-metil-1-[2-(1*H*-1,2,4-triazol-5-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
 3-cloro-2-((6-metil-1-[2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
 3-cloro-2-((3*R*,6*R*)-6-metil-1-[2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
 5-fluoro-2-((6-metil-1-[2-(1*H*-pirazol-1-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
 5-fluoro-2-((3*R*,6*R*)-6-metil-1-[2-(1*H*-pirazol-1-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
 2-[(5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpiridina;
 2-[(2*R*,5*R*)-5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-2-metilpiperidin-1-il)carbonil]-3-fenilpiridina;
 5-fluoro-2-((6-metil-1-[4-fenilpiridin-3-il)carbonil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
 5-fluoro-2-((3*R*,6*R*)-6-metil-1-[4-fenilpiridin-3-il)carbonil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;

- 3-[(5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil)-2-metilpiperidin-1-il]carbonil]-2-fenilpiridina;
 3-[(2*R*,5*R*)-5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-2-metilpiperidin-1-il]carbonil]-2-fenilpiridina;
 2-cloro-3-[(6-metil-1-[2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
 2-cloro-3-[(3*R*,6*R*)-6-metil-1-[2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
 5 2-bromo-5-[(6-metil-1-[2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
 2-bromo-5-[(3*R*,6*R*)-6-metil-1-[2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
 2-cloro-4-[(6-metil-1-[2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
 2-cloro-4-[(3*R*,6*R*)-6-metil-1-[2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]piperidin-3-il}metoxi)piridina;
- 10 o un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de uno de sus estereoisómeros.
14. El compuesto de la reivindicación 1, que es 2-{2-[(2*R*,5*R*)-5-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]metil]-2-metilpiperidin-1-il]carbonil]-4-metilfenil}pirimidina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
15. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo inerte y un compuesto de cualquier reivindicación anterior o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 15 16. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en medicina.
17. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir un trastorno del sueño, o en el aumento de la calidad del sueño o en el tratamiento o el control de la obesidad en un paciente mamífero en necesidad del mismo, opcionalmente, en combinación con otro fármaco.