

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 165**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01) **C07D 471/04** (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01) **A61K 31/4545** (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01) **A61P 13/02** (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 211/70 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 407/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08785292 .7**

96 Fecha de presentación: **01.08.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2178858**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.04.2010**

54 Título: **Nuevos compuestos heterocíclicos como antagonistas mGlu5**

30 Prioridad:
02.08.2007 US 953677 P
15.04.2008 US 45175 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.05.2012

73 Titular/es:
RECORDATI IRELAND LIMITED
RAHEENS EAST
RINGASKIDDY COUNTY CORK, IE

72 Inventor/es:
LEONARDI, Amedeo;
MOTTA, Gianni;
RIVA, Carlo;
POGGESI, Elena;
GRAZIANI, Davide y
LONGHI, Matteo Marco

74 Agente/Representante:
Manresa Val, Manuel

ES 2 380 165 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nuevos compuestos heterocíclicos como antagonistas mGlu5.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos heterocíclicos que presentan una afinidad selectiva hacia el subtipo mGlu5 de receptores metabotrópicos y a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos.

Antecedentes de la invención

10 Los trastornos de las vías urinarias bajas comprenden diversos síndromes que afectan a la micción normal. Los trastornos de las vías urinarias bajas se pueden presentar combinando cambios patológicos y/o relacionados con la edad del sistema urogenital, u otro tipo de etiología, por ejemplo, trastornos neurológicos. Las personas que padecen de trastornos de las vías urinarias bajas experimentan una mala calidad de vida, comprendiendo el hecho de pasar vergüenza, una mala percepción propia y una disminución general del bienestar emocional, las funciones sociales y la salud en general. Los trastornos de las vías urinarias pueden estar relacionados, además, con otras enfermedades físicas, entre ellas la celulitis, úlceras de decúbito, infecciones de las vías urinarias, caídas con fracturas, falta de sueño, aislamiento social, depresión y disfunción sexual. Las personas mayores que padecen 15 trastornos de las vías urinarias bajas pueden requerir más atención por parte de las personas que atienden al enfermo, tanto familiares como profesionales, lo que puede constituir un factor en la decisión de ingresarlos en una residencia.

20 Según los Institutos Estadounidenses de Salud (NIH), se estima que hasta 35 millones de norteamericanos padece trastornos de las vías urinarias bajas. Los trastornos de las vías urinarias bajas son más comunes en las mujeres que en los hombres (2:1) hasta los 80 años, edad a partir de la que los hombres y las mujeres se ven afectados por igual. La prevalencia de trastornos de las vías urinarias bajas aumenta con la edad. A la edad de 65 años, los trastornos de las vías urinarias bajas afectan entre el 15% y el 30% de todas las personas y aproximadamente el 50% de los pacientes con asistencia a largo plazo.

25 Se han utilizado fármacos con diversos modos de acción en el tratamiento de los trastornos de las vías urinarias bajas. Estos comprenden sustancias que actúan directamente sobre las vías urinarias bajas, por ejemplo, los antimuscarínicos y los antagonistas α -1, y los fármacos que actúan a través del sistema nervioso central, por ejemplo, los inhibidores de la recaptación de la serotonina y/o la noradrenalina. Según los NIH, sin embargo, aunque se han realizado algunos progresos en el diagnóstico, atención y tratamiento de los trastornos de las vías urinarias, dichos trastornos permanecen a menudo sin poder tratarse. Por lo tanto, existe una necesidad continua de mejora 30 de los fármacos, las formulaciones y los tratamientos para tratar los trastornos de las vías urinarias bajas.

El ácido glutámico, un aminoácido excitador, se encuentra presente en las sinapsis del sistema nervioso central y resulta conocido por actuar en por lo menos dos tipos de receptores: los receptores ionotrópicos y metabotrópicos del glutamato.

35 La función principal de los receptores ionotrópicos del glutamato es que su activación forma canales de iones dependientes de los ligandos y, por lo tanto, interviene directamente en la señalización eléctrica de las células nerviosas, produciendo cambios rápidos y relativamente grandes en la conductancia de las membranas postsinápticas. Los receptores metabotrópicos del glutamato (mGluR) regulan indirectamente la señalización eléctrica, influyendo en los procesos metabólicos intracelulares mediante proteínas G. Por consiguiente, los cambios en la célula postsináptica en los que intervienen los mGluR, son relativamente lentos y no están relacionados con cambios rápidos e importantes en la conductancia de la membrana de las neuronas. 40

Se han descrito tres subtipos de receptores ionotrópicos del glutamato, los subtipos NMDA, AMPA y kainato.

45 Se han clonado ocho subtipos de receptores metabotrópicos de glutamato. Los subtipos se clasifican en tres grupos basándose en similitudes de la secuencia y las propiedades farmacológicas y bioquímicas (Spooren et al, *Trends Pharmacol. Sci.* 22: 331-337, 2001): los receptores mGlu del grupo I (mGlu1 y mGlu5), Los receptores mGlu del grupo II (mGlu2 y mGlu3) y Los receptores mGlu del grupo III (mGlu4, mGlu6, mGlu7 y mGlu8).

50 Se conoce que el grupo I de receptores mGlu5 (humanos o de rata) comprende por lo menos dos subtipos, "a" y "b". El subtipo "b" es mayor que el subtipo "a", debido a un corte y empalme alternativo de un fragmento de 32 aminoácidos en el dominio carboxiterminal (intracelular), 50 residuos a continuación del inicio del dominio. El mGlu5b humano presenta 1212 aminoácidos de longitud, mientras que la forma "a" carece de los aminoácidos 877 a 908 (el n.º 828 es el primero del dominio intracelular). El mGlu5b de rata presenta 1203 aminoácidos de longitud, aunque la forma "a" carece de los aminoácidos 876 a 907 (el n.º 827 es el primero del dominio intracelular). (Hermans and Challis, *Biochem. J.* 359: 465-484, 2001).

Los receptores mGlu, que pertenecen a la familia 3 de los GPCR (receptores acoplados a la proteína G), se caracterizan por dos dominios de topología distinta: un dominio aminoterminal extracelular grande que contiene un

módulo *Venus fly-trap* responsable del enlace entre el agonista y el dominio 7-TM más el dominio intracelular carboxiterminal implicado en la activación del receptor y el acoplamiento con la proteína G.

5 Se ha demostrado que los receptores mGlu 7-TMD forman un bolsillo de enlace para los moduladores alostéricos positivos y negativos. Se han identificado los negativos gracias tecnologías de alta capacidad de procesamiento y actúan como antagonistas no competitivos, sin que realicen efecto alguno sobre el enlace con el agonista. La propiedad más interesante de estas moléculas, además de su elevada potencia, es su notable selectividad de subtipo.

La región de enlace 7-TM se encuentra en un bolsillo revestido por TM-III, TM-V, TM VI y VII-TM. Este sitio corresponde al bolsillo de enlace de la rodopsina en la retina.

10 Los moduladores alostéricos de los mGlu5 representan un avance interesante para demostrar la potencialidad de desarrollar nuevas herramientas de investigación y agentes terapéuticos que regulen la actividad de los subtipos de mGluR específicos.

Siempre se describen los compuestos de la presente invención como antagonistas de los mGlu5, pero realmente son moduladores alostéricos negativos que actúan en la región de enlace 7-TM.

15 El documento WO 00/63166 da a conocer unos derivados tricíclicos del ácido carbámico útiles para el tratamiento de distintas enfermedades, entre ellas la incontinencia urinaria. Se da a conocer que los derivados son agonistas o antagonistas de los receptores mGlu del grupo I con especificidad por el receptor mGlu1.

20 El documento WO 01/32632 da a conocer unos derivados de la pirimidina útiles para el tratamiento de distintas enfermedades, entre ellas la incontinencia urinaria. Se da a conocer que los derivados son antagonistas selectivos de los receptores mGlu 1 con una selectividad por lo menos 10 veces superior hacia el receptor mGlu1 con respecto al receptor mGlu 5.

El documento WO 01/27070 da a conocer unas nuevas bisarilacetamidas útiles para el tratamiento de la incontinencia urinaria, entre otras enfermedades. Se da a conocer que las moléculas son agonistas o antagonistas selectivas de los receptores mGlu 1.

25 La patente US n.º 6.369.222 da a conocer unos derivados de la heterocicloazepinilpirimidina útiles para el tratamiento de la incontinencia urinaria, entre otras enfermedades. Se da a conocer que los derivados son antagonistas del receptor mGlu 1.

30 Las solicitudes y patentes mencionadas anteriormente, por lo tanto, dan a conocer que los antagonistas del receptor mGlu 1 son útiles para el tratamiento de la incontinencia urinaria. Ninguna de las referencias, sin embargo, proporciona soporte experimental para el tratamiento de la incontinencia urinaria, ya sea en pacientes humanos o en modelo con animales para la enfermedad de las vías urinarias bajas.

35 Se han realizado ensayos sobre la actividad de los antagonistas selectivo del mGlu1 y selectivo del mGlu5, en un modelo con ratas útil para detectar actividad en las vías urinarias bajas. Sorprendentemente, se encontró una buena actividad de los antagonistas selectivos del receptor mGlu5, mientras que los dos antagonistas disponibles comercialmente selectivos del receptores mGlu1 no presentaron efecto alguno. Un antagonista selectivo de los receptores para mGluR del Grupo II tampoco presentó efecto alguno en el modelo con ratas. Considerando estos resultados, los antagonistas selectivos del mGlu5 pueden ser unos medios efectivos para el tratamiento de los trastornos de las vías urinarias bajas.

40 Por consiguiente, los presentes inventores han descubierto inesperadamente que la administración de moduladores alostéricos negativos del receptor mGlu5 del glutamato, denominados en la presente memoria antagonistas del mGlu5, proporcionan una potente inhibición del reflejo miccional. Estos moduladores son, por lo tanto, útiles para el tratamiento de los trastornos de las vías urinarias bajas y los síntomas de los mismos, solicitud de patente internacional WO04/067002 (Recordati).

Descripción de la invención

45 La invención proporciona compuestos que presentan la fórmula general I



en la que

Z representa un grupo de fórmula $-C\equiv C-R_2$ o $-CH=CH-R_2$;

R₁ representa

• un átomo de hidrógeno o halógeno, o

- 5 • un grupo hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxycarbonilo C₁-C₆, alquilcarboniloxilo C₁-C₆, alkoxy-carboniloxilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, di-(alquilo C₁-C₆)-amino o cicloalquilo C₃-C₁₄;

R₂ representa

• un grupo heterocíclico C₁-C₉ monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que comprende entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

- 10 • un grupo arilo C₆-C₁₄ monocíclico, bicíclico o tricíclico opcionalmente sustituido,
 • un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido,
 • un grupo alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, o
 • un grupo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido,

o R₂ representa un grupo $-C(O)-R_2A$ en el que R₂A se define como R₂ anteriormente;

- 15 R₃ representa

• un átomo de hidrógeno,

• un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido,

• un grupo tricíclico C₁-C₁₄ monocíclico, bicíclico o tricíclico opcionalmente sustituido que comprende entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

- 20 • un grupo arilo C₆-C₁₄ monocíclico, bicíclico o tricíclico opcionalmente sustituido,
 • un grupo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, o
 • un grupo cicloalqueno C₃-C₆ opcionalmente sustituido,

Y representa un grupo de fórmula $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-NH-C(O)-$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_6)-C(O)-$, $-O-C(O)-$, $-NH-C(S)-$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_6)-C(S)-$, $-O-C(S)-$ o $-SO_2-$ o no se encuentra presente.

- 25 m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1 o 2;

siendo los sustituyentes de cada grupo opcionalmente sustituido

- 30 • un átomo de halógeno o un grupo oxo, nitro, ciano, hidroxilo, carbamilo, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆ o alquilo alquilcarbonilo-(C₁-C₆)o un grupo de fórmula $-NR^*R^*$ en la que cada R* representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, fenilo o bencilo, o

• un grupo alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆ o alcoxi C₁-C₆, pudiendo presentar cada uno de los mismos opcionalmente entre 1 y 8 sustituyentes seleccionados independientemente de entre oxo, halo, ciano, nitro, amino, hidroxilo o fenilo,

- 35 • un grupo monocicloalquilo o bicicloalquilo C₃-C₉ que presenta opcionalmente entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁-C₆, oxo, halo, ciano, nitro, amino, hidroxilo o fenilo, o

• un grupo de fórmula $-A$, $-O-A$, $-C(O)-A$, $-(CH_2)_q-A$, $-NR^{**}-A$, $-C(O)NR^{**}-A$, $-NR^{**}C(O)-A$ u $-OC(O)-A$,

• en el que A representa un grupo fenilo o un grupo heterocíclico C₁-C₈ que presenta entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, pudiendo presentar cada uno de los grupos A opcionalmente entre 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, hidroxilo, ciano, nitro y alquilo C₁-C₆,

- 40 • cada R** representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, y

• q es 0 o un número entero comprendido entre 1 y 6;

con la excepción de que si Z representa un grupo de fórmula $-CH=CH-R_2$, R₁ representa un átomo de hidrógeno y oxo e hidroxilo quedan excluidos de los sustituyentes opcionales.

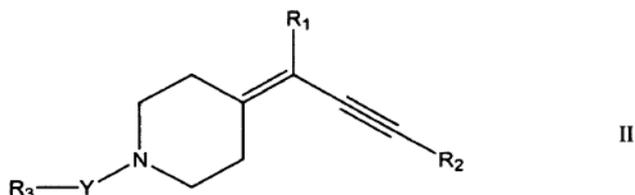
- 45 Los enantiómeros, diastereómeros, N-óxidos y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos están comprendidos en la presente invención.

Los compuestos preferidos según la presente invención son aquellos en los que Z representa un grupo de fórmula $-C\equiv C-R_2$.

Se prefieren asimismo los compuestos en los que m es 1 y n es 1. Combinando dichas preferencias con el grupo preferido Z, se obtienen los siguientes compuestos II

5

10



como más preferidos.

15 Los compuestos de la presente invención son antagonistas del mGlu5 útiles en el tratamiento de la disfunción neuromuscular de las vías urinarias bajas, la migraña y en la enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD) en los mamíferos. En las jurisdicciones en las que se pueden patentar métodos de tratamiento de humanos y animales, la presente invención se extiende a los métodos de tratamiento de la disfunción neuromuscular de las vías urinarias bajas, de tratamiento de la migraña y de la enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD) en los mamíferos.

20 Y representa preferentemente un grupo de fórmula $-C(O)-$, $-NH-C(O)-$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_6)-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-NH-C(S)-$ o $-SO_2-$ o no se encuentra presente.

R_1 representa preferentemente un átomo de hidrógeno o flúor o un grupo metilo, hidroxilo, metoxi, metoxicarbonilo, dimetilamino o piperidino. Cuando Z representa un grupo de fórmula $-C\equiv C-R_2$, R_1 representa preferentemente un átomo de hidrógeno o flúor o un grupo metilo.

25 R_2 representa preferentemente

- un grupo heterocíclico C_1-C_9 monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que comprende entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre,
- un grupo fenilo opcionalmente sustituido,
- un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido,
- un grupo alqueno C_2-C_6 opcionalmente sustituido,
- un grupo cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido,

30

o un grupo $-C(O)-R_2A$ en el que R_2A es como se ha definido R_2 anteriormente.

Más preferentemente, R_2 representa un grupo pirrolidinilo, tiazolilo, piridilo, quinolilo, quinoxalinilo o fenilo, opcionalmente sustituidos, siendo los sustituyentes de cada grupo opcionalmente sustituido un átomo de flúor, cloro o bromo o un grupo oxo, nitro, ciano, cianometilo, acetilo, metilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, acetamino, 2,2-dimetilpropanoilamino, 3,3-dimetil-2-oxo-1-azetidino, 1-pirrolidinilmetilo, 1H-pirazol-1-ilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo o morfolino. Se prefieren particularmente de entre este grupo los compuestos en los que R_2 representa un grupo piridilo o fenilo sustituido con un átomo de flúor y/o un grupo metilo, siendo opcionales los sustituyentes adicionales.

35

40 Más preferentemente, R_2 representa un grupo 6-metil-2-piridilo, 5-ciano-2-piridilo, 3-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo o 3,5-difluorofenilo.

R_3 representa preferentemente

- un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido con un grupo opcionalmente sustituido A,
- un grupo heterocíclico C_1-C_9 monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que comprende entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre,
- un grupo fenilo opcionalmente sustituido,
- un grupo cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, o
- un grupo cicloalqueno C_3-C_6 opcionalmente sustituido.

45

Más preferentemente, R_3 representa un grupo heterocíclico C_1-C_9 monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que comprende entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre y por lo menos 2 átomos de carbono adyacentes, enlazándose uno de los mismos con el átomo de nitrógeno del anillo ilustrado que

50

contiene nitrógeno (sin Y) y presentando el otro de los mismos un sustituyente ciano o nitro, siendo opcionales los sustituyentes adicionales.

Alternativamente R₃ puede representar un grupo pirrolidinilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, isoxazolilo, furilo, tienilo, piridilo, piperidilo, pirazinilo, pirimidinilo, morfolinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, indolilo, isoindolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, 1,2,3-benzotriazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, pirido[2,3-b]pirazinilo, 1,4-benzoxazinilo o fenilo, opcionalmente sustituido, siendo los sustituyentes de cada grupo opcionalmente sustituido un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo o un grupo metilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, acetilo, acetamino, fenilo, benciloxi, fenilcarbamoilo, 4-fluorofenilo, 3-fluoro-4 -metilfenilo, 2-furilo, 2-tienilo, 4-piridilo, piperidino, 2-pirimidinilo, 2-pirrimidiniloxi, 1,3-tiazol-2-ilo, 2-metil-1,3-tiazol-4-ilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 2,5-dimetil-1H-pirrol-1-ilo.

Más preferentemente R₃ representa un grupo 6-metil-3-nitro-2-piridilo, 6-metil-3-ciano-2-piridilo, 4-metoxi-3-ciano-2-piridilo, 3-ciano-2-tienilo, o 3-ciano-2-pirazinilo.

Los compuestos más preferidos según la presente invención son los preparados en los ejemplos que se describirán posteriormente.

15 La selectividad de los compuestos de la presente invención se puede determinar mediante

(a) determinar individualmente la afinidad de unión de un compuesto de ensayo para el receptor mGlu5, el receptor mGlu1 y el Grupo II de receptores mGlu;

(b) identificar aquellos compuestos de ensayo que:

(1) se enlazan a un receptor mGlu5 con una afinidad de por lo menos 10⁻⁶ M, y

20 (2) se enlazan a un receptor mGlu5 con una afinidad de por lo menos 10 veces más fuerte que la afinidad por el receptor mGlu1 y el Grupo II de receptores mGlu.

(c) determinar individualmente la capacidad de cada uno de los compuestos identificados en la etapa (b) para actuar como antagonista o agonista inverso en el receptor mGlu5.

25 Preferentemente, la actividad de los compuestos identificados en las etapas (a), (b) y (c) anterior se confirma analizando la actividad del compuesto en el tratamiento de la enfermedad de las vías urinarias bajas en el ser humano o un sistema de modelos con animales. Más preferentemente, los compuestos identificados presentan actividad en la capacidad de aumentar el volumen de la vejiga en ratas despiertas.

El término "sales" puede comprender sales de adición de ácidos o sales de adición de bases libres. Preferentemente, las sales son farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de ácidos que se pueden utilizar para formar sales de adición farmacéuticamente aceptables comprenden, pero sin limitarse a las mismas, sales obtenidas a partir de ácidos inorgánicos atóxicos tales como los ácidos nítrico, fosfórico, sulfúrico o bromhídrico, yodhídrico, fluorhídrico, fosforoso, así como sales obtenidas a partir de ácidos orgánicos atóxicos tales como ácidos alifáticos monocarboxílicos y dicarboxílicos, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxilalcanoicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos alifáticos y aromáticos, ácidos sulfónicos y ácidos acético, málico, succínico o cítrico. Los ejemplos no limitativos de dichas sales comprenden napadisilato, besilato, sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, nitrato, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, trifluoroacetato, propionato, caprilato, isobutirato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, mandelato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoate, ftalato, benzenosulfonato, toluensulfonato, fenilacetato, citrato, lactato, maleato, tartrato, metanosulfonato y similares. Se contemplan asimismo las sales de aminoácidos tales como el arginato y similares y el gluconato, el galacturonato (véase, por ejemplo, Berge, *et al.* *Pharmaceutical Salts* ("Sales farmacéuticas"), *J. Pharm. Sci.* 1977; 66:1).

Habitualmente, una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto I se puede preparar fácilmente utilizando un ácido o base pretendido, según corresponda. La sal puede precipitar de la solución y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. Por ejemplo, una solución acuosa de un ácido tal como el ácido clorhídrico se puede añadir a una suspensión acuosa de un compuesto I y la mezcla resultante se evapora hasta la sequedad (liofilizada) para obtener la sal de adición de ácido como un sólido. Alternativamente, un compuesto I se puede disolver en un disolvente apto, por ejemplo, un alcohol tal como el isopropanol, y el ácido se puede añadir al mismo disolvente o a otro solvente apto. La sal de adición de ácido resultante se puede precipitar directamente o mediante la adición de un disolvente menos polar tal como hexano o éter de diisopropilo, y aislarse por filtración.

Las sales de adición ácidas de los compuestos I se pueden preparar poniendo en contacto la forma de la base libre con una cantidad suficiente del ácido pretendido para producir la sal de un modo convencional. La forma de la base libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma salina con una base y aislando la base libre del modo convencional. Las formas de base libre difieren de algún modo de sus formas salinas correspondientes en ciertas propiedades físicas tales como la solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a sus bases libres correspondientes para los objetivos de la presente invención.

Las sales de adición básicas farmacéuticamente aceptables se forman con metales o aminas, tales como los metales alcalinos y alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los ejemplos de metales usados como cationes son sodio, potasio, magnesio, calcio y similares. Los ejemplos de aminas aptas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, dicitlohexilamina, etilendiamina, N-metilglucamina y procaina.

- 5 Las sales de adición básicas de dichos compuestos ácidos se preparan poniendo en contacto la forma del ácido libre con una cantidad suficiente de la base pretendida para producir la sal de un modo convencional. La forma del ácido libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma salina con un ácido y aislando el ácido libre.

Los compuestos de la presente invención pueden presentar un centro básico y un centro de ácido y, por lo tanto, encontrarse en forma de ión dipolar.

- 10 Los expertos en la materia de la química orgánica podrán apreciar que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los que reaccionan o a partir de los que precipitan o cristalizan. Dichos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con el agua se conoce como "hidrato". Los solvatos de los compuestos de la presente invención se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Las sales de los compuestos I pueden formar solvatos (por ejemplo, hidratos) y la presente invención comprende
 15 asimismo todos dichos solvatos. El significado de la palabra "solvatos" resulta muy conocido por los expertos en la materia como compuestos formados mediante la interacción de un disolvente y un soluto (es decir, la solvatación). Las técnicas para la preparación de solvatos están bien establecidas en la materia (véase, por ejemplo, Brittain. *Polymorphism in Pharmaceutical solids* ("Polimorfismo en sólidos farmacéuticos"). Marcel Decker, Nueva York, 1999.).
- 20 Los compuestos I pueden existir en mezclas racémicas o en cualquier otra combinación. Las mezclas racémicas se pueden someter a métodos de enriquecimiento enantiomérico, para producir composiciones enriquecidas en un enantiómero particular, o descomponerse en una composición que comprende un único enantiómero.

- La purificación de mezclas complejas de diastereómeros en enantiómeros requiere habitualmente dos etapas. En una primera etapa, la mezcla de diastereómeros se descompone en grupos de dos enantiómeros. En una segunda
 25 etapa, los pares de enantiómeros se purifican aún más en composiciones enriquecidas por uno u otro enantiómero o, más preferentemente descompuestas en composiciones que comprenden los enantiómeros puros. La descomposición de los enantiómeros requiere habitualmente la reacción o interacción molecular con un agente quiral, por ejemplo, un disolvente o la matriz de una columna. Se puede realizar la descomposición, por ejemplo, convirtiendo la mezcla de enantiómeros, por ejemplo, una mezcla racémica, en una mezcla de diastereómeros
 30 mediante la reacción con un enantiómero puro de un segundo agente, es decir, un agente de descomposición. A continuación se pueden separar los dos productos diastereoméricos resultantes. Tras ello los diastereómeros separados se vuelven a convertir en enantiómeros puros invirtiendo la transformación química inicial.

- La descomposición de enantiómeros se puede realizar asimismo mediante las diferencias de su enlace no covalente con una sustancia quiral, por ejemplo, mediante cromatografía en adsorbentes homoquirales. El enlace no covalente
 35 entre los enantiómeros y el adsorbente cromatográfico determina los complejos diastereoméricos, dando lugar a una partición diferencial en la fase móvil y a estados enlazados en el sistema cromatográfico. Por lo tanto, los dos enantiómeros se desplazan a través del sistema cromatográfico, por ejemplo, la columna, a un ritmo distinto, lo que permite su separación.

- Las columnas de descomposición quiral resultan muy conocidas en la técnica y se encuentran disponibles en el
 40 mercado (por ejemplo, en Metachem Technologies Inc., una división de ANSYS Technologies, Inc., Lake Forest, CA). Los enantiómeros se pueden analizar y purificar utilizando, por ejemplo, fases estacionarias quirales (CSP) para HPLC. Las columnas de HPLC quiral comprenden habitualmente una forma de un compuesto enantiomérico inmovilizado en la superficie de un material de empaquetamiento de sílice.

- La D-fenilglicina y la L-leucina constituyen ejemplos CSP de tipo I y se utilizan combinaciones de interacciones $\pi - \pi$,
 45 enlaces de hidrógeno, interacciones dipolo-dipolo e interacciones estéricas para alcanzar el reconocimiento quiral. Para realizar la descomposición en una columna de tipo I, los enantiómeros análisis deben comprender un grupo funcional complementario a la de la CSP para que el análisis experimente las interacciones esenciales con las CSP. La muestra ha de comprender preferentemente uno de los grupos funcionales siguientes: π -ácido o π -base, dadores y/o aceptores de enlaces de hidrógeno, o un dipolo amida. A veces se utiliza la derivación para agregar los sitios
 50 interactivos a aquellos compuestos que carecen de los mismos. Los derivados más comunes comprenden la formación de amidas a partir de aminas y ácidos carboxílicos.

- El MetaChiral™ ODM constituye un ejemplo de una CSP de tipo II. Los mecanismos principales para la formación de
 55 complejos soluto-CSP es mediante interacciones atractivas, pero la incorporación de complejos desempeña asimismo un papel importante. Los enlaces de hidrógeno, las interacciones $\pi - \pi$, y el agrupamiento de dipolos son importantes para la descomposición quiral en el MetaChiral™ ODM. Podría ser necesaria la derivación cuando la molécula de soluto no contiene los grupos necesarios para las interacciones soluto - columna. La derivación, habitualmente con bencilamidas, puede ser necesaria en el caso de algunas moléculas muy polares tales como las

aminas y los ácidos carboxílicos, que de otro modo interactúan fuertemente con la fase estacionaria mediante interacciones estereoquímicas no específicas.

5 Los compuestos de fórmula I se pueden separar en pares diastereoméricos, por ejemplo, mediante la separación por cromatografía de columna o TLC en gel de sílice. Se hace referencia a dichos pares de diastereoisómeros como diastereoisómero con R_f TLC superior y con diastereoisómero con R_f TLC inferior. Los diastereoisómeros pueden continuar enriqueciéndose en un enantiómero particular o descomponerse en un único enantiómero utilizando métodos muy conocidos en la técnica, tales como los descritos en la presente memoria.

10 La configuración relativa de los pares de diastereoisómeros se puede deducir mediante la aplicación de modelos o reglas teóricas (por ejemplo, la regla de Cram, el modelo de Felkin-Ahn) o utilizando modelos tridimensionales más seguros generados mediante programas informáticos de química. En muchos casos, estos métodos permiten predecir qué diastereoisómero es el producto energéticamente favorecido de una transformación química. Alternativamente, la configuración relativa de los pares de diastereoisómeros se puede determinar indirectamente averiguando la configuración absoluta de un enantiómero simple en uno (o ambos) del (de los) par(es) de diastereoisómeros.

15 La configuración absoluta de los estereocentros se puede determinar mediante un método muy por los expertos en la materia (por ejemplo, difracción de rayos X, dicroísmo circular). La determinación de la configuración absoluta puede resultar asimismo útil para confirmar la predicción de los modelos teóricos y puede ser útil para ampliar el uso de estos modelos a moléculas similares preparadas mediante reacciones con mecanismos análogos (por ejemplo, la reducción de la cetona y aminación reductora de cetonas por hidruros).

20 La presente invención comprende asimismo los profármacos de los compuestos I, es decir, compuestos que liberan un fármaco activo original según la fórmula I *in vivo* cuando se administra a un mamífero. Un profármaco es una sustancia farmacológicamente activa o más habitualmente un compuesto inactivo que se convierte en un principio farmacológicamente activo mediante una transformación metabólica. Los profármacos de los compuestos I se preparan modificando los grupos funcionales presentes en los compuestos I de tal modo que las modificaciones se pueden escindir *in vivo* para liberar el compuesto original. *In vivo*, un profármaco experimenta fácilmente cambios químicos en las condiciones fisiológicas [por ejemplo, se actúa sobre enzima(s) natural(es)] lo que tiene como resultado la liberación del principio farmacológicamente activo. Los profármacos comprenden los compuestos I en los que un grupo hidroxilo, amino o carboxilo se enlaza a cualquier grupo que se pueda escindir *in vivo* para regenerar los grupos hidroxilo, amino o carboxi libres, respectivamente. Los ejemplos de profármacos comprenden, pero sin limitarse a los mismos, ésteres (por ejemplo, derivados de acetatos, formiatos y benzoatos) de los compuestos I o cualquier otro derivado que al alcanzar el pH fisiológico o mediante la acción enzimática se convierte en el fármaco activo original. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación los profármacos derivados aptos se describen en la técnica (véase, por ejemplo, Bundgaard. *Design of Pro-drugs* ("Diseño de profármacos»). Elsevier, 1985).

35 Los profármacos se pueden administrar del mismo modo que el principio activo en el que se convierten o se pueden administrar en forma de depósito, por ejemplo, un parche transdérmico u otro tipo de depósito que se adapte para permitir (proporcionando un enzima u otro tipo de reactivo apropiado) la conversión de un profármaco en el principio activo lentamente con el tiempo, y la administración del principio activo al paciente.

40 La presente invención comprende asimismo metabolitos. El "metabolito" de un compuesto según la presente invención es un derivado de un compuesto que se forma cuando se metaboliza el compuesto. El término "metabolito activo" se refiere a un derivado biológicamente activo de un compuesto que se forma cuando se metaboliza el compuesto. El término "metaboliza" se refiere a la suma de procesos mediante los que se cambia una determinada sustancia en el organismo vivo. En pocas palabras, todos los compuestos presentes en el organismo están manipulados por los enzimas del organismo a fin de obtener energía y/o para eliminar los mismos del organismo. 45 Los enzimas específicos producen alteraciones estructurales específicas al compuesto. Por ejemplo, el citocromo P450 cataliza una variedad de reacciones oxidativas y reductoras, mientras que las uridina difosfato glucuroniltransferasas catalizan la transferencia de una molécula de ácido glucurónico activado a alcoholes aromáticos, alcoholes alifáticos, ácidos carboxílicos, aminas y grupos sulfhidrilo libres. Se puede obtener más información sobre el metabolismo en *The Pharmacological Basis of Therapeutics* ("Bases farmacológicas de los tratamientos"), 9^a edición, McGraw-Hill (1996), páginas 11-17. 50

Los metabolitos de los compuestos descritos en la presente memoria se pueden identificar tanto por la administración de los compuestos a un hospedador y el análisis de muestras tisulares del hospedador, como por la incubación de los compuestos con las células hepáticas *in vitro* y el análisis de los compuestos resultantes. Ambos métodos resultan muy conocidos en la técnica.

55 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es un gráfico que representa la evolución temporal del efecto sobre la capacidad de volumen de la vejiga de ratas del compuesto del ejemplo 1, administrado en 1 y 3 mg/kg, por vía oral, con respecto a controles tratados con un vehículo.

La figura 2 es un gráfico que representa la evolución temporal del efecto sobre la capacidad de volumen de la vejiga de ratas del compuesto del ejemplo 10, administrado en 0.3 y 1 mg/kg, por vía oral, con respecto a controles tratados con un vehículo.

5 La figura 3 es un gráfico que representa la evolución temporal del efecto sobre la capacidad de volumen de la vejiga de ratas del compuesto de referencia, MTEP, administrado en 1 y 3 mg/kg, por vía oral, con respecto a controles tratados con un vehículo.

Trastornos de las vías urinarias bajas

La nomenclatura de las vías urinarias bajas y de las patologías que se utiliza en la presente memoria se define en Abrams *et al.*, *Neurol. and Urodyn.* 21:167-178 (2002) y Andersson *et al.*, *Pharmacol. Rev.* 56:581-631 (2004).

10 Las disfunciones miccionales se pueden clasificar en líneas generales como tesaurosismos o trastornos del vaciado. Los síntomas de la tesaurosismos se experimentan durante la fase de almacenamiento de la vejiga y comprenden una mayor frecuencia durante el día, la nicturia (despertarse por la noche una o más veces para orinar), el tenesmo vesical (una necesidad repentina e imperiosa de orinar que resulta difícil de demorar y la incontinencia urinaria (la pérdida involuntaria de orina). La incontinencia urinaria puede caracterizarse más en función de los síntomas. La
15 incontinencia urinaria de esfuerzo genuina es la pérdida involuntaria de orina al realizar ejercicio, esfuerzos, estornudar o toser. La incontinencia urinaria con tenesmo es la pérdida involuntaria de orina acompañada o precedida inmediatamente por el tenesmo. La incontinencia urinaria mixta es la pérdida involuntaria de orina asociada al tenesmo y asimismo a realizar ejercicio, esfuerzos, estornudar o toser. La incontinencia por rebosamiento es la pérdida involuntaria de orina que se produce una vez se ha superado la capacidad de la vejiga, por ejemplo, como consecuencia de una insuficiencia en la micción. La enuresis se refiere asimismo a cualquier
20 pérdida involuntaria de orina. La enuresis nocturna es la pérdida de orina que se produce durante el sueño.

Los síntomas de vaciado comprenden un chorro miccional lento, la separación o la pulverización del chorro miccional, un chorro intermitente (intermitencia, es decir, la detención y el reinicio del chorro de orina durante la micción), la disuria inicial (la dificultad para comenzar a orinar, lo que tiene como resultado un retraso en el inicio de
25 la micción una vez que la persona se encuentra a punto para orinar), el esfuerzo y el goteo posmiccional (una parte final de la micción prolongada, cuando el flujo se ha ralentizado hasta convertirse en un chorro muy reducido o goteo).

Los trastornos de las vías urinarias bajas se pueden clasificar adicionalmente mediante un grupo de síntomas (es decir, un síndrome) o por su etiología. Las personas que padecen, por ejemplo, el síndrome de vejiga hiperactiva (OAB), en general experimentan los síntomas de tenesmo vesical, incontinencia con tenesmo, aumento de la
30 frecuencia durante el día o nicturia. El OAB se produce como consecuencia de la hiperactividad del músculo detrusor a la que se hace referencia como inestabilidad del músculo detrusor. La inestabilidad del músculo detrusor puede surgir como consecuencias de alteraciones no neurológicas, tales como cálculos vesicales, miopatías, infecciones de las vías urinarias o efectos secundarios de los medicamentos, o puede ser idiopática.

35 La vejiga hiperactiva neurógena (o vejiga neurógena) es un tipo de vejiga hiperactiva que se produce como consecuencia de la hiperactividad del músculo detrusor a la que se hace referencia como hiperreflexia del detrusor, secundaria a trastornos neurológicos conocidos. Los pacientes con trastornos neurológicos, tales como un ictus, la enfermedad de Parkinson, diabetes, esclerosis múltiple, neuropatías periféricas o lesiones de médula espinal a menudo padecen vejiga hiperactiva neurógena.

40 La cistitis (comprendiendo la cistitis intersticial) es un trastorno de las vías urinarias bajas de etiología desconocida que afecta predominantemente a mujeres jóvenes y de mediana edad, aunque los hombres y los niños también pueden verse afectados. Los síntomas de la cistitis intersticial pueden comprender síntomas miccionales, un aumento de la frecuencia diurna, tenesmo vesical, nicturia o dolor suprapúbico o pélvico relacionado con la micción y que se alivia con la misma. Muchos pacientes con cistitis intersticial experimentan asimismo cefaleas así como
45 problemas gastrointestinales y cutáneos. En algunos casos, la cistitis intersticial se puede asociar asimismo a úlceras o cicatrices de la vejiga.

Se ha indicado que la prostatitis, la prostadina y otros trastornos de las vías urinarias bajas afectan a aproximadamente entre el 2 y el 9% de la población masculina adulta. La prostatitis es una inflamación de la próstata y comprende la prostatitis bacteriana (aguda y crónica) y la prostatitis no bacteriana. La prostatitis
50 bacteriana, aguda y crónica, se caracteriza por la inflamación de la próstata y la infección bacteriana de la glándula de la próstata, habitualmente asociada a síntomas de dolor, aumento de la frecuencia de la micción durante el día y/o tenesmo. La prostatitis bacteriana crónica se distingue de la prostatitis bacteriana aguda por el carácter recurrente de la enfermedad. La prostatitis no bacteriana crónica se caracteriza por la inflamación de la próstata, que es de etiología desconocida, acompañada por la presencia de una cantidad excesiva de células inflamatorias en las secreciones prostáticas que no se encuentran asociadas a la infección bacteriana de la glándula de la próstata y, por lo general, presenta síntomas de dolor, aumento de la frecuencia de la micción durante el día y/o tenesmo. La
55 prostadina es un trastorno que imita los síntomas de la inflamación de la prostatitis sin inflamación de la próstata, infección bacteriana de la próstata y niveles elevados de células inflamatorias en las secreciones prostáticas. La

prostadina puede estar asociada a síntomas de dolor, aumento de la frecuencia de la micción durante el día y/o tenesmo.

5 La hiperplasia prostática benigna (BPH) consiste en un aumento de tamaño no maligno de la próstata que es muy común en los hombres mayores de 40 años de edad. Se considera que la BPH se debe a un crecimiento celular excesivo de elementos tanto glandulares como del estroma de la próstata. Los síntomas de la BPH pueden comprender un aumento de la frecuencia de la micción, tenesmo, incontinencia con tenesmo, nicturia, y síntomas de vaciado, entre ellos un chorro miccional lento, la separación o la pulverización del chorro miccional, un chorro intermitente, disuria inicial, esfuerzo y goteo posmiccional.

10 Se pueden utilizar unas cantidades efectivas de un compuesto I en el tratamiento de los trastornos de las vías urinarias bajas de un paciente que necesite dicho tratamiento. El tratamiento de los trastornos de las vías urinarias bajas comprende el tratamiento de la tesaurismosis o los síntomas de vaciado. El tratamiento de los trastornos de las vías urinarias bajas comprende asimismo el tratamiento de aumento de frecuencia diurna de la micción, la nicturia, el tenesmo vesical, la incontinencia urinaria, comprendiendo la incontinencia con tenesmo, la incontinencia de esfuerzo, la incontinencia mixta y la incontinencia por rebosamiento, la enuresis, comprendiendo la enuresis nocturna, un chorro miccional lento, la separación o la pulverización del chorro miccional, un chorro intermitente, la disuria inicial, el esfuerzo y el goteo posmiccional.

15 El tratamiento de los trastornos de las vías urinarias bajas comprende asimismo el tratamiento del síndrome de OAB, comprendiendo el tratamiento de uno o más síntomas de tenesmo vesical, incontinencia con tenesmo, mayor frecuencia de la micción durante el día o nicturia.

20 El tratamiento de los trastornos de las vías urinarias bajas comprende además el tratamiento de cualquiera de los trastornos, síntomas y/o síndromes mencionados anteriormente cuando estén provocados por, o asociados a, la cistitis, comprendiendo la cistitis intersticial, la prostatitis, la BPH, trastornos neurológicos, la disminución de la distensibilidad urinaria (es decir, disminución de la capacidad de almacenamiento de la vejiga).

25 Se puede utilizar un compuesto I para tratar el tránsito involuntario de orina, es decir, la incontinencia urinaria, por ejemplo, la incontinencia con tenesmo, la incontinencia de esfuerzo, la incontinencia mixta o la incontinencia por rebosamiento. Dicha incontinencia urinaria puede estar provocada, y/o asociada a, el OAB o la BPH.

Composiciones farmacéuticas

30 Aunque resulta posible administrar un compuesto I como fármaco, se prefiere presentar el principio activo en una formulación farmacéutica, por ejemplo, en la que la sustancia se encuentre mezclada con un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado con respecto a la ruta prevista de administración y a la práctica farmacéutica estándar.

Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención proporciona asimismo una composición farmacéutica que comprende un compuesto I, o un enantiómero, diastereoisómero, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mezclado con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 Los compuestos I se pueden utilizar junto con otros tratamientos y/o principios activos. Por consiguiente, la presente invención proporciona, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto I o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, un segundo principio activo y, opcionalmente, un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 Cuando se combinan en la misma formulación, se podrá apreciar que los dos compuestos tienen que ser estables y compatibles entre sí y con los demás compuestos de la formulación. Cuando se formulan por separado, se pueden proporcionar en cualquier formulación apta, convenientemente en la forma conocida de dichos compuestos en la técnica.

45 El término "portador" se refiere a un diluyente, excipiente y/o vehículo con el que se administra un principio activo. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender una combinación de más de un portador. Dichos portadores farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua, disoluciones salinas, disoluciones acuosas de dextrosa, disoluciones acuosas de glicerina y aceites, entre ellos el petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, tales como el aceite de cacahuete, el aceite de soja, la vaselina líquida, el aceite de sésamo y similares. Las disoluciones de agua o salinas acuosas y las disoluciones acuosas de dextrosa y glicerina se utilizan preferentemente como portadores, en particular para disoluciones inyectables. Los portadores farmacéuticos aptos se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences* ("Ciencias Farmacéuticas de Remington") por E.W. Martin, 18^a edición.

50 Los compuestos de la presente invención se pueden formular para su administración de cualquier manera conveniente para su uso en medicina humana o veterinaria y, por lo tanto, la presente invención comprende dentro de su alcance las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención adaptado para su utilización en medicina humana o veterinaria. Dichas composiciones se pueden presentar para su utilización de un modo convencional con la ayuda de uno o más vehículos aptos. Los vehículos aptos para uso terapéutico

resultan muy conocidos en la técnica farmacéutica y se describen, por ejemplo, en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985). La elección del vehículo farmacéutico se puede seleccionar con respecto a la vía de administración y a la práctica farmacéutica estándar. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender como, además de, vehículo cualquier aglutinante, lubricante, dispersante, revestimiento y/o solubilizante aptos.

Se pueden proporcionar en la composición farmacéutica conservantes, estabilizantes, colorantes y saborizantes. Los ejemplos de conservantes comprenden el benzoato sódico, el ácido ascórbico y los ésteres del ácido p-hidroxibenzoico. Se pueden utilizar asimismo antioxidantes y dispersantes.

Los compuestos de la presente invención se pueden triturar utilizando procedimientos conocidos de trituración, tales como la molienda en húmedo para obtener un tamaño de partícula apto para la formación del comprimido y para otros tipos de formulación. Las preparaciones finamente divididas (nanopartículas) de los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante procesos conocidos en la técnica, por ejemplo, véase el documento WO 02/00196 (SmithKline Beecham).

Vías de administración de las formas farmacéuticas unitarias

Las vías de administración comprenden, pero sin limitarse a las mismas, una o más de entre: oral (por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas o como disolución ingerible), tópica, mucosa (por ejemplo, como aerosol nasal o aerosol para inhalación), intranasal, parenteral (por ejemplo, una forma inyectable), gastrointestinal, intrarraquídea, intraperitoneal, intramuscular, intravenosa, intrauterina, intraocular, intradérmica, intracraneal, endotraqueal, intravaginal, cerebroventricular, cerebral, subcutánea, (comprendiendo la inyección intravítrea o intracameral), transdérmica, rectal, bucal, epidural y sublingual.

Por lo tanto, las composiciones de la presente invención comprenden aquellas en una forma formulada especialmente para, por ejemplo, una utilización parenteral, oral, bucal, rectal, tópica, en implantes, oftálmica, intranasal o genitourinaria. En las formas de realización preferidas, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se formulan en una forma apta para la administración oral.

Pueden existir distintos requisitos de composición / formulación en función de los diferentes sistemas de administración. Se ha de comprender que no todos los compuestos han de administrarse por la misma vía. Del mismo modo, si la composición comprende más de un principio activo, los componentes se pueden administrar por distintas vías. A título de ejemplo, la composición farmacéutica de la presente invención se puede formular para administrarse utilizando una minibomba o por una vía mucosa, por ejemplo, como aerosol nasal o aerosol para la inhalación o una solución ingerible, o por vía parenteral, en la que la composición se formula en una forma inyectable, para administrar mediante, por ejemplo, una ruta intravenosa, intramuscular o subcutánea. Alternativamente, la formulación se puede diseñar para administrarse por una pluralidad de vías.

Cuando la sustancia se va administrar por vía mucosa a través de la mucosa gastrointestinal, ha de poder permanecer estable durante el tránsito por el tracto gastrointestinal. Por ejemplo, tiene que ser resistente a la degradación proteolítica, estable ante un pH ácido y resistente a los efectos detergentes de la bilis. Por ejemplo, un compuesto I se puede recubrir con una capa de revestimiento entérico. El material de la capa revestimiento entérico se puede dispersar o disolver en agua o en un disolvente orgánico apto. Como polímeros para la capa de revestimiento entérico, se pueden utilizar una o más, separadas o juntas, de las siguientes, por ejemplo, disoluciones o dispersiones de copolímeros del ácido metacrílico, acetato ftalato de celulosa, acetato butirato de celulosa, ftalato de hipromelosa, acetato succinato de hipromelosa, ftalato acetato de polivinilo, trimelitato acetato de celulosa, carmelosa, goma laca u otro revestimiento entérico apto para la(s) capa(s) polimérica(s). Por motivos medioambientales, se prefiere un proceso de revestimiento acuoso. En dichos procesos acuosos, los más preferidos son los copolímeros de ácido metacrílico.

Cuando proceda, las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por inhalación, en forma de supositorio o pesario, por vía tópica en forma de loción, solución, crema, pomada o polvo medicinal de uso externo, utilizando un parche cutáneo, por vía oral en forma de comprimidos que comprenden excipientes tales como almidón o lactosa, o en cápsulas u óvulos tanto solos como mezclados con excipientes, o en forma de elixires, soluciones o suspensiones que contienen aromatizantes o colorantes, o se pueden inyectar por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular subcutánea. Para la administración oral o sublingual, las composiciones se pueden administrar en forma de comprimidos o pastillas para chupar, que se pueden formular de un modo convencional.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía parenteral, por ejemplo, por venoclisis o inyección. Cuando la composición de la presente invención se administra por vía parenteral, dicha administración comprende una o más de entre la administración de la sustancia por vía: intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular o subcutánea; y/o utilizando técnicas de venoclisis. Las composiciones farmacéuticas aptas para la inyección o la venoclisis se pueden presentar en forma de disolución acuosa estéril, dispersión o polvo estéril que contenga el principio activo, ajustado, si es necesario, para la preparación de una disolución o dispersión estéril apta para la venoclisis o la inyección. Dicha preparación se puede encapsular opcionalmente en liposomas. En todos los casos, la preparación final ha de

ser estéril, líquida y estable en las condiciones de producción y almacenamiento. Para mejorar la estabilidad de almacenamiento, dichas preparaciones pueden contener asimismo un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos. La prevención de la acción de los microorganismos se puede realizar mediante la adición de diversos antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, o ácido ascórbico. En muchos casos se recomiendan sustancias isotónicas, por ejemplo, azúcares, sustancias amortiguadoras y cloruro sódico para garantizar que la presión osmótica sea similar a la de los líquidos corporales, en particular la sangre. La absorción prolongada de dichas mezclas inyectables se puede realizar introduciendo sustancias retardantes de la absorción, tales como el monoestearato de aluminio o la gelatina.

Las dispersiones se pueden preparar en un vehículo líquido o productos intermedio, tal como la glicerina, macrogoles líquidos, aceites de triacetina y mezclas de los mismos. El vehículo líquido o producto intermedio puede ser un medio dispersivo disolvente o líquido que contenga, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerina, propilenglicol o similares), aceites vegetales, ésteres atóxicos de la glicerina y mezclas aptas de los mismos. Se puede mantener una fluidez adecuada mediante la generación de liposomas, la administración de un tamaño de partícula adecuado en el caso de las dispersiones o mediante la adición de tensioactivos.

En el caso de la administración parenteral, el compuesto se utiliza mejor en forma de una disolución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, sales o glucosa suficientes para hacer la disolución sea isotónica con respecto a la sangre. Las disoluciones acuosas han de estar adecuadamente amortiguadas (preferentemente a un pH comprendido entre 3 y 9), si es necesario. La preparación de las formulaciones parenterales aptas en unas condiciones estériles se realiza fácilmente mediante técnicas farmacéuticas convencionales muy conocidas por los expertos en la materia.

Las disoluciones inyectables estériles se pueden preparar mediante mezclando un compuesto de fórmula I, II o III con un disolvente apto y uno o más de los vehículos mencionadas anteriormente, seguido por una filtración estéril. En el caso de los polvos estériles aptos para utilizar en la preparación de disoluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación comprenden el secado al vacío y la liofilización, que proporcionan mezclas pulverulentas de los antagonistas del receptor de la aldosterona y los excipientes pretendidos para la preparación posterior de las disoluciones estériles.

Los compuestos según la presente invención se pueden formular para en medicina humana o veterinaria por inyección (por ejemplo, por inyección intravenosa en embolada o venoclisis o por vía intramuscular, subcutánea o intratecal) y se pueden presentar en forma de dosis unitarias, en ampollas u otro tipo de envase para dosis unitarias o en envases multidosis, si es necesario con un conservante añadido. Las composiciones inyectables se pueden presentar en forma de suspensiones, soluciones o emulsiones, en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes, solubilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el principio activo se puede encontrar en forma de polvo estéril para su reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril, sin pirógenos, antes de su uso.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar (por ejemplo, por vía oral o tópica) en forma de comprimidos, cápsulas, óvulos, elixires, soluciones o suspensiones, que pueden contener aromatizantes o colorantes, para aplicaciones de liberación inmediata, retardada, modificada, sostenida, pulsátil o controlada.

Los compuestos de la presente invención se pueden presentar asimismo para uso humano o veterinario en una forma apta para la administración oral o bucal, por ejemplo en forma de disoluciones, geles, jarabes, enjuagues bucales o suspensiones, o un polvo seco para reconstituir con agua u otro vehículo apto antes de su utilización, opcionalmente con aromatizantes y colorantes. Se pueden utilizar asimismo composiciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas, grageas, pastillas para chupar, píldoras, bolos, polvos, pastas, gránulos, balas o preparaciones premezcladas. Las composiciones sólidas y líquidas para uso oral se pueden preparar según métodos muy conocidos en la técnica. Dichas composiciones pueden comprender asimismo uno o más vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden encontrar en forma sólida o líquida.

Los comprimidos pueden comprender excipientes tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato sódico, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico y glicina, disgregantes tales como almidón (preferentemente almidón de maíz, patata o tapioca), glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica y ciertos silicatos complejos, y aglutinantes de granulación tales como povidona, hipromelosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina y goma arábiga.

Se pueden incorporar asimismo lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco.

Las composiciones se pueden administrar por vía oral, en forma de comprimidos de liberación rápida o controlada, micropartículas, minicomprimidos, cápsulas, sobres y disoluciones o suspensiones orales, o polvos para la preparación de los mismos. Además de las nuevas formas sólidas de pantoprazol de la presente invención como principio activo, las preparaciones orales pueden comprender opcionalmente diversos vehículos y excipientes farmacéuticos estándar, tales como aglutinantes, cargas, tampones, lubricantes, lubricantes, colorantes, disgregantes, odorantes, edulcorantes, tensioactivos, desmoldeadores, antiadherentes y revestimientos. Algunos

excipientes pueden desempeñar una pluralidad de funciones en las composiciones, por ejemplo, actuando como aglutinantes y disgregantes.

5 Los ejemplos de disgregantes farmacéuticamente aceptables para composiciones orales útiles en la presente invención comprenden, pero sin limitarse a los mismos, almidón, almidón pregelatinizado, glicolato sódico de almidón, carmelosa sódica, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, alginatos, resinas, tensioactivos, composiciones efervescentes, silicatos de aluminio acuosos y povidona reticulada.

10 Los ejemplos de aglutinantes farmacéuticamente aceptables para composiciones útiles por vía oral comprenden, pero sin limitarse a los mismos, goma arábiga; derivados de celulosa, tales como metilcelulosa, carmelosa, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa o hidroxietilcelulosa; gelatina, glucosa, dextrosa, xilitol, polimetacrilatos, povidona, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, tragacanto, resina de xantana, alginatos, silicato de magnesio y aluminio, macrogol o bentonita.

15 Los ejemplos de materiales de relleno farmacéuticamente aceptables para composiciones orales comprenden, pero sin limitarse a los mismos, lactosa, lactosa anhidra, monohidrato de lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón, celulosa (en particular, celulosa microcristalina), fosfato dihidrocálcico o anhidrocálcico, carbonato de calcio y sulfato de calcio.

Los ejemplos de lubricantes farmacéuticamente aceptables útiles en las composiciones de la presente invención comprenden, pero sin limitarse a los mismos, estearato de magnesio, talco, macrogol, polímeros de óxido de etileno, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio, oleato sódico, estearilfumarato sódico y dióxido de silicio coloidal.

20 Los ejemplos de sustancias odorantes farmacéuticamente aceptables para las composiciones orales comprenden, pero sin limitarse a los mismos, aromas sintéticos y aceites aromáticos naturales, tales como extractos de aceites, flores, frutos (por ejemplo, plátano, manzana, guinda, melocotón) y combinaciones de los mismos, y aromas similares. Su uso depende de muchos factores, siendo el más importante la aceptabilidad organoléptica de la población que va a tomar las composiciones farmacéuticas.

25 Los ejemplos de colorantes farmacéuticamente aceptables para las composiciones orales comprenden, pero sin limitarse a los mismos, colorantes sintéticos y naturales, tales como dióxido de titanio, β -caroteno y extractos de cáscara de pomelo.

30 Los ejemplos de revestimientos útiles farmacéuticamente aceptables para las composiciones orales, utilizados habitualmente para facilitar la deglución, modificar las propiedades de liberación, mejorar la apariencia y/o ocultar al paladar el sabor de las composiciones comprenden, pero sin limitarse a los mismos, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa y copolímeros de acrilato y metacrilato.

Los ejemplos adecuados de edulcorantes farmacéuticamente aceptables para las composiciones orales comprenden, pero sin limitarse a los mismos, aspartamo, sacarina, sacarina sódica, ciclamato sódico, xilitol, manitol, sorbitol, lactosa y sacarosa.

35 Los ejemplos adecuados de sustancias amortiguadoras farmacéuticamente aceptables comprenden, pero sin limitarse a las mismas, ácido cítrico, citrato sódico, bicarbonato sódico, fosfato de sodio dibásico, óxido de magnesio, carbonato de calcio e hidróxido de magnesio.

Los ejemplos adecuados de tensioactivos farmacéuticamente aceptables comprenden, pero sin limitarse a los mismos, laurilsulfato sódico y polisorbatos.

40 Se pueden utilizar asimismo composiciones sólidas de un tipo similar como material de relleno en cápsulas de gelatina. Los excipientes preferidos en este sentido comprenden lactosa, almidón, celulosa, azúcar lácteo o macrogoles de peso molecular elevado. En el caso de las suspensiones acuosas y/o elixires, la sustancia se puede combinar con diversos edulcorantes o saborizantes, colorantes o tintes, con emulsionantes y/o agentes de suspensión y con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol y glicerina, y combinaciones de los mismos.

45 Los compuestos de la presente invención pueden formularse asimismo, por ejemplo, como, supositorios que, por ejemplo, contengan bases de supositorio convencionales para utilizar en medicina humana o veterinaria, o como pesarios, por ejemplo, que contengan bases de pesario convencionales.

50 Los compuestos según la presente invención se pueden formular para la administración tópica, para utilizar en medicina humana y veterinaria, en forma de ungüentos, cremas, geles, hidrogeles, lociones, soluciones, champús, polvos (comprendiendo los polvos para pulverizadores o los polvos medicinales para uso externo), pesarios, tampones, pulverizadores, baños, aerosoles, gotas (por ejemplo, gotas para los ojos, los oídos o la nariz) o extensiones.

Para la aplicación tópica sobre la piel, la sustancia de la presente invención se puede formular como un ungüento apto que contenga el principio activo suspendido o disuelto en, por ejemplo, una mezcla con uno o más de los siguientes: aceite de vaselina, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, compuesto de polioxietileno y

- polioxipropileno, cera emulsionante, monoestearato de sorbitán, un macrogol, parafina líquida, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Dichas composiciones pueden comprender asimismo otros excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como polímeros, aceites, vehículos líquidos, tensioactivos, sustancias amortiguadoras, conservantes, estabilizantes, antioxidantes, hidratantes, emolientes, colorantes y odorantes.
- 5 Los ejemplos de polímeros farmacéuticamente aceptables aptos para dichas composiciones tópicas comprenden, pero sin limitarse a los mismos, polímeros acrílicos; derivados de la celulosa, tales como carmelosa sódica, metilcelulosa o hipromelosa; polímeros naturales, tales como alginatos, tragacanto, pectina, xantano y quitosana.
- 10 Los ejemplos de aceites farmacéuticamente aceptables que resultan útiles comprenden, pero sin limitarse a los mismos, aceites de vaselina, aceites de silicona, ácidos grasos, alcoholes y glicoles.
- Los ejemplos de vehículos líquidos farmacéuticamente aceptables comprenden, pero sin limitarse a los mismos, agua, alcoholes o glicoles, tales como etanol, isopropanol, propilenglicol, hexilenglicol, la glicerina y macrogol, o mezclas de los mismos en las que el seudopolimorfo se disuelve o se dispersa, opcionalmente con la adición de tensioactivos atóxicos aniónicos, catiónicos o no iónicos y sustancias amortiguadoras inorgánicas u orgánicas.
- 15 Los ejemplos aptos de conservantes farmacéuticamente aceptables comprenden, pero sin limitarse a los mismos, diversos antibacterianos y antifúngicos, tales como disolventes, por ejemplo, etanol, propilenglicol, alcohol bencílico, clorobutanol, sales de amonio cuaternario y parabenos (tales como metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, etc.).
- 20 Los ejemplos aptos de estabilizadores y antioxidantes farmacéuticamente aceptables comprenden, pero sin limitarse a los mismos, ácido edético (EDTA), tiourea, tocoferol e hidroxianisol de butilo.
- Los ejemplos aptos de humectantes farmacéuticamente aceptables comprenden, pero sin limitarse a los mismos, glicerina, sorbitol, urea y macrogol.
- Los ejemplos aptos de emolientes farmacéuticamente aceptables comprenden, pero sin limitarse a los mismos, aceites de vaselina, miristato de isopropilo y palmitato de isopropilo.
- 25 Los compuestos se pueden administrar asimismo por vía dérmica o por vía transdérmica, por ejemplo, utilizando un parche cutáneo.
- Para un uso oftálmico, los compuestos se pueden formular como suspensiones micronizadas en una solución salina isotónica con el pH ajustado o, preferentemente, como disoluciones en una solución salina isotónica con el pH ajustado estéril, opcionalmente junto con un conservante tal como el cloruro de benzalconio.
- 30 Tal como se ha indicado, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía intranasal o mediante inhalación y se suministran convenientemente en forma de un inhalador de polvo seco o en una presentación en aerosol de un recipiente a presión, bomba, pulverizador o nebulizador utilizando un propulsor apto, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134AT) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA), dióxido de carbono u otro gas apto. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para suministrar una cantidad determinada. El envase presurizado, bomba, pulverizador o nebulizador puede contener una disolución o suspensión del principio activo, por ejemplo, utilizando una mezcla de etanol y el propulsor como disolvente, que puede contener además un lubricante, por ejemplo, trioleato de sorbitán.
- 35 Las cápsulas y cartuchos (realizados, por ejemplo, de gelatina) para utilizar en un inhalador o insuflador se pueden formular para contener una mezcla pulverulenta del compuesto y una base de polvo apta tal como lactosa o almidón.
- 40 En el caso de la administración tópica por inhalación, los compuestos según la presente invención se pueden administrar para su uso en medicina humana o veterinaria mediante un nebulizador.
- Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener entre un 0,01 y un 99% en peso por unidad de volumen del principio activo. Para la administración tópica, por ejemplo, la composición general, contiene entre un 0,01 y un 10%, más preferentemente entre un 0,01 y un 1% del principio activo.
- 45 Los principios activos se pueden administrar asimismo en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar a partir de diversos fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.
- 50 Las composiciones farmacéuticas o las formas farmacéuticas unitarias que comprenden una cantidad efectiva de la presente invención se pueden administrar a un animal, preferentemente un ser humano, que necesita de tratamiento de la disfunción neuromuscular de las vías urinarias bajas descrito por E. J. McGuire en *Campbell's Urology*, 5^a ed., 616-638, 1986, W.B. Saunders Company.

5 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad que tiene como resultado una mejora medible de por lo menos un síntoma o parámetro de un trastorno específico. En una forma de realización preferida, el compuesto trata los trastornos de las vías urinarias, tales como el tenesmo, la vejiga hiperactiva, el aumento de la frecuencia urinaria, la disminución de la distensibilidad urinaria (disminución de la capacidad de almacenamiento de la vejiga), la cistitis (comprendiendo cistitis intersticial), la incontinencia, pérdida involuntaria de orina, la enuresis, la disuria, la disuria inicial y la dificultad para vaciar la vejiga. En otra forma de realización preferida el compuesto trata la migraña. En otra forma de realización preferida el compuesto se utiliza para tratar la GERD.

10 La composición farmacéutica o forma farmacéutica unitaria de la presente invención se puede administrar según un régimen de dosificación y administración definido en pruebas habituales a la luz de las indicaciones proporcionadas anteriormente para obtener una actividad óptima al mismo tiempo que se minimiza la toxicidad o los efectos secundarios para un paciente particular. Sin embargo, dicho ajuste fino de la pauta posológica es habitual a la luz de las directrices proporcionadas en la presente memoria.

15 La dosificación de los principios activos de la presente invención puede variar en función de una pluralidad de factores tales como los procesos subyacentes de la enfermedad, el estado del paciente, el peso, el sexo y la edad, y el modo de administración. Una cantidad efectiva para tratar un trastorno se puede determinar fácilmente mediante métodos empíricos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo estableciendo una matriz de dosificaciones y frecuencias de administración y comparando un grupo de unidades o experimentales o pacientes en cada punto de la matriz. La cantidad exacta que se administra a un paciente variará en función del estado y la gravedad de la enfermedad y del estado físico del paciente. Un experto en la materia puede determinar una mejora medible de cualquier síntoma o parámetro o el paciente la puede comunicar al médico. Se entenderá que cualquier atenuación o mejora clínica o estadísticamente significativa de cualquier síntoma o parámetro de los trastornos del tracto urinario se encuentra dentro del alcance de la presente invención. Se entiende por atenuación o mejora clínicamente significativa que el paciente y/o el médico la pueden percibir.

25 Por ejemplo, un paciente puede presentar simultáneamente diversos síntomas de disuria, tales como, por ejemplo, tenesmo y frecuencia excesiva de micción o ambos, y estos se pueden reducir utilizando los métodos de la presente invención. En el caso de la incontinencia, cualquier reducción en la frecuencia o el volumen del tránsito involuntario de orina se considera un efecto beneficioso del presente método de tratamiento.

30 La cantidad de fármaco a administrar puede variar entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 25 mg/kg/día, preferentemente entre 0,1 y 10 mg/kg/día y más preferentemente entre 0,2 y 5 mg/kg/día. Se entenderá que las formulaciones farmacéuticas de la presente invención no tienen que contener necesariamente la cantidad total del fármaco que es efectiva en el tratamiento de la enfermedad, ya que las cantidades efectivas se pueden alcanzar mediante la administración de una pluralidad de dosis de dichas formulaciones farmacéuticas.

35 En una forma de realización preferida de la presente invención, los compuestos I se formulan en forma de cápsulas o comprimidos, comprendiendo preferentemente entre 10 y 200 mg de los compuestos de la presente invención, y se administran preferentemente a un paciente en una dosis total diaria comprendida entre 10 y 300 mg, preferentemente entre 20 y 150 mg y más preferentemente de aproximadamente 50 mg, para aliviar la incontinencia urinaria y otras disfunciones.

40 Una composición farmacéutica para administración parenteral contiene entre aproximadamente el 0,01% y aproximadamente el 100% en peso de los principios activos de la presente invención, basándose en el 100% del peso de la composición farmacéutica total.

En general, las formas farmacéuticas transdérmicas contienen entre aproximadamente el 0,01% y aproximadamente el 100% en peso de los principios activos con respecto al 100% del peso total de la forma farmacéutica.

45 En el caso del tratamiento de los trastornos de las vías urinarias bajas, se puede administrar un compuesto I junto con por lo menos un compuesto de una clase adicional de fármacos. Dicha clase adicional podría ser la de los antimuscarínicos, tales como, sin limitación alguna, oxibutinina, tolterodina, darifenacina, solifenacina, trospio, fesoterodina y temiverina.

50 La politerapia con por lo menos un compuesto I puede comprender además el tratamiento con un inhibidor selectivo o no selectivo de la COX (ciclooxigenasa). Los ejemplos de inhibidores de la COX comprenden, sin limitación alguna, ibuprofeno, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, fenbufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, tioxaprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, indometacina, sulindaco, tolmetina, zomepiraco, diclofenaco, fenclofenaco, ibufenaco, ácido acetil salicílico, piroxicam, tenoxicam, nabumetona, ketorolaco, azapropazona, ácido mefenámico, ácido tolfenámico, diflunisal, acemetacina, fentiazaco, clidanaco, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, flufenisal, sudoxicam, etodolaco, ácido salicílico, benorilato, isoxicam, ácido 2-fluoro- α -metil-[1,1'-bifenil]-4-acético 4-(nitrooxi)butil éster (véase Wenk *et al. Europ. J. Pharmacol.* 453, 319-324 (2002)), meloxicam, parecoxib, nimesulida.

La politerapia con por lo menos un compuesto I puede comprender además el tratamiento con un antagonista α -1-adrenérgicos. Los antagonistas α -1-adrenérgicos aptos para la administración junto con antagonistas del mGlu5 son,

por ejemplo, y sin limitación alguna, prazosina, doxazosina, terazosina, alfuzosina, silodosina y tamsulosina. Otros antagonistas α -1-adrenérgicos aptos para la administración junto con antagonistas del mGlu5 se describen en las patentes US n.º 5.990.114, US n.º 6.306.861, US n.º 6.365.591, US n.º 6.387.909 y US n.º 6.403.594.

5 La politerapia con por lo menos un compuesto I puede comprender además el tratamiento con un inhibidor de la recaptación de la serotonina y/o la noradrenalina. Los ejemplos de inhibidores de la recaptación de la serotonina y/o la noradrenalina comprenden, sin limitación alguna, duloxetine, milnaciprán, amoxapina, venlafaxina, desvenlafaxina, sibutramina, tesofensina y desmetilsibutramina.

10 En ciertas formas de realización, un inhibidor de la recaptación de la serotonina y/o la noradrenalina apto para administrar junto con antagonistas del mGlu5 es un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (es decir, un SSRI). En ciertas formas de realización, un inhibidor de la recaptación de la serotonina y/o la noradrenalina apto para administrar junto con antagonistas del mGlu5 es un inhibidor selectivo de la recaptación de la noradrenalina (es decir, un NARI).

15 La composición farmacéutica o forma farmacéutica unitaria se puede administrar en una única dosis diaria o la dosis diaria total se puede administrar en dosis fraccionadas. Además, se puede pretender la administración conjunta o la administración secuencial de otro compuesto para el tratamiento de la enfermedad. Para este propósito, los principios activos combinados se formulan en una presentación unitaria simple.

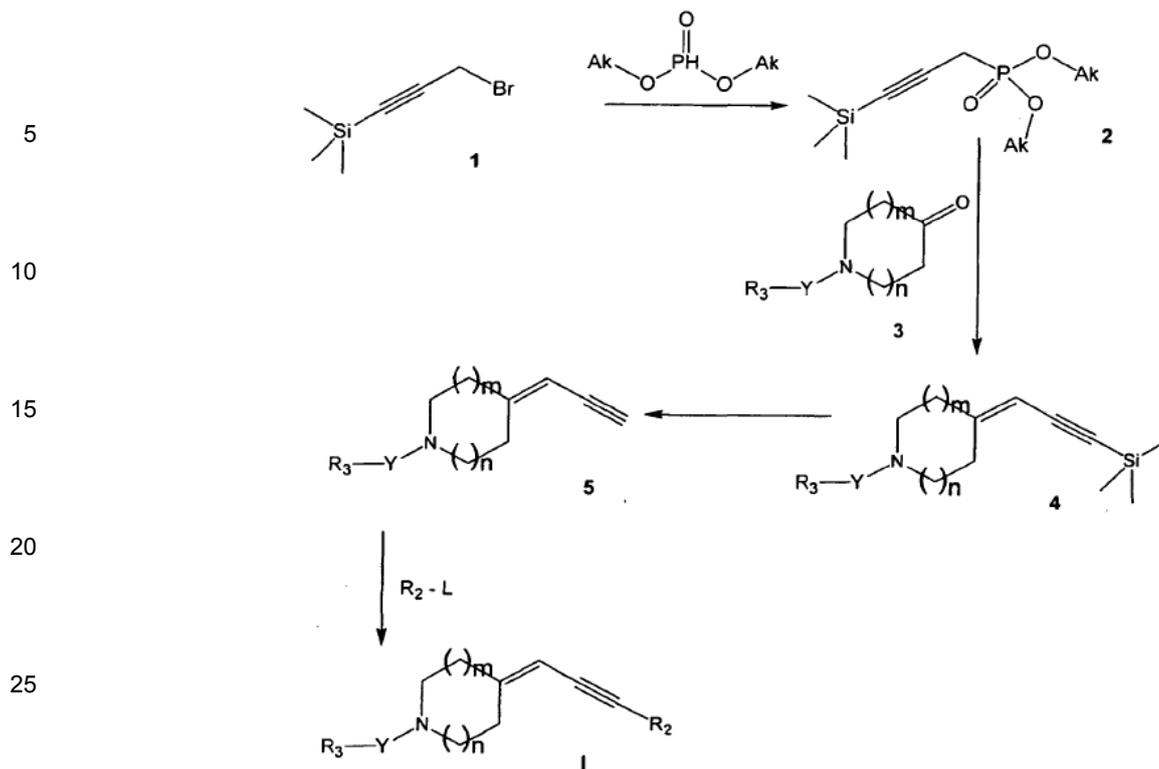
20 Para la politerapia en la que los compuestos se presentan en formas farmacéutica separadas, los compuestos se pueden administrar al mismo tiempo, o se puede administrar cada uno a intervalos intercalados. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención se puede administrar por la mañana y el compuesto antimuscarínico se puede administrar específicamente. El orden de administración dependerá de diversos factores, entre ellos la edad, el peso, el sexo y el estado físico del paciente, la gravedad y la etiología de los trastornos a tratar, la vía de administración, la función renal y hepática del paciente, los antecedentes del tratamiento del paciente y la respuesta del paciente. La determinación del orden de administración se puede ajustar y dicho ajuste es habitual a la luz de las directrices proporcionadas en la presente memoria.

Síntesis de los compuestos de la invención

30 Los expertos en la materia podrán apreciar que puede ser conveniente utilizar derivados protegidos de los productos intermedios utilizados en la preparación de los compuestos I. La protección y desprotección de los grupos funcionales se pueden realizar mediante métodos conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Green and Wuts *Protective Groups in Organic Synthesis* ("Grupos protectores en síntesis orgánica»). John Wiley and Sons, Nueva York, 1999.). Los grupos hidroxilo o amino pueden estar protegidos con cualquier grupo protector de los grupos hidroxilo o un amino. Los grupos protectores de los grupos amino se pueden retirar mediante técnicas convencionales. Por ejemplo, los grupos acilo, tales como los grupos alcanilo, alcocarbonilo y aroilo, se podrán retirar mediante solvolisis, por ejemplo, mediante hidrólisis en condiciones ácidas o básicas. Los grupos arilmetoxicarbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo) se pueden escindir por hidrogenólisis en presencia de un catalizador tal como el paladio en carbón.

40 La síntesis de los compuestos de interés se completa retirando cualquier grupo protector que pueda estar presente en los penúltimos productos intermedios utilizando técnicas estándar, que resultan muy conocidas por los expertos en la materia. Los productos finales desprotegidos se purifican a continuación, según sea necesario, utilizando técnicas estándar tales como cromatografía en gel de sílice, HPLC en gel de sílice y similares, o mediante recristalización.

Los compuestos de la presente invención en los que R₁ es H se preparan generalmente según los siguientes esquemas:



Esquema 1

En el esquema 1, Ak representa un grupo alquilo, L representa un grupo saliente y las variables restantes son tal como se definieron para la fórmula general I.

Se añade 3-bromo-1-trimetilsilil-1-propino (1) a una temperatura comprendida entre $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ a una disolución de la fosfonio preformado originada *in situ* a partir de un dialquilfosfito apto (por ejemplo, dietilfosfito), realizando un tratamiento con una base, preferentemente *bis*-trimetilsililamida de sodio o de litio, en un disolvente aprótico, preferentemente THF o DME a una temperatura comprendida entre $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Dicho procedimiento proporciona el compuesto 2 (véase asimismo Gibson, A. W.; Humphrey, G. R.; Kennedy, D. J.; Wright, S. H. B.; *Synthesis* 1991 (5), 414).

El compuesto 2 se convierte a continuación en el iluro estabilizado correspondiente mediante la reacción con una base, preferentemente *bis*-trimetilsililamida de sodio o de litio (LiHMDS), en un disolvente aprótico, preferentemente THF o DME a una temperatura comprendida entre $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Dicho iluro se hace reaccionar a continuación con las piperidonas 3 en el mismo recipiente de reacción a una temperatura comprendida entre -60 y $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ proporcionando los compuestos 4 (Gibson, A. W.; Humphrey, G. R.; Kennedy, D. J.; Wright, S. H. B.; *Synthesis* 1991 (5), 414 o Boehmer, J.; Schobert, R.; *J Chem Res, Synop*, 1998, (7), 372-373).

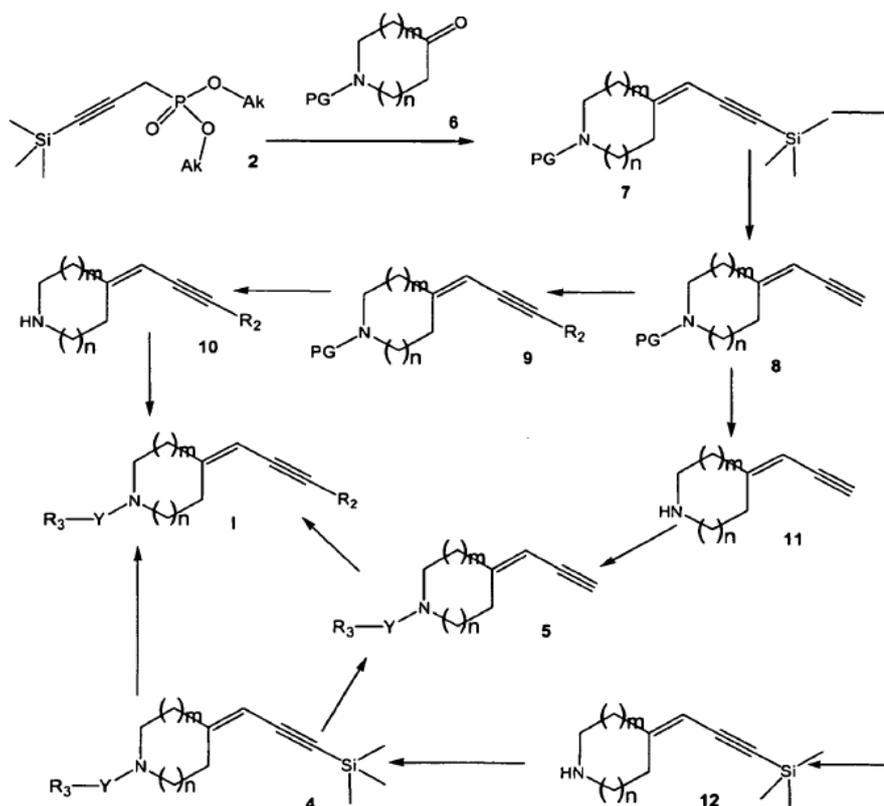
Los compuestos acetilénicos 4 se podrían obtener, alternativamente, mediante la reacción de las piperidonas 3 con el iluro obtenido a partir de bromuro de (3-trimetilsilil-2-propinil)-trifenilfosfonio y por ejemplo, BuLi en THF (Hann, M. M.; Sammes, P. G.; Kennewell, P. D.; Taylor, J. B.; *J Chem Soc, Perkin Trans* 1, 1982, 307 o Nicolaou, K. C.; Webber, S. E.; *J Am Chem Soc* 1984, 106, 5734) y haciendo reaccionar el mismo de un modo similar al anterior. Otro procedimiento adecuado consiste en utilizar bromuro de (3-2-propinil)trifenilarsenio (Shen, Yanchang; Liao, Quimu; *J. Organomet. Chem.*; 346; 1988; 181-184) y obtener el iluro de arsénico con BuLi u otra base apta y haciendo reaccionar el mismo con las piperidonas 3.

El grupo protector sililo de 4 se retira a continuación mediante el tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio en THF a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente hasta el reflujo o mediante hidrólisis con una base (K_2CO_3 o KOH en MeOH) u otro método apto seleccionado de entre los que se indican en Greene-Wuts (*Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* ("Grupos de protección en Síntesis Orgánica de Greene"), 3ª edición, Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene 1999, Wiley Interscience páginas 654-659) y que resultan muy conocidos por los expertos en la materia. Los compuestos acetilénicos 5 obtenidos de este modo se transforman en compuestos I haciéndolos reaccionar con $\text{R}_2\text{-L}$ siguiendo el procedimiento muy conocido de Sonogashira (*Science of Synthesis* ("La ciencia de la síntesis"), H. Heaney and S. Christie, octubre de 2003, vol. 3, página 402 y siguientes), que utiliza yoduro cuproso y un complejo de paladio seleccionado de entre $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$, $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ que se puede obtener asimismo *in situ* por ejemplo, a partir de trifenilfosfina y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$) y todos los otros complejos de

paladio citados en las publicaciones y utilizados en este tipo de reacciones, en presencia de una base tal como TEA, DEA, DIPEA, TMA, butilamina, piperidina. Los disolventes se seleccionan entre THF, DME, DMF, DMA, EtOAc, DMSO, tolueno y otros aptos para el propósito de la reacción; o se puede utilizar la misma base en exceso como disolvente de la reacción. Si realiza la reacción en DMF o DME, el aislamiento de los compuestos 5 se pueden evitar añadiendo de fluoruro de tetrabutilamonio o cloruro de tetrabutilamonio directamente al medio de reacción que contiene 4, antes del acoplamiento (Sorensen, EE.UU., Pombo-Villar, E. *Tetrahedron* 2005, 61, 2697-2703). Los sustituyentes R_2 se introducen utilizando haluros de arilo o heteroarilo, halogenuros de alquilo o cloruros de acilo, cloruros de aroilo, cloruros de heteroarilo. Los triflatos se sintetizan mediante un método muy conocido por los expertos en la materia, por ejemplo, a partir de fenoles o de hidroxiarilos (heteroarilos) con anhídrido trifluorometanosulfónico en un disolvente clorado o utilizando N-feniltrifimida en tolueno o un disolvente clorado en presencia o no de una base (por ejemplo, TEA). Ambos procesos se pueden acelerar con la ayuda de microondas realizando la reacción en un horno de microondas. Otros grupos salientes aptos L para R_2 -L son nonaflatos, tosيلات y trifluoroboratos de potasio.

Las piperidonas **3** se encuentran disponibles comercialmente o se pueden preparar fácilmente a partir de piperidonas, con el grupo ceto libre o protegido como cetal, siguiendo unos procedimientos sencillos de acilación, (tio)carbamoilación, aminación reductora, alquilación, arilación en el nitrógeno básico muy conocidos por los expertos en la materia y bien documentados en las publicaciones.

Esquema 2



El esquema 2 representa una alternativa viable y posible al esquema 1 para la obtención del compuesto I con $R_1 = H$. En el esquema 2, Ak representa un grupo alquilo, PG representa un grupo protector y el resto de variables son tal como se han definido para la fórmula general I.

Esta vía de síntesis utiliza piperidonas N-protegidas (disponibles comercialmente o preparadas fácilmente mediante procedimientos estándar), en las que el PG es un grupo protector seleccionado apropiadamente tal como t-butoxicarbonilo (Boc), fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), bencilo (Bn), benciloxicarbonilo (Z), tritilo (Tr), arilsulfonilo o de otro tipo. Las piperidonas protegidas **6** se hacen reaccionar con el mismo método descrito para los compuestos de **3** para obtener los compuestos **7**, unos derivados bien diseñados que presentan protección ortogonal. Por lo tanto, los compuestos **7** se pueden convertir secuencialmente, tal como se ha descrito anteriormente en el Esquema 1, para los compuestos **8** y **9** y desprotegerse para obtener los compuestos **10**, siguiendo los procedimientos de desprotección estándar seleccionados de entre los indicados en Greene-Wuts (*Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Peter G. M. Wuts, Theodora W. Greene 1999, Wiley Interscience páginas 654-659).

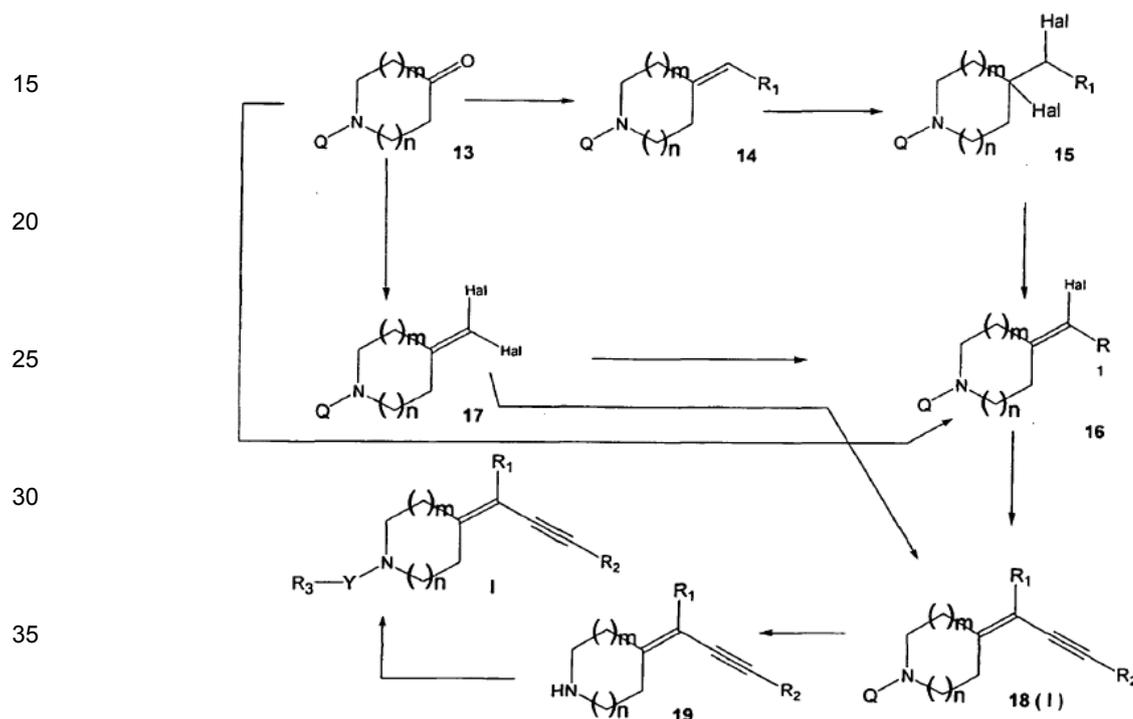
Los compuestos **10** son sintones útiles para sintetizar mediante procedimientos de reacción simples los compuestos **I** con un sustituyente R_2 determinado y fijado anteriormente.

Alternativamente, los compuestos **8** se pueden continuar N-desprotegiendo mediante procedimientos conocidos para producir los compuestos **11**, que, a su vez, se N-derivan secuencialmente y se someten a la derivación CH acetilénica tal como se ha descrito anteriormente para el compuesto **5** en el esquema 1.

Alternativamente, la desprotección selectiva de los grupos N-PG, de los compuestos **7** conduce a los compuestos **12**, que se pueden hacer reaccionar tal como se ha descrito anteriormente para proporcionar los compuestos **4**, que pueden continuar derivándose siguiendo el esquema 1 para obtener los compuestos **I**.

Los compuestos **I** de la presente invención en los que R_1 es tal como se ha descrito en la fórmula general **I** (comprendiendo asimismo H) se puede preparar sustancialmente según el esquema siguiente 3:

Esquema 3



En el esquema 3, Q representa un grupo protector o un grupo R_3-Y , Hal representa un átomo de halógeno y el resto de variables son tal como se ha definido para la fórmula general **I**.

Los compuestos **14** se pueden obtener a partir de los compuestos **13** utilizando las condiciones normales de olefinación como los métodos de Wittig, Horner Hemmons, Petersen o metodologías basadas en el arsénico. Algunas publicaciones generales de dichas metodologías y las guías se encuentran en las referencias siguientes: *The Wittig reaction and related methods* ("La reacción de Wittig y métodos relacionados"), N. J. Lawrence in *Preparation of Alkenes* ("Preparación de alquenos"), J. M. J. Williams, Ed., Oxford University Press, Oxford (1996); p. 19-58; Phosphorus Ylides, O. I. Kolodiazhnyi, Wiley, N.Y. (1999); A. W. Johnson, Ylides and Imines of Phosphorus, Wiley, N.Y. (1993); Ager, *D. J. Org. React.* 1990, 38, 1-223.

Cuando la reacción se realiza utilizando una sal de trifenilfosfonio, se puede utilizar butil-litio o LDA (diisopropilamida de litio) o LHMDS (hexametildisililamida de litio) para generar el iluro de fósforo en THF o disolvente aprótico (por ejemplo DME) y el iluro se hace reaccionar con la piperidona adecuada para proporcionar el producto pretendido. El fosfinato, óxido de fosfina o los reactivos basados en el fosfonato base se podrían utilizar con bases similares o con sodio o metóxido de potasio o etóxido en disolventes alcohólicos o con hidruro sódico en disolventes apróticos.

A continuación, los compuestos **14** se pueden convertir fácilmente en los compuestos **16**, habitualmente sin el aislamiento de los dihaloderivados intermedios **15**, realizando una primera dihalogenación del enlace olefínico (Br_2 , NCS, NBS u otros reactivos en un disolvente apto, por ejemplo AcOH o un disolvente clorado) y a continuación mediante deshidrohalogenación de los compuestos **15** utilizando una base (K_2CO_3 , DBU, DMAP o equivalente).

Si se realizan en el compuesto **13** las mismas reacciones de olefinación realizadas anteriormente con $CHBr_3$ o CBr_4 o CH_2Br_2 o $CFBr_3$ y trifenilfosfina (o triarilfosfina o triarilfosfina otros enlazada o no a una resina polimérica), en presencia o no de

un catalizador tal como ZnBr₂ o dietilzinc, se obtienen fácilmente los compuestos **17**. La utilización de CBr₄ permite obtener el derivado 1,1-dibromovinilo **17**, que se pueden hacer reaccionar a su vez con especies organometálicas, por ejemplo, bromuro de metilmagnesio para producir el derivado **16** (R₁ = alquilo, fenilo) o reaccionar con una base orgánica fuerte (por ejemplo, BuLi o NaHMDS o similar) para generar el carbanión, que a su vez se hace reaccionar con un electrófilo (por ejemplo, CH₃I) para producir el compuesto **16** (R₁ = alquilo, fenilo).

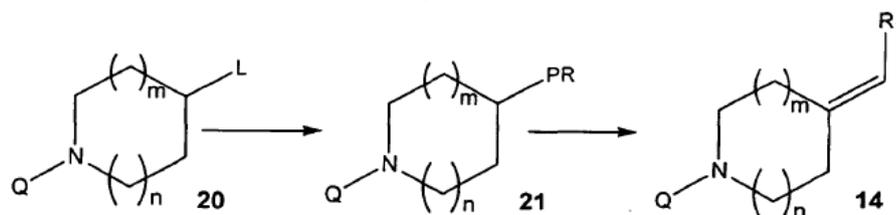
La utilización de un reactivo halometilfosforosp (por ejemplo, cloruro de clorometiltrifenilfosfonio o difenilclorometilfenilfosfonato) permite obtener, utilizando los mismos métodos descritos anteriormente para la reacción de Homer, directamente los compuestos **16** a partir de compuestos **13**.

Un método alternativo útil para realizar la conversión del compuesto **13** al compuesto **17** se refiere a la utilización de CH₂Br₂ o CH₂I₂ o CH₂Cl₂ o CHI₃ en presencia de TiCl₄ y magnesio o en presencia de un complejo de titanio o con CrCl₂.

Los compuestos **16** (o los compuestos **17**, en los que (Hal, Hal es flúor más yoduro o flúor más bromo) se hace reaccionar según el método Sonogashira (véase anteriormente) para obtener los compuestos **18** (I) con R₁ = F.

Los compuestos **18**, en los que Q equivale a PG (grupo protector), se han de someter a una etapa de desprotección adicional para obtener los compuestos **19**, tal como se ha descrito anteriormente en el Esquema 2. Los compuestos **19** pueden convertirse correctamente en los compuestos **1** mediante los procedimientos estándar descritos anteriormente.

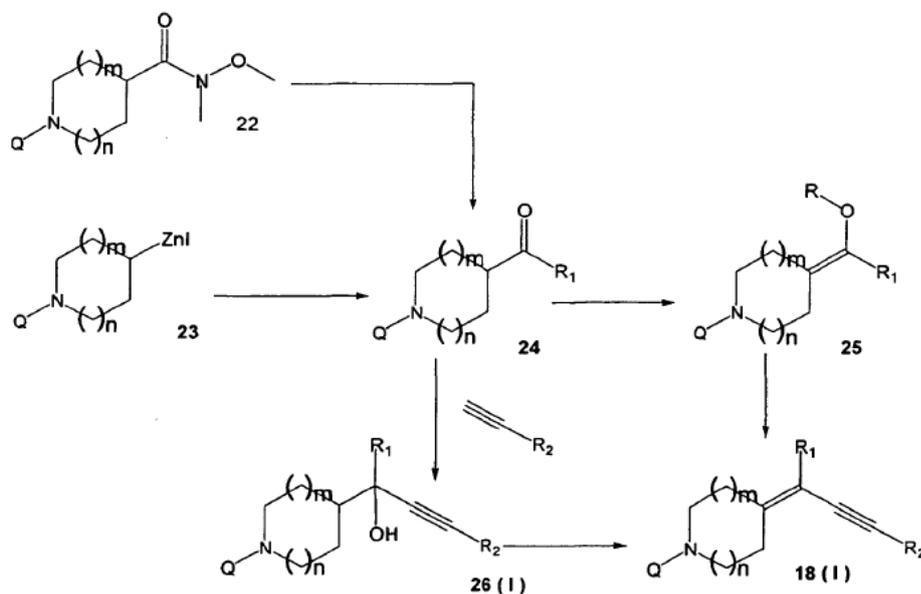
Esquema 4



En el esquema 4, L representa un grupo saliente apto (halógeno, mesilato, tosilato u otros), PR representa un residuo que contiene fósforo (por ejemplo, dialcoxifosforilo o difenoxifosforilo o trifenilfosfinilo o trifenilarsinilo), Q representa un grupo protector o un grupo R₃-Y-, R₁ representa un grupo alquilo o fenilo y el resto de variables son tal como se han definido para la fórmula general I.

El esquema 4 describe un procedimiento alternativo para preparar los compuestos **14** con R₁ = alquilo o fenilo. En dicho método, los compuestos **20** (que se encuentran comercialmente disponibles o se preparan fácilmente mediante procedimientos estándar muy conocidos por los expertos en la materia) se hacen reaccionar siguiendo el procedimiento de Arbuzov u otro método apto para generar sales de fosfonio o fosfonatos u otros compuestos fosforosos intermedios, que a su vez se pueden enlazar con un aldehído o benzaldehído de alquilo mediante el procedimiento de Wittig-Homer para obtener los compuestos **14** (R₁ = alquilo o fenilo).

Esquema 5



- El esquema 5, en el que PG representa un grupo protector, Q representa un grupo protector o un grupo R₃-Y- y el resto de variables son tal como se han definido para la fórmula general I, representa otro modo de síntesis para obtener los compuestos **18 (I)**. Las amidas de Weinreb **22**, de fácil preparación (L De Luca, G. Giacomelli, M. Taddei, *J. Org. Chem.*, 2001, 66, 2535-2537) se pueden hacer reaccionar siguiendo métodos muy conocidos, con reactivos de Grignard o reactivos de litio para obtener cetonas **24**. En el caso en que R₁ = H los compuestos **24** se encuentran comercialmente disponibles o se sintetizan muy fácilmente a partir de materiales iniciales disponibles comercialmente. La conversión fácil a enol triflatos o enol sulfonatos **25** (R = CF₃SO₂, p-MePhSO₂) garantiza un buen material inicial para la siguiente conversión de los compuestos **18 (I)** mediante el enlace de Sonogashira descrito anteriormente.
- Alternativamente, los compuestos **23** (Corley, E. G. *et al.*, *J Org Chem*, 69, (15), 2004, 5120-5123) se pueden hacer reaccionar en un enlace catalizado por paladio con cloruros de acilo para producir los compuestos **24**.
- Los compuestos **24** se pueden condensar asimismo con compuestos acetilénicos R₂C≡CH utilizando metodologías con ácidos de Lewis o reacciones de tipo aldol utilizando bases para obtener los compuestos **26 (I)**, que a su vez se pueden deshidratar para obtener los compuestos **18 (I)**.
- Los compuestos **18 y 26**, en los que Q equivale a PG (grupo protector), se han de someter a una etapa adicional de desprotección para obtener los compuestos N-desprotegidos, tal como se ha descrito anteriormente en el esquema 2. Los compuestos obtenidos de este modo se pueden N-derivar adecuadamente a los compuestos I mediante los procedimientos estándar descritos anteriormente.
- Las síntesis de otros compuestos de la presente invención comprendidos en los ejemplos, que no se describen en esta descripción general de la síntesis de los compuestos de la presente invención, se encuentran bien documentadas en la parte experimental de la presente invención.
- Las bases libres de fórmula I, sus diastereómeros o enantiómeros se pueden convertir en las correspondientes sales farmacéuticamente aceptables en unas condiciones estándar muy conocidos en la técnica. Por ejemplo, la base libre se disuelve en un disolvente orgánico apto, tal como el metanol, se trata con, por ejemplo, un equivalente de ácido maleico o de ácido oxálico, uno o dos equivalentes de ácido clorhídrico o ácido metanosulfónico, y a continuación se concentran al vacío para proporcionar la sal farmacéuticamente aceptable correspondiente. El residuo se puede purificar mediante recristalización a partir de un disolvente orgánico o de una mezcla apta de un disolventes orgánicos, tales como metanol / éter dietílico.
- Los N-óxidos de los compuestos de la fórmula I se pueden sintetizar mediante procedimientos de oxidación simple muy conocidos por los expertos en la materia.

Ejemplos de la invención

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

Ejemplo 1

1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

Dietil-(3-trimetilsililprop-2-inil)fosfonato (Compuesto 1a)

En una disolución de LiHMDS (1 M en THF, 63,8 ml, 63,8 mmol) en THF anhidro (162 ml) se añadió fosfito de dietilo (7,4 ml, 63,8 mmol) gota a gota en agitación a -10 °C en una atmósfera de nitrógeno. La disolución obtenida se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Posteriormente, se añadió gota a gota 3-bromo-1-trimetilsilil-1-propino (10 ml, 63,8 mmol) y a la mezcla de la reacción y se agitó a -10 °C durante 2 horas, a continuación se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con saladar, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta secarse al vacío para obtener 14,86 g del producto del título. ¹H-NMR (CDCl₃, δ): según Feringa, Ben L. *et al.*, *Org. Biomol. Chem.*, Volumen 3 (14), 2005, 2524-2533 MS: [M+NH₄]⁺ = 266,15

1-(3-nitro-2-piridil)-4-(3-trimetilsililprop-2-iniliden)-piperidina (Compuesto 1b)

En una disolución del compuesto 1a (0,68 g, 2,74 mmol) en THF anhidro (15 ml) agitado a -60 °C en una corriente de N₂, se añadió gota a gota una disolución de LiHMDS (1 M en THF, 2,74 ml, 2,74 mmol) y la mezcla se agitó a -60 °C durante 15 min. A la solución resultante se añadió gota a gota una disolución de 1-(3-nitro-2-piridil)-4-oxo-piperidina (0,55 g, 2,49 mmol) en THF anhidro (12 ml). La mezcla de reacción se agitó a -60 °C durante 15 minutos y a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 h. Posteriormente, se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con saladar, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta secarse al vacío para obtener 0,79 g del producto del título. El producto bruto resultó suficientemente puro para utilizarse en la etapa siguiente sin purificación adicional. MS: [M+H]⁺ = 316,16

1-(3-nitro-2-piridil)-4-(prop-2-iniliden)-piperidina (Compuesto 1c)

Una disolución del compuesto 1b (0,57 g, 1,81 mmol), hidrato fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,57 g, 2,03 mmol) en 38 ml de THF se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de la reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con saladar, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta secarse al vacío para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc - éter de petróleo : 9) obteniéndose el producto del título (0,21 g).

MS: [M+H]⁺ = 244,13

1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

Una mezcla del compuesto 1c (0,21 g, 0,86 mmol), 2-bromo-6-metilpiridina (0,11 ml, 0,95 mmol), tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0) (70 mg, 0,06 mmol), CuI (16 mg, 0,09 mmol) en trietilamina anhidra y desgasificada (10 ml) se calentó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h en un recipiente cerrado herméticamente. La mezcla de la reacción se enfrió, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con saladar, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta secarse al vacío para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc - éter de petróleo 3,5 : 6,5) obteniéndose el producto del título (0,20 g).

¹H-NMR (CDCl₃δ): 2,48-2,55 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,80-2,85 (m, 2H), 3,50-3,58 (m, 4H), 5,66 (s, 1H), 6,75-6,80 (m, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 7,46 Hz), 7,24-7,29 (m, 1H), 7,55 (t, 1H, J = 7,46 Hz), 8,14-8,19 (m, 1H), 8,35-8,38 (m, 1H)

MS: [M+H]⁺ = 335,12

Ejemplo 21-(t-butoxicarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

20 1-(t-butoxicarbonil)-4-(3-trimetilsililprop-2-iniliden)-piperidina (compuesto 2a)

El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto 1b, pero utilizando 1-(t-butoxicarbonil)-4-oxo-piperidina en lugar de 1-(3-nitro-2-piridil)-4-oxopiperidina. Tras el procedimiento de trabajo habitual, la evaporación de los extractos combinados de EtOAc proporcionó un producto bruto suficientemente puro para utilizarse en la etapa siguiente sin purificación adicional.

25 ¹H-NMR (CDCl₃δ): 0,21 (s, 9H), 1,50 (s, 9H), 2,21-2,27 (m, 2H), 2,48-2,53 (m, 2H), 3,40-3,51 (m, 4H), 5,40 (s, 1H)

MS: [M+H]⁺ = 294,29

1-(t-butoxicarbonil)-4-(prop-2-iniliden)-piperidina (Compuesto 2b)

30 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto 1c, pero utilizando el compuesto 2a en lugar del compuesto 1b. Tras el procedimiento de trabajo habitual, la evaporación de los extractos combinados de EtOAc proporcionó un producto bruto suficientemente puro para utilizarse en la etapa siguiente sin purificación adicional.

¹H-NMR (CDCl₃δ): 1,50 (s, 9H), 2,20-2,27 (m, 2H), 2,48-2,53 (m, 2H), 3,02 (s, 1H), 3,40-3,51 (m, 4H), 5,48 (s, 1H)

MS: [M+H]⁺ = 222,23

1-(t-butoxicarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

35 El compuesto del título se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto del ejemplo 1, pero partiendo del compuesto 2b en lugar del compuesto 1c. Tras el procedimiento de trabajo habitual, la evaporación de los extractos combinados de EtOAc proporcionó un producto bruto que se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc - éter de petróleo, 3,5 : 6,5) obteniéndose el producto del título.

40 ¹H-NMR (CDCl₃δ): 1,50 (s, 9H), 2,29-2,35 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,59-2,65 (m, 2H), 3,45-3,55 (m, 4H), 5,60 (s, 1H), 7,09 (d, 1H, J = 7,51 Hz), 7,26(d, 1H, 7,51 Hz), 7,55 (t, 1H, J = 7,51 Hz)

MS: [M+H]⁺ = 313,27

Ejemplo 34-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

45 A una disolución del compuesto del ejemplo 2 (17 g, 54,4 mmol) en CHCl₃ (840 ml) se añadió ácido trifluoroacético (60 ml, 779 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 15 minutos hasta que se observó la conversión completa del reactivo mediante LC-MS. LC-MS. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua seguido por

NaOH ac. (2N) para alcanzar el pH alcalino. La separación de la capa orgánica y la extracción de la capa acuosa con CH_2Cl_2 , lavado con saladar y secado sobre Na_2SO_4 proporcionó el compuesto del título (11,6 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,29-2,35 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,59-2,65 (m, 2H), 2,91-2,99 (m, 4H), 5,52 (s, 1H), 7,07 (d, 1H, $J = 7,54$ Hz), 7,24(d, 2H, 7,54 Hz), 7,53 (t, 1H, $J = 7,54$ Hz)

5 MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 213,25$

Ejemplo 4

1-(2-nitrofenil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

10 Una mezcla bien homogénea del compuesto del ejemplo 3 (20 mg, 0,09 mmol) y 1-bromo-2-nitrobenceno (22,8 mg, 0,11 mmol) se agitó a 90 °C durante 0,5 horas, y a continuación a 110 °C durante 1 h. El producto bruto de la reacción se purificó mediante cromatografía flash (gradiente de EtOAc - éter de petróleo de 3 : 7 a 4 : 6) obteniéndose el producto del título (8,3 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,50- 2,55 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,82-2,87 (m, 2H), 3,11-3,16 (m, 2H), 3,16-3,21 (m, 2H), 5,62 (s, 1H), 7,03-7,16 (m, 2H), 7,19 (d, 1H, $J = 7,51$ Hz), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,48 (t, 1H, $J = 7,51$ Hz), 7,52 a 7,64 (m, 1H), 7,81 (d, 1H)

15 MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 334,30$

Ejemplo 5

1-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

20 Una mezcla bien homogénea del compuesto del ejemplo 3 (23 mg, 0,11 mmol) y 2-cloro-6-metil-3-nitropiridina (26,2 mg, 0,15 mmol) se agitó a 120 °C durante 0,5 h. El producto bruto de la reacción se purificó mediante cromatografía flash (gradiente de EtOAc - éter de petróleo de 3: 7 a 4 : 6) obteniéndose el producto del título (21 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,48 (s, 3H), 2,49-2,53 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,81-2,86 (m, 2H), 3,49-3,55 (m, 2H), 3,56-3,60 (m, 2H), 5,66 (s, 1H), 6,61 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,29 a 7,35 (m, 1H), 7,60-7,70 (m, 1H), 8,09 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz)

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 349,41$

Ejemplo 6

1-(6-metoxi-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

30 Una mezcla bien homogénea del compuesto del ejemplo 3 (23 mg, 0,11 mmol) y 2-cloro-5-metoxi-3-nitropiridina (24,4 mg, 0,13 mmol) se agitó a 120 °C durante 0,5 h. El producto bruto de la reacción se purificó mediante cromatografía flash (gradiente de EtOAc - éter de petróleo de 2: 8 a 3 : 7) obteniéndose el producto del título (24 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,50-2,55 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,85-2,90 (m, 2H), 3,50-3,55 (m, 2H), 3,60-3,65 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 5,68 (s, 1H), 6,17 (d, 1H, $J = 8,76$ Hz), 7,13-7,18 (m, 1H), 7,29-7,35 (m, 1H), 7,60-7,70 (m, 1H), 8,25 (d, 1H, $J = 8,76$ Hz)

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 365,36$

Ejemplo 7

1-(5-metil-2-nitrofenil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

40 Una mezcla bien homogénea del compuesto del ejemplo 3 (19 mg, 0,89 mmol) y 3-fluoro-4-nitrotolueno (20,2 mg, 0,13 mmol) se agitó a 120 °C durante 0,5 h. El producto bruto de la reacción se purificó mediante cromatografía flash (gradiente de EtOAc - éter de petróleo de 2: 8 a 3 : 7) obteniéndose el producto del título (18 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,40 (s, 3H), 2,52-2,57 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,85-2,92 (m, 2H), 3,10-3,15 (m, 2H), 3,17-3,22 (m, 2H), 5,64 (s, 1H), 6,85 (d, 1H, $J = 8,19$ Hz), 6,93 (s, 1H), 7,13-7,20 (m, 1H), 7,30-7,37 (m, 1H), 7,60-7,72 (m, 1H), 7,78 (d, 1H, $J = 8,19$ Hz)

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 348,36$

Ejemplo 81-(5-metoxi-2-nitrofenil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

Una mezcla bien homogénea del compuesto del ejemplo 3 (20 mg, 0,93 mmol) y 2-fluoro-4-metoxinitrobenzoceno (21,3 mg, 0,12 mmol) se agitó a 120 °C durante 0,5 h. El producto bruto de la reacción se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc - éter de petróleo 1:1) proporcionando el producto del título (21 mg).

¹H-NMR (CDCl₃δ): 2,55-2,62 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,93-3,02 (m, 2H), 3,10-3,18 (m, 2H), 3,22-3,28 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 5,66 (s, 1H), 6,51-6,59 (m, 2H), 7,19-7,31 (m, 1H), 7,36-7,46 (m, 1H), 7,73-7,87 (m, 1H), 8,05 (d, 1H)

MS: [M+H]⁺ = 364,31

Ejemplo 910 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

El compuesto del título se obtuvo tal como se ha descrito para el compuesto del ejemplo 1, haciendo reaccionar el compuesto 1c con 2-yodopiridina en vez de con 2-bromo-6-metilpiridina. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc - éter de petróleo 1:1) proporcionando el producto del título.

15 ¹H-NMR (CDCl₃δ): 2,50-2,55 (m, 2H), 2,80-2,85 (m, 2H), 3,50-3,60 (m, 4H), 5,68 (s, 1H), 6,78 (dd, 1H, J = 4,6 y 7,8 Hz), 7,27-7,32 (m, 1H), 7,48 (d, 1H, J = 7,84 Hz), 7,81 (t, 1H, J = 4,2 Hz), 8,16 (dd, 1H, J = 7,8 Hz y 1,7 Hz), 8,36 (dd, 1H, J = 1,7 Hz y 4,2 Hz), 8,60-8,65 (m, 1H)

MS: [M+H]⁺ = 321,10

Ejemplo 10:1-(3-nitro-2-piridil)-4-(3-fenil-prop-2-iniliden)-piperidina

20 El compuesto del título se obtuvo tal como se ha descrito para el compuesto del ejemplo 1, haciendo reaccionar el compuesto 1c con yodobenceno en vez de 2-bromo-6-metilpiridina. La purificación por cromatografía flash con éter de petróleo - EtOAc 65 : 35 proporcionó el producto del título.

¹H-NMR (CDCl₃δ): 2,50-2,55 (m, 2H), 2,76-2,81 (m, 2H), 3,52-3,60 (m, 4H), 5,65 (s, 1H), 6,80 (dd, 1H, J = 4,6 y 7,8 Hz), 7,30-7,36 (m, 3H), 7,43-7,47 (m, 2H), 8,19 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 8,38 (d, 1H, J = 4,2 Hz)

25 MS: [M+H]⁺ = 320,24

Ejemplo 11:1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

30 El compuesto del título se obtuvo tal como se ha descrito para el compuesto del ejemplo 1, haciendo reaccionar el compuesto 1c con 3-yodopiridina en vez de con 2-bromo-6-metilpiridina. La purificación mediante cromatografía flash con éter de petróleo - EtOAc 6 : 4 proporcionó el compuesto del ejemplo 11.

¹H-NMR (CDCl₃δ): 2,52-2,57 (m, 2H), 2,74-2,79 (m, 2H), 3,50-3,60 (m, 4H), 5,67 (s, 1H), 6,82 (dd, 1H, J = 4,4 y 7,8 Hz), 7,66-7,74 (m, 1H), 8,13-8,21 (m, 2H), 8,38 (dd, 1H), 8,58-8,63 (m, 1H), 8,72-8,77 (m, 1H).

MS: [M+H]⁺ = 321,30

Ejemplo 12:35 1-fenilcarbamoil-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

A una disolución del compuesto del ejemplo 3 (0,11 g, 0,52 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió fenilisocianato (0,06 ml, 0,54 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La evaporación y la purificación del producto bruto mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con un gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 87 : 13 a 0 : 100 proporcionaron el producto del título (154 mg).

40 ¹H-NMR (CDCl₃δ): 2,41-2,46 (m, 2H), 2,64 (m, 3H), 2,74-2,79 (m, 2H), 3,57-3,62 (m, 4H), 5,65 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 7,05 (t, 1H, J = 7,52 Hz), 7,14 (d, 1H, J = 7,88 Hz), 7,28-7,34 (m, 3H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,63 (t, 1H, J = 7,88 Hz)

MS: [M+H]⁺ = 332,4

Ejemplos 13 a 26 (Tabla I)

45 Estos compuestos se sintetizaron siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 12 sustituyendo el reactivo B (véase la tabla I a continuación) por fenilisocianato. La purificación se realizó mediante cromatografía líquida flash

automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con un gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 100 : 0 a 20 : 80. Los compuestos de los ejemplos 17 y 18 se continuaron purificando mediante cromatografía RP LC-MS preparativa, utilizando una columna MS-C18 XTerra de 30x50 mm eluyendo con un gradiente de amortiguador de bicarbonato de amonio 20 mM pH 8 - acetonitrilo.

5

TABLA I

Ej.	Estructura	Reactivo B	LC-MS [M+H] ⁺	¹ H-NMR
13			326.4	2.34-2.40 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.65-2.72 (m, 2H), 3.27-3.40 (m, 8H), 3.68-3.75 (m, 4H), 5.62 (s, 1H), 7.11 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.28 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.59 (t, 1H)
14			317.3	2.25-2.54 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.65-2.82 (m, 2H), 3.38-3.86 (m, 4H), 5.66 (s, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 1H), 7.40-7.47 (m, 5H), 7.57-7.66 (m, 1H)
15			328.29	0.96 (t, 3H), 1.40 (sextet, 2H), 1.63 (quintet, 2H), 2.44-2.49 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.71-2.77 (m, 2H), 3.66-3.72 (m, 2H), 3.85-3.90 (m, 2H), 3.92-3.97 (m, 2H), 5.63 (s, 1H), 5.74 (br, 1H), 7.10 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.26 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.57 (t, 1H)
16			300.31	1.26 (t, 3H), 2.44-2.49 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.74-2.79 (m, 2H), 3.70-3.78 (m, 2H), 3.86-3.90 (m, 2H), 3.94-3.98 (m, 2H), 5.63 (s, 1H), 5.70 (br, 1H), 7.12 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.26 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.60 (t, 1H, 7.6 Hz)
17			312.27	1.38 (s, 9H), 2.34-2.38 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.66-2.72 (m, 2H), 3.39-3.45 (m, 4H), 4.38 (br, 1H), 5.61 (s, 1H), 7.10-7.17 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.56-7.67 (m, 1H)
18			377.3	2.41-2.49 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.70-2.77 (m, 2H), 3.59-3.63 (m, 4H), 5.66 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.58 (t, 1H), (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.26 (s, 1H)

55

Ej.	Estructura	Reactivo B	LC-MS [M+H] ⁺	¹ H-NMR	
5 19			362.3	2.27-2.89 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 3.40-3.58 (m, 2H), 3.76-3.97 (m, 2H), 5.68 (s, 1H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.18-7.31 (m, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.30-8.36 (m, 2H).	
10 15 20	20			285.27	1.29 (t, 3H), 2.29- 2.37 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.60-2.66 (m, 2H), 3.50-3.59 (m, 4H), 4.18 (q, 2H) 5.61 (s, 1H), 7.10 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.26 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.57 (t, 1H, 7.6 Hz)
25 30	21			354.3	1.12-1.26 (m, 3H), 1.37-1.52 (m, 2H), 1.59-1.77 (m, 3H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.45- 2.52 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.75-2.81 (m, 2H), 3.83-3.88 (m, 2H), 3.91-3.96 (m, 2H), 4.32-4.43 (m, 1H), 5.42 (brd, 1H), 5.65 (s, 1H), 7.13 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.26 (d,
35 40	22			348.3	2.45- 2.52 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.75-2.81 (m, 2H), 3.83-3.88 (m, 2H), 3.91-3.96 (m, 2H), 5.65 (s, 1H), 7.09 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.15-7.21 (m, 3H), 7.26 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.31-7.42 (m, 3H), 7.54 (t, 1H, 7.6 Hz)
45 50	23			360.3	1.52 (d, 3H), 2.32-2.38 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.62-2.69 (m, 2H), 3.42-3.49 (m, 4H), 4.76 (d, 1H), 5.05 (quintet, 1H), 5.60 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.33-7.38 (m, 4H), 7.56 (t, 1H)
55 60	24			283.2	1.00 (t, 3H), 1.70 (sextet, 2H), 2.31-2.39 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.59-2.68 (m, 2H), 3.48-3.56 (m, 2H), 3.64-3.71 (m, 2H), 5.62 (s, 1H), 7.08 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.22-7.29 (m, 1H), 7.54 (t, 1H, 7.6 Hz)
60	25			312.3	0.95 (t, 3H), 1.35 (sextet, 2H), 1.53 (quintet, 2H), 2.35- 2.39 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.60-2.80 (m, 2H), 3.26 (t, 2H), 3.42-3.52 (m, 4H), 4.52 (br, 1H), 5.61 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.65-7.71 (br, 1H)
60	26			284.4	1.18 (t, 3H), 2.33- 2.40 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.65-2.73 (m, 2H), 3.32 (q, 2H), 3.42-3.52 (m, 4H), 4.48 (br, 1H), 5.61 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.55-7.70 (m, 1H)

Ejemplo 271-bencil-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

Una mezcla del compuesto del ejemplo 3 (0,22 g, 1,04 mmol), benzaldehído (0,13 ml, 1,25 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (0,33 g, 1,56 mmol) y 15 ml de CH₂Cl₂ se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Posteriormente, se diluyó con agua, se separó la capa orgánica, se lavó con saladar (2 x 15 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó hasta secarse al vacío para proporcionar un producto bruto que se purificó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con un gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 85 : 15 a 0 : 100 proporcionando el producto del título, que se continuó purificando mediante cromatografía RP LC-MS preparativa, utilizando una columna MS-C18 XTerra de 30x50 mm eluyendo con un gradiente de amortiguador de bicarbonato de amonio 20 mM pH 8 - acetonitrilo.

¹H-NMR (CDCl₃δ): 2,34-2,80 (m, 11H), 3,57-3,74 (m, 2H), 5,54 (s, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 7,65Hz), 7,23 (d, 1H, J = 7,65Hz), 7,29-7,43 (m, 5H), 7,52 (t, 1H, J = 7,65 Hz).

MS: [M+H]⁺ = 303,3

Ejemplo 2815 1-butil-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto del ejemplo 27, pero sustituyendo butiraldehído por benzaldehído. Tras el procedimiento de trabajo habitual, se purificó el producto bruto mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™-Biotage) eluyendo con un gradiente de éter de petróleo - (EtOAc + amoníaco metanólico 1,4 N 1 : 0,1) desde 90 : 10 a 30 : 70) obteniéndose el compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃δ): 0,96 (t, 3H), 1,35 (sexteto, 2H), 1,62 (br, 2H), 2,4-2,9 (m, 13H), 5,56 (s, 1H), 7,07 (d, 1H, J = 7,65 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 7,65 Hz), 7,54 (t, 1H, J = 7,65 Hz).

MS: [M+H]⁺ = 269,3

Ejemplo 2925 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(4-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

El compuesto del título se obtuvo tal como se ha descrito para el compuesto del ejemplo 1, pero haciendo reaccionar el compuesto 1c con 4-yodopiridina en vez de con 2-bromo-6-metilpiridina. La purificación mediante cromatografía flash con éter de petróleo - EtOAc 6,5 : 3,5 proporcionó el compuesto del ejemplo 30.

¹H-NMR (CDCl₃δ): 2,52-2,57 (m, 2H), 2,75-2,80 (m, 2H), 3,50-3,60 (m, 4H), 5,68 (s, 1H), 6,79-6,84 (m, 1H), 7,44-7,48 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,36-8,39 (m, 1H), 8,48-8,82 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺ = 321,29

Ejemplo 301-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3-quinolilo)-prop-2-iniliden]-piperidina

Una mezcla bien homogénea del compuesto 1c (50 mg, 0,21 mmol), 3-bromoquinolina (0,039 ml, 0,21 mmol), dicloruro de bis-(trifenilfosfina) paladio (5 mg, 0,007 mmol) y fluoruro de tetra-butilamonio (215 mg, 0,82 mmol) se agitó a 80 °C durante 1 h en un recipiente cerrado herméticamente. La mezcla de la reacción se enfrió, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con saladar, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta secarse al vacío para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía flash (gradiente de EtOAc - éter de petróleo de 2 : 8 a 4 : 6) obteniéndose el producto del título (0,51 g).

¹H-NMR (CDCl₃δ): 2,52-2,58 (m, 2H), 2,79-2,80 (m, 2H), 3,52-3,62 (m, 4H), 5,71 (s, 1H), 6,78-6,84 (m, 1H), 7,68-7,74 (m, 1H), 7,82-7,92 (m, 2H), 8,16-8,21 (m, 1H), 8,36 a 8,49 (m, 3H), 8,98 (s, 1H).

MS: [M+H]⁺ = 371,38

Ejemplo 311-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(6-morfolino-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

El compuesto del título se obtuvo tal como se ha descrito para el compuesto del ejemplo 30, pero haciendo reaccionar el compuesto 1c con 5-yodo-2-morfolino-piridina en vez de 3 bromoquinolina. La purificación mediante cromatografía flash con éter de petróleo - EtOAc 6 : 4 proporcionó el compuesto del ejemplo 31.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\delta$): 2,48-2,52 (m, 2H), 2,71-2,76 (m, 2H), 3,50-3,58 (m, 4H), 3,66-3,78 (m, 4H), 3,81-3,92 (m, 4H), 5,62 (s, 1H), 6,68-6,70 (m, 1H), 6,77-6,81 (m, 1H), 7,60-7,66 (m, 1H), 8,14-8,18 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,31-8,38 (m, 1H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 406,28$

5 **Ejemplo 32**

1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(6-fluoro-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

El compuesto del título se obtuvo tal como se ha descrito para el compuesto del ejemplo 30, pero utilizando 5-bromo-2-fluoropiridina en vez de 3-bromoquinolina en el enlace con compuesto 1c. La purificación mediante cromatografía flash con éter de petróleo - EtOAc 6 : 4 proporcionó el compuesto del ejemplo 32.

10 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\delta$): 2,50-2,54 (m, 2H), 2,74-2,78 (m, 2H), 3,52-3,59 (m, 4H), 5,64 (s, 1H), 6,80-6,84 (m, 1H), 6,90-6,95 (m, 1H), 7,80-7,85 (m, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,39-8,41 (m, 1H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 339,14$

Ejemplo 33

1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(6-acetil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

15 El compuesto del título se obtuvo tal como se ha descrito para el compuesto del ejemplo 30, pero utilizando 2-acetil-6-bromopiridina en vez de 3-bromoquinolina en el enlace con compuesto 1c. La purificación mediante cromatografía flash con éter de petróleo - EtOAc 6 : 4 proporcionó el compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\delta$): 2,53-2,58 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,81-2,86 (m, 2H), 3,55-3,61 (m, 4H), 5,70 (s, 1H), 6,80-6,84 (m, 1H), 7,58-7,62 (m, 1H), 7,78-7,84 (m, 1H), 7,95 a 7,99 (m, 1H), 8,18-8,22 (m, 1H), 8,38-8,41 (m, 1H).

20 MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 363,28$

Ejemplo 34

1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(6-isopropoxi-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

25 El compuesto del título se obtuvo tal como se ha descrito para el compuesto del ejemplo 30, pero utilizando 5-yodo-2-isopropoxipiridina en vez de 3-bromoquinolina en el enlace con compuesto 1c. La purificación mediante cromatografía flash con éter de petróleo - EtOAc 3,5 : 6,5 proporcionó el compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\delta$): 1,40 (s, 6H), 2,48-2,52 (m, 2H), 2,72-2,77 (m, 2H), 3,51-3,58 (m, 4H), 5,32-5,42 (m, 1H), 5,63 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,78-6,82 (m, 1H), 7,65-7,70 (m, 1H), 8,16-8,19 (m, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,37 -8,41 (m, 1H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 379,30$

Ejemplo 35

30 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3-metoxi-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

El compuesto del título se obtuvo tal como se ha descrito para el compuesto del ejemplo 30, pero utilizando 2-yodo-2-metoxipiridina en vez de 3-bromoquinolina. La purificación mediante cromatografía flash con éter de petróleo - EtOAc 1 : 1 proporcionó el compuesto del ejemplo 35.

35 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\delta$): 2,50-2,56 (m, 2H), 2,86-2,92 (m, 2H), 3,52-3,60 (m, 4H), 3,98 (s, 3H), 5,75 (m, 1H), 6,76-6,81 (m, 1H), 7,35-7,38 (m, 2H), 8,16-8,19 (m, 1H), 8,23-8,31 (m, 1H), 8,35-8,41 (m, 1H).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 351,24$

Ejemplo 36

1-fenil-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

40 Una mezcla del compuesto del ejemplo 3 (0,22 g, 1,04 mmol), bromobenceno (0,17 g, 1,04 mmol), carbonato de cesio (0,68 g, 2,1 mmol), BINAP (0,031 g, 0,05 mmol), acetato de paladio (II) (0,01 mg, 0,05 mmol), en tolueno anhidro y desgasificado (10 ml) se calentó a 110 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 12 horas en un recipiente cerrado herméticamente. La mezcla de la reacción se enfrió, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con saladar, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron hasta secarse al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc - éter de petróleo 2 : 8) obteniéndose el producto del título (0,30 g). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\delta$): 2,40-2,65 (m, 5H), 2,86 (brd, 2H), 3,38 (brd, 4H), 5,63 (s, 1H), 6,8-7,20 (m, 6H), 7,32 (d, 1H, J = 7,65 Hz), 7,58 (t, 1H, J = 7,65 Hz).

45

MS: $[M+H]^+$ = 289,3

Ejemplo 37

1-(2-cianofenil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto del ejemplo 36, pero sustituyendo 2-bromobenzonitrilo por bromobenceno. La purificación mediante cromatografía flash (EtOAc - éter de petróleo 3 : 7) obteniéndose el producto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,55-2,65 (m, 5H), 2,91 (BRD, 2H), 3,25-3,35 (m, 4H), 5,65 (s, 1H), 6,80-7,08 (m, 2H), 7,14 (d, 1H, $J = 7,65$ Hz), 7,31 (d, 1H, $J = 7,65$ Hz), 7,48 (t, 1H, $J = 7,65$ Hz), 7,55-7,65 (m, 2H).

MS: $[M+H]^+$ = 314,3

10 **Ejemplo 38**

1-(4-metoxi-2-nitrofenil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto del ejemplo 36, pero sustituyendo 4-bromo-3-nitroanisol por bromobenceno. La purificación mediante cromatografía flash (EtOAc - éter de petróleo 3 : 7) obteniéndose el producto del título.

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2,45-2,55 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,75-2,85 (m, 2H), 3,00-3,15 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 5,60 (s, 1H), 7,05-7,20 (m, 3H), 7,24-7,35 (m, 2H), 7,59 (t, 1H, $J = 7,65$ Hz).

MS: $[M+H]^+$ = 364,3

Ejemplo 39

1-(t-butoxicarbonil)-4-[3-(5-ciano-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

20 Una mezcla del compuesto 2b (0,5 g, 2,26 mmol), 5-bromonicotinonitrilo (0,511 g, 2,26 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (80 mg, 0,05 mmol), CuI (43,1 mg, 0,1 mmol) en trietilamina anhidra y desgasificada (12,6 ml) se calentó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h en un recipiente cerrado herméticamente. La mezcla de la reacción se enfrió, se filtró en Celite, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con saladar, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron hasta secarse al vacío para obtener
25 un residuo que se purificó mediante cromatografía flash (gradiente de EtOAc - éter de petróleo de 4 : 96 a 30 : 70) obteniéndose el producto del título (0,731 g).

MS: $[M+H]^+$ = 324,2

Ejemplo 40

1-(t-butoxicarbonil)-4-[3-(6-ciano-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

30 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto del ejemplo 39, pero sustituyendo 5-bromo-2-cianopiridina por 5-bromonicotinonitrilo. La purificación mediante cromatografía flash (gradiente de EtOAc - éter de petróleo de 5 : 95 a 40 : 60) obteniéndose el producto del título.

MS: $[M+H]^+$ = 324,2

Ejemplos 41 y 42

35 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(5-ciano-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(6-ciano-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

4-[3-(5-ciano-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina (Compuesto 41a)

4-[3-(6-ciano-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina (Compuesto 42a)

40 Los compuestos del título se prepararon siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto del ejemplo 3, pero partiendo, de los compuestos del ejemplo 39 y 40, respectivamente, en vez del compuesto del ejemplo 2. Los productos brutos se utilizaron en la etapa siguiente sin purificación adicional.

MS: $[M+H]^+$ = 224,3

MS: $[M+H]^+$ = 224,3

1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(5-ciano-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina (Compuesto 41)1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(6-ciano-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina (Compuesto 42)

Utilizando 2-bromo-3-nitropiridina en vez de 1-bromo-2-nitrobenceno y realizando la reacción como se ha descrito en el ejemplo 4, pero agitando durante la noche a temperatura ambiente en N,N-dimetilacetamida en presencia de un equivalente molar de TEA, se sintetizaron fácilmente los productos del título.

MS: $[M+H]^+$ = 346,2

MS: $[M+H]^+$ = 346,2

Ejemplo 431-(t-butoxicarbonil)-4-[3-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-prop-2-iniliden]-piperidina10 1-(t-butoxicarbonil)-4-bromometilen-piperidina (Compuesto 43a)

Se añadió gota a gota bis-trimetilsililamida de litio (1 M en THF, 7,38 ml, 7,38 mmol) en una suspensión de bromuro de bromometiltrifenilfosfonio (3,22 g, 7,38 mmol) a -15 °C en una atmósfera de nitrógeno. Tras 15 minutos en agitación a la misma temperatura, se añadió N-Boc piperidona (1,4 g, 7,03 mmol) disuelto en THF (10 ml). Se continuó agitándose y tras 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se extinguió con agua y con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta secarse. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc - éter de petróleo 98 : 2) obteniéndose el producto del título (1,27 g).

MS: $[M+H]^+$ = 276,2

1-(t-butoxicarbonil)-4-[3-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-prop-2-iniliden]-piperidina

20 Una disolución de fluoruro hidrato de tetrabutilamonio (818 mg, 2,93 mmol) en DMF (8 ml) se añadió gota a gota en una disolución de 2-metil-4-trimetilsilaniletiniltiazol (Yasuyoshi *et al.*, *J. Med. Chem.*, 49, 3, 2006, 1080-1100, 0,52 g, 2,66 mmol) en DMF (7 ml). Tras 2 horas con agitación, se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (93 mg, 0,13 mmol), CuI (51 mg, 0,27 mmol), trietilamina anhidra y desgasificada (1 ml) y el Compuesto 43a. La mezcla se calentó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h en un recipiente cerrado herméticamente. La mezcla de la reacción se enfrió, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con saladar, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta secarse al vacío para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía flash (gradiente de EtOAc - éter de petróleo de 4 : 96 a 30 : 70) obteniéndose el producto del título (0,847 g).

MS: $[M+H]^+$ = 319,2

30 **Ejemplo 44**4-[3-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-prop-2-iniliden]-piperidina

El producto del título se sintetizó según el ejemplo 3, pero a partir del compuesto del ejemplo 43 en lugar del compuesto del ejemplo 2.

MS: $[M+H]^+$ = 219,2

35 **Ejemplo 45**1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-prop-2-iniliden]-piperidina

El producto del título se sintetizó según el ejemplo 41, pero a partir del compuesto del ejemplo 44 en lugar del Compuesto 41a. Tras el procedimiento de trabajo habitual, el producto bruto se purificó mediante cromatografía flash (gradiente de EtOAc - éter de petróleo de 8: 92 a 40 : 60) obteniéndose el producto del título.

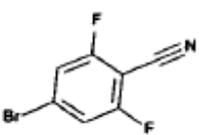
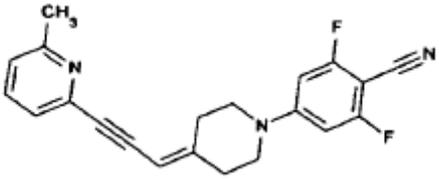
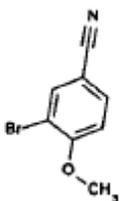
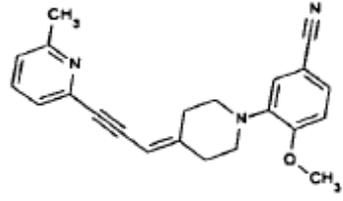
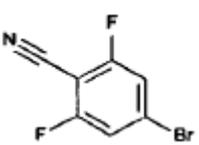
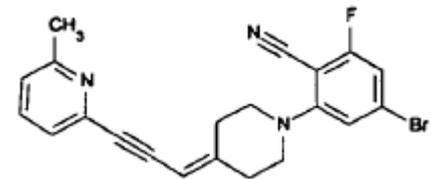
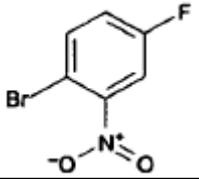
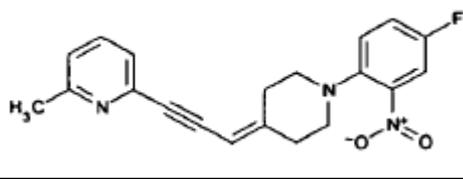
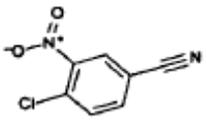
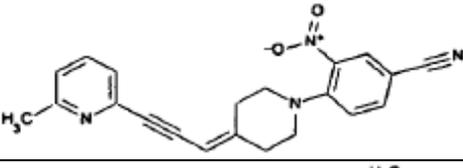
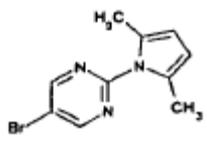
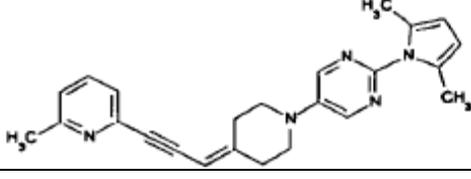
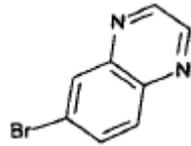
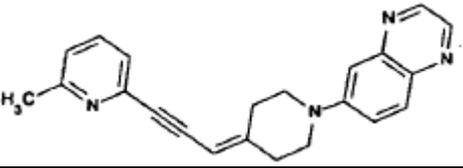
40 MS: $[M+H]^+$ = 341,1

Ejemplos 46 a 52 (Tabla II)

Estos compuestos se sintetizaron siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 36, pero sustituyendo el reactivo B (Tabla II) por bromobenceno. La purificación se realizó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con un gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 95 : 5 a 30 70.

45

TABLA II

Ej.	Reactivo B	Estructura	Nombre del compuesto	LC-MS M/Z
46			1-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	350,21
47			1-(5-ciano-2-metoxifenil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	344,25
48			1-(5-bromo-2-ciano-3-fluorofenil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	410,01
49			1-(4-fluoro-2-nitrofenil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	352,25
50			1-(4-ciano-2-nitrofenil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	359,16
51			1-[2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-5-pirimidinil]-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	384,2
52			1-(6-quinoxalil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	341,3

5 **Ejemplo 53**

1-(2-piridil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

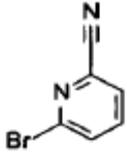
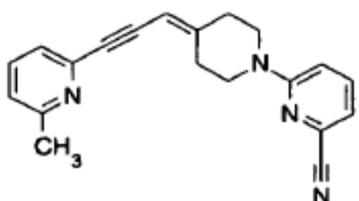
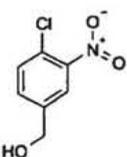
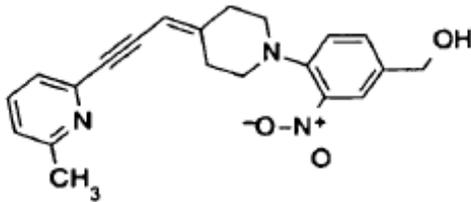
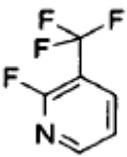
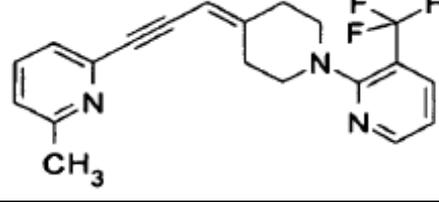
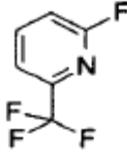
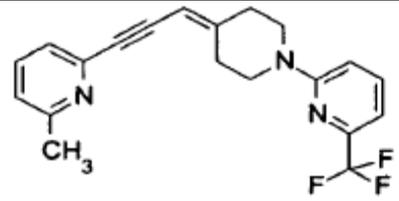
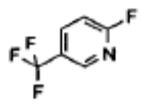
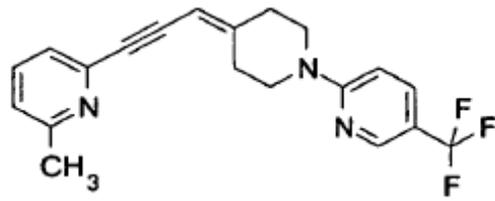
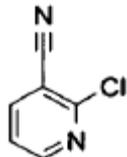
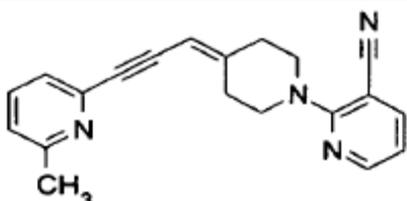
Una solución del compuesto del ejemplo 3 (100 mg, 0,47 mmol), 2-fluoropiridina (45,5 µl, 0,52 mmol), TEA (102 µl) de N-metilpirrolidona se calentó en un horno microondas a 160 °C durante 20 minutos. A continuación, la mezcla de la reacción se enfrió, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salar, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta secarse al vacío para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía flash (gradiente de EtOAc - éter de petróleo de 7 : 93 a 40 : 60) obteniéndose el producto del título (0,02 g).

10

MS: $[M+H]^+ = 290,34$ **Ejemplos 54 a 59 (Tabla III)**

Estos compuestos se sintetizaron siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 53 sustituyendo el reactivo B por 2-fluoropiridina. La purificación se realizó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con un gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 95 : 5 a 30 : 70.

TABLA III

Ej.	Reactivo B	Estructura	Nombre del compuesto	LC-MS M/Z
54			1-(6-ciano-2-piridil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	315,4
55			1-(4-hidroxi-2-nitrofenil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	364,3
56			1-(3-trifluorometil-2-piridil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	358,2
57			1-(6-trifluorometil-2-piridil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	358,2
58			1-(5-trifluorometil-2-piridil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	358,2
59			1-(3-ciano-2-piridil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	315,2

Ejemplo 601-(t-butoxicarbonil)-4-[1-fluoro-3-fenil-prop-2-iniliden]-piperidina1-(t-butoxicarbonil)-4-[bromo(fluoro)metileno]-piperidina (Compuesto 60a)

5 A una disolución de 1-(t-butoxicarbonil)-4-oxo-piperidina (500 mg, 2,52 mmol), trifenilfosfina (808 mg, 3,02 mmol) y tribromofluorometano (818 mg, 3,02 mmol) en 50 ml de THF anhidro se añadió gota a gota una disolución de dietilzinc (1 M en hexano, 3,02 ml, 3,02 mmol) agitando a temperatura ambiente. Tras 2,5 h, la mezcla de la reacción se extinguió con MeOH (10 ml), se agitó durante 30 minutos, se evaporó hasta secarse al vacío. La purificación se realizó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con un gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 95 : 5:0 a 90 : 10 para obtener el compuesto del título (326 mg).

10 MS: $[M+H]^+$ = 295,16

1-(t-butoxicarbonil)-4-[1-fluoro-3-fenil-prop-2-iniliden]-piperidina

15 El producto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto del ejemplo 39 pero utilizando fenilacetileno en vez del Compuesto 2b y el compuesto 60a en vez de 5 bromonicotinonitrilo. El residuo procedente del procedimiento de trabajo habitual se purificó mediante cromatografía flash (gradiente de EtOAc - éter de petróleo de 5 : 95 a 10 : 90).

MS: $[M+H]^+$ = 316,22

Ejemplo 611-(3-nitro-2-piridil)-4-[1-fluoro-3-fenil-prop-2-iniliden]-piperidina4-(1-fluoro-3-fenilprop-2-iniliden) piperidina (Compuesto 61a)

20 El producto del título se sintetizó según el procedimiento indicado en el ejemplo 3, pero partiendo del compuesto del ejemplo 60 en lugar del compuesto del ejemplo 2.

MS: $[M+H]^+$ = 216,22

1-(3-nitro-2-piridil)-4-[1-fluoro-3-fenil-prop-2-iniliden]-piperidina

25 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto del ejemplo 41, pero sustituyendo el Compuesto 41a por el Compuesto 61a. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc - éter de petróleo 1 : 9).

MS: $[M+H]^+$ = 338,22

Ejemplo 621-(2-metoxietoxicarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

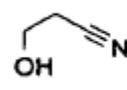
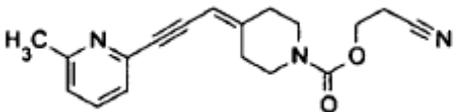
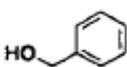
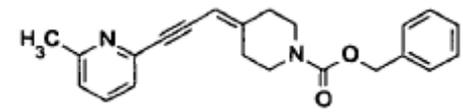
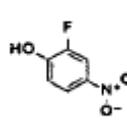
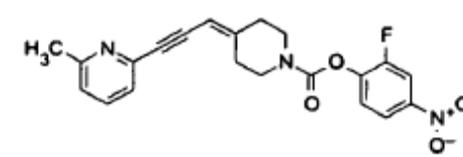
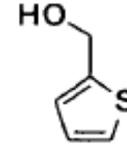
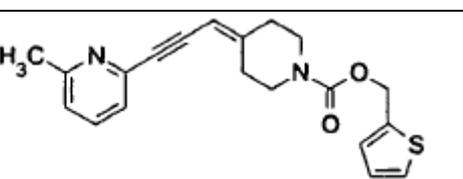
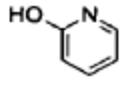
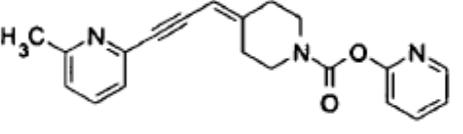
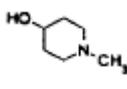
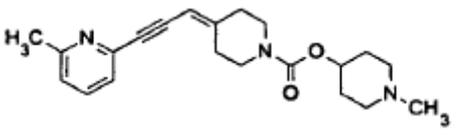
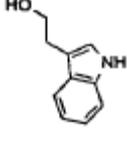
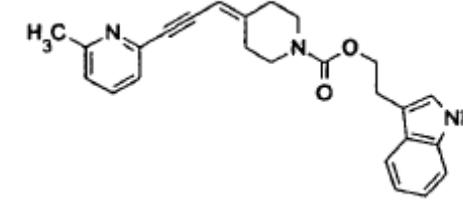
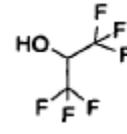
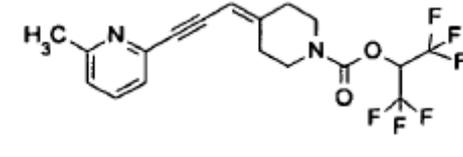
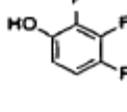
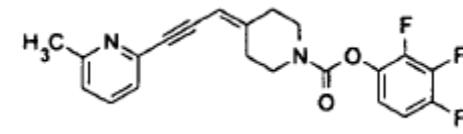
30 A una disolución de 2-metoxietanol (26,9 g, 0,34 mmol) y carbonato de ditriclorometilo (37,2 mg, 0,125 mmol) en CH_2Cl_2 (1,5 ml) agitada a temperatura ambiente, se añadió gota a gota una disolución de DEA (139 μ l, 0,814 mmol) en 1,5 ml de CH_2Cl_2 durante 30'. Tras 40 minutos, se añadió una disolución del compuesto del ejemplo 3 (72 mg, 0,339 mmol) y 70 μ l de DEA en 0,8 ml de CH_2Cl_2 . Tras 24 horas, la mezcla de la reacción se evaporó hasta secarse al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con un gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 7 : 3 a 3 : 7 para obtener el compuesto del título (57 mg).

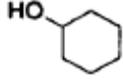
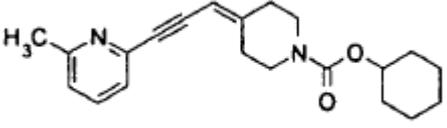
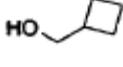
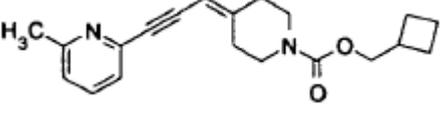
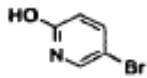
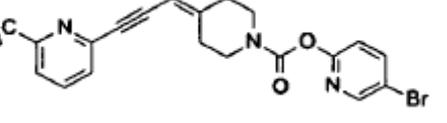
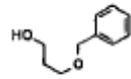
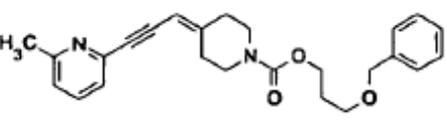
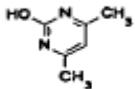
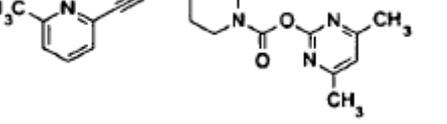
35 MS: $[M+H]^+$ = 315,17

Ejemplos 63 a 76 (Tabla (IV))

40 Estos compuestos se sintetizaron siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 62, pero sustituyendo el reactivo B (véase la tabla IV a continuación; disponible comercialmente) por 2-metoxietanol. La purificación se realizó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con un gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 100:0 a 20:80 o CH_2Cl_2 - EtOAc de 100:0 a 20:80. El compuesto del ejemplo 76 se continuó purificando mediante cromatografía RP LC-MS preparativa, utilizando una columna MS-C18 XTerra de 30x50 mm eluyendo con un gradiente de amortiguador de bicarbonato de amonio 20 mM pH 8 - acetonitrilo.

TABLA IV

Ej.	Reactivo B	Estructura	Nombre del compuesto	LC-MS M/Z
63			1-(2-cianoetoxicarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	310,20
64			1-benciloxicarbonil-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	346,09
65			1-(2-fluoro-4-nitrofenoxicarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	396,09
66			1-(2-tienilmetoxicarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	353,20
67			1-(2-pirridiloxicarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	334,12
68			1-(1-metil-4-piperidiniloxicarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	354,19
69			1-[2-(1H-indol-3-il)-etoxicarbonil]-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	400,15
70			1-(2,2,2-trifluoro-1-trifluorometiletoxicarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	407,08
71			1-(2,3,4-trifluorofenoxicarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	387,07

72			1-(ciclohexiloxycarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	339,23
73			1-(ciclobutilmetoxycarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	325,17
74			1-(5-bromo-2-pirridiloxycarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	414,00
75			1-(3-fenoxipropoxycarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	405,19
76			1-(4,6-dimetilpirimidiniloxycarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	363,15

Ejemplo 77**1- (N-metil-N-fenilcarbamoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina**

5 A una disolución de carbonato de ditriclorometilo (43,6 mg, 0,147 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) agitada a temperatura ambiente, se añadió gota a gota una disolución de N-metilnilina (48,2 µl, 0,445 mmol) y DEA (168 µl, 0,98 mmol) en 1,5 ml de CH₂Cl₂ durante 30'. Tras 40 minutos, se añadió una disolución del compuesto del ejemplo 3 (94,4 mg, 0,445 mmol) y 168 µl de DEA en 2 ml de CH₂Cl₂. Tras 24 horas, la mezcla de la reacción se evaporó hasta secarse al vacío, se recogió con agua y se extrajo con EtOAc. El residuo de la extracción se purificó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con un gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 4 : 6 a 2 : 8 para obtener el compuesto del título (123 mg).

MS: [M+H]⁺ = 346,22**Ejemplos 78 a 85 (Tabla (V))**

15 Estos compuestos se sintetizaron siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 77, pero sustituyendo el reactivo B (véase la tabla V a continuación; disponible comercialmente) por N-metilnilina. La purificación se realizó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con un gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 100:0 a 20:80 o CH₂Cl₂ - EtOAc de 100:0 a 20:80.

TABLA V

Ej.	Reactivo B	Estructura	Nombre del compuesto	LC-MS M/Z
78			1-(N,N-diethylcarbamoyl)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	312,2 3
79			1-(N,N-dimetilcarbamoyl)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	284,2 5
80			1-(N-metil-N-3-nitrofenilcarbamoyl)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	391,2
81			1-(N-metil-N-butilcarbamoyl)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	326,2 2
82			1-[N-metil-N-(t-butil)-carbamoyl]-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	326,2 2
83			1-(N-metil-N-etilcarbamoyl)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	298,1 7
84			1-[N-metil-N-(1-feniletil)-carbamoyl]-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	374,2
85			1-(N-etil-N-isopropilcarbamoyl)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	326,2 9

Ejemplo 861-(p-tolilsulfonyl)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

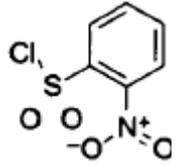
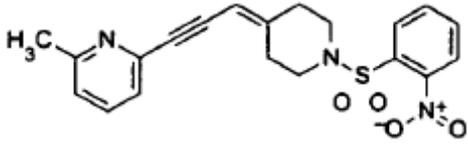
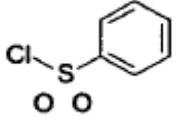
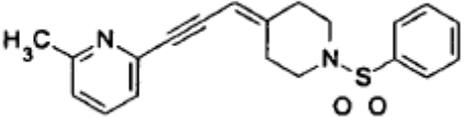
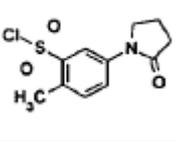
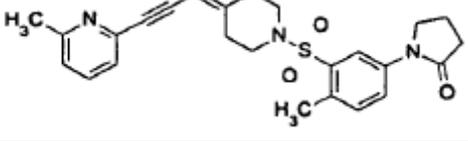
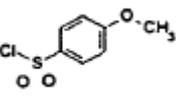
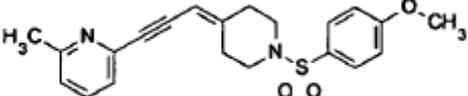
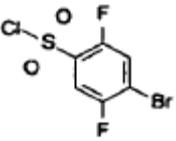
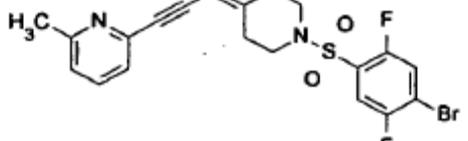
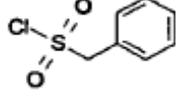
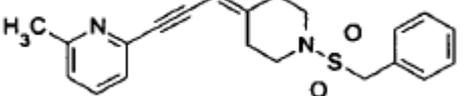
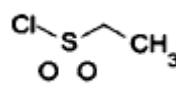
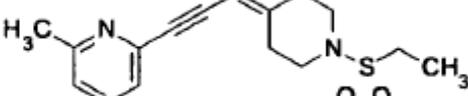
Una disolución del compuesto del ejemplo 3 (60 mg, 0,283 mmol), cloruro de p-toluensulfonyl (80,9 mg, 0,425 mmol) y TEA (0,425 mmol) en 5 ml de CHCl₃ se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La disolución de cloroformo se lavó con NaOH 0,1 N, agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta secarse al vacío. La purificación mediante cromatografía flash (EtOAc - éter de petróleo 1:1) proporcionó 67 mg del producto del título.

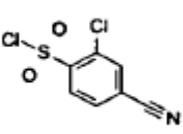
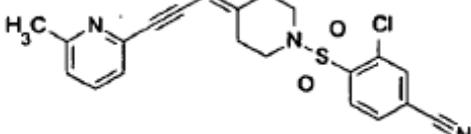
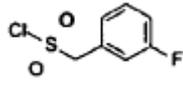
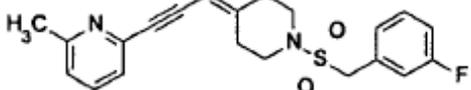
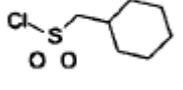
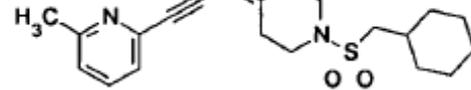
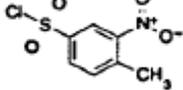
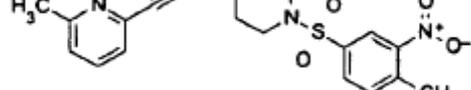
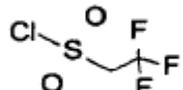
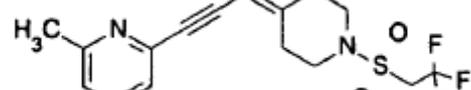
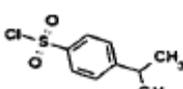
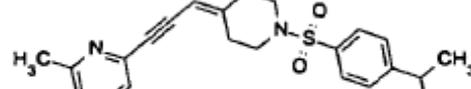
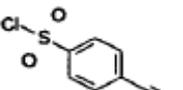
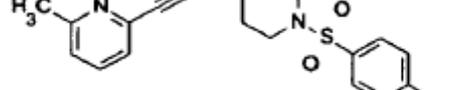
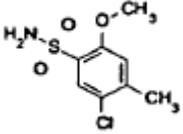
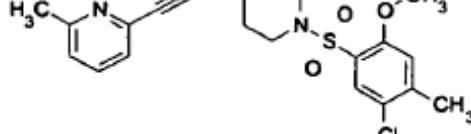
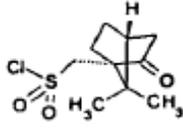
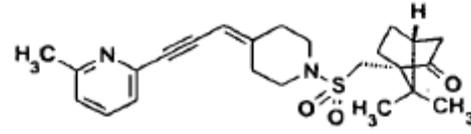
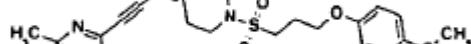
MS: [M+H]⁺ = 367,13

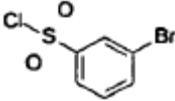
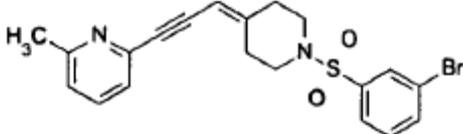
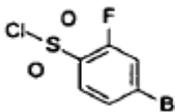
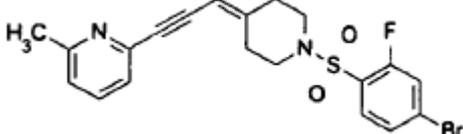
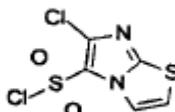
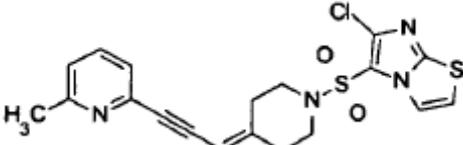
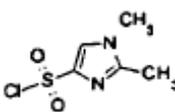
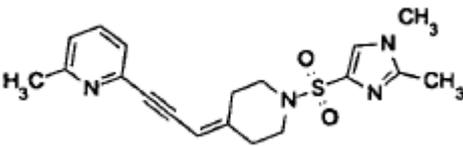
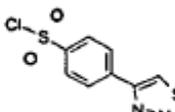
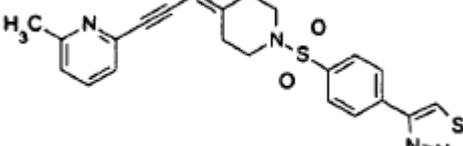
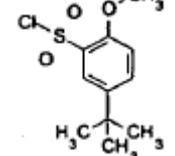
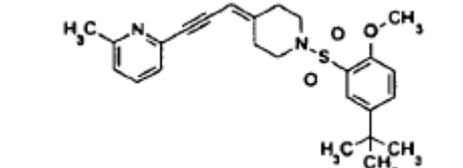
Ejemplos 87 a 109 (Tabla VI)

Estos compuestos se sintetizaron siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 86, pero sustituyendo el reactivo B (véase la tabla VI a continuación; disponible comercialmente) por cloruro de p-toluensulfonyl. La purificación se realizó mediante cromatografía líquida flash eluyendo con éter de petróleo - EtOAc.

TABLA VI

Ej.	Reactivo B	Estructura	Nombre del compuesto	LC-MS M/Z
87			1-(2-nitrofenilsulfonyl)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	398,10
88			1-fenilsulfonyl-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	353,20
89			1-[5-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2-metilfenilsulfonyl]-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	450,17
90			1-(4-metoxifenilsulfonyl)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	383,15
91			1-(4-bromo-2,5-difluorofenilsulfonyl)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	468,99
92			1-bencilsulfonyl-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	353,20
93			1-etilsulfonyl-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	305,22

94			1-(2-cloro-4-cianofenilsulfonyl)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	412,04
95			1 (3-fluorobencilsulfonyl)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	385,18
96			1-ciclohexilmetilsulfonyl-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	373,28
97			1-(4-metil-3-nitrofenilsulfonyl)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	412,11
98			1-(2,2,2-trifluoroetilsulfonyl)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	359,23
99			1-(4-isopropilfenilsulfonyl)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	395,18
100			1-(4-cianofenilsulfonyl)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	378,18
101			1-(5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilsulfonyl)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	431,07
102			1-(7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]hept-1-ilmetilsulfonyl)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	427,15
103			1-[3-(4-metoxifenoxi)-propilsulfonyl]-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	441,14

104			1-(3-bromofenilsulfonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	433,03
105			1-(4-bromo-2-fluorofenilsulfonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	451,99
106			1-(6-cloroimidazo[2,1-b]tiazol-5-ilsulfonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	433,03
107			1-(1,2-dimetil-4-ilsulfonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	371,19
108			1-[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)-fenilsulfonil]-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	437,09
109			1-[5-(t-butil)-2-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	439,12

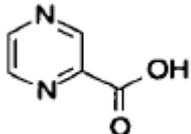
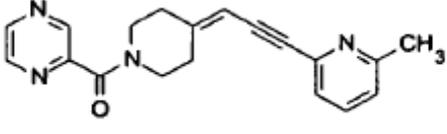
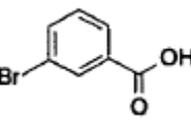
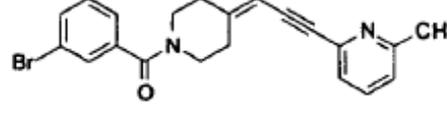
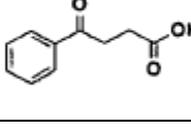
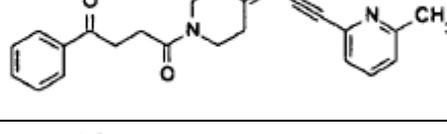
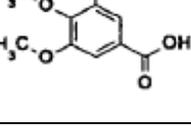
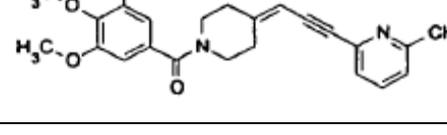
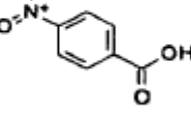
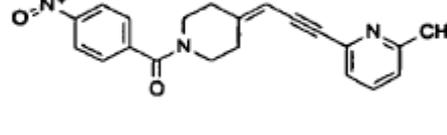
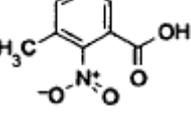
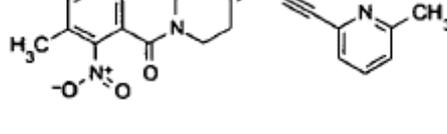
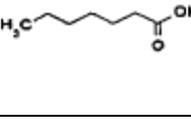
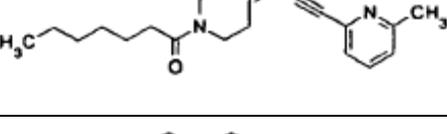
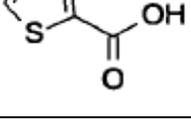
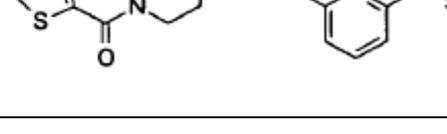
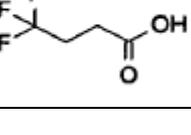
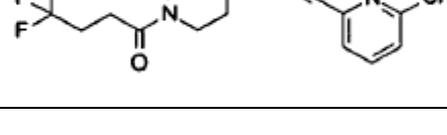
Ejemplo 110**1-(2-nitrobenzoilo)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina**

5 A una solución de ácido 2-nitrobenzoico (42,6 mg, 0,25 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) y DMF (0,5 ml) agitada a 0-5 °C, se añadió 1-hidroxibenzotriazol (50 mg, 0,322 mmol) y, tras 30', 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (62 mg, 0,323 mmol). Posteriormente, se añadió el compuesto del ejemplo 3 (53 mg, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se mantuvo durante la noche a la misma temperatura. Después de la dilución con agua y NaOH 1 N, la capa orgánica se separó y se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta secarse al vacío. La purificación por cromatografía flash (CHCl₃ - MeOH 1,4 N/NH₃ 100:0.1) proporcionó el compuesto del título (82 mg).

Ejemplos 111 a 156 (Tabla VII)

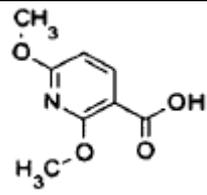
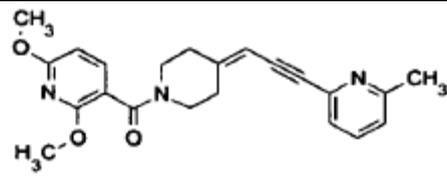
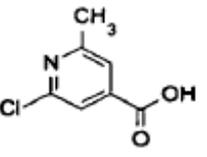
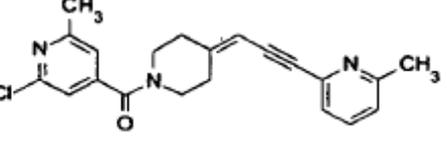
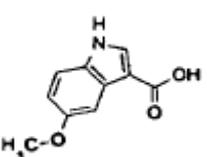
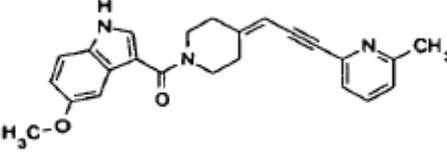
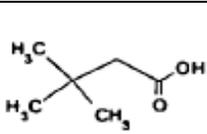
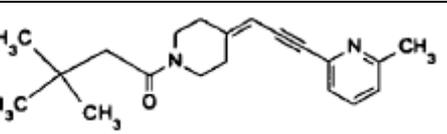
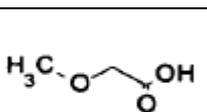
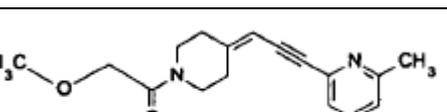
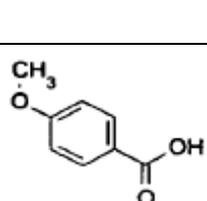
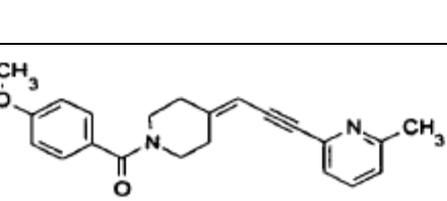
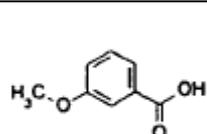
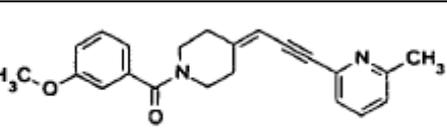
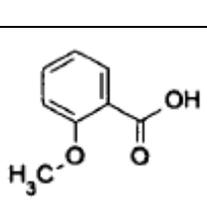
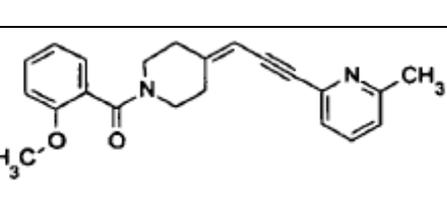
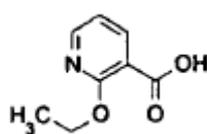
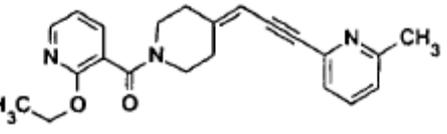
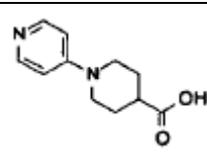
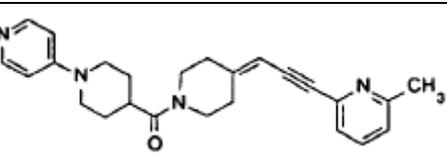
15 Estos compuestos se sintetizaron siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 110, pero sustituyendo el reactivo B (véase la tabla VII a continuación; disponible comercialmente) por ácido 2-nitrobenzoico. La purificación se realizó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con un gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 100:0 a 20:80 o CH₂Cl₂ - EtOAc de 100:0 a 20:80.

TABLA VII

Ej.	Reactivo B	Estructura	Nombre del compuesto	LC-MS M/Z
111			1-(2-pirrazinilcarbonyl)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	319,15
112			1-(3-bromobenzoílo)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	395,04
113			1-(4-fenil-4-oxobutiril)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	373,22
114			1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	407,15
115			1-(4-nitrobenzoílo)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	362,24
116			1-(3-metil-2-nitrobenzoílo)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	376,23
117			1-heptanoil-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	325,38
118			1-(2-tienilcarbonyl)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	323,14
119			1-(4,4,4-trifluorobutiril)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	337,27

120			1-[3-(2-pirrimidinilossi)-benzoil]-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	411,13
121			1-(5-bromo-3-piridilacetil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	412,04
122			1-(5-quinolilcarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	368,18
123			1-[5-amino-5-oxo-3-(4-clorofenil)-pentanoil]-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	436,04
124			1-(3-ftalimidopropionil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	414,41
125			1-(3-cloro-4,5-dimetoxibenzoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	411,2
126			1-(2-metoxi-3-piridilcarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	348,18
127			1-[5-metil-1-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3-ilcarbonil]-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	416,24
128			1-(3-bromofenoxiacetil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	424,98
129			1-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzoil]-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	399,17

130		1-ftalimidoacetil-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	400,08
131		1-(5-fluoro-1H-indol-3-ilacetil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	388,05
132		1-(2-cloro-6-metoxi-4-piridilcarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	382,24
133		1-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilcarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	372,17
134		1-(2-nitrofenoxiacetil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	392,25
135		1-(2,5-dimetil-3-furilcarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	335,17
136		1-(5-cloro-2-tienilcarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	357,06
137		1-(3-iodobenzoi)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	443,12
138		1-(3,5-difluorofenilacetil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	367,23

139			1-(2,6-dimetoxi-3-piridilcarbonyl)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	378,07
140			1-(2-cloro-6-metil-4-piridilcarbonyl)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	366,35
141			1-(5-metoxi-1H-indol-3-ilcarbonyl)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	386,2
142			1-(3,3-dimetilbutiril)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	311,2
143			1-metoxiacetil-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	285,2
144			1-(4-metoxibenzoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	347,1
145			1-(3-metoxibenzoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	347,18
146			1-(2-metoxibenzoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	347
147			1-(2-metoxi-3-piridilcarbonyl)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	362
148			1-[1-(4-piridil)-4-piperidinilcarbonyl]-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	401

149			1-[3(4H)-oxo-2H-1,4-benzoxazin-6-ylcarbonil]-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	388
150			1-[3-(3-fluorofenoxi)-propionil]-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	379,45
151			1-(2-piperidino-5-pirimidinilcarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	402,09
152			1-[1-(3-fluoro-4-metilfenil)-2-oxopirrolidin-4-ylcarbonil]-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	432,2
153			1-(4-acetamido-2-metilbenzoilo)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	388,17
154			1-(3-clorobenzoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	351,22
155			1-(3-fenilbenzoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	393,15
156			1-(2-furoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	307,33

Ejemplo 157**1-fenilacetil-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina**

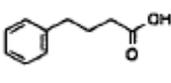
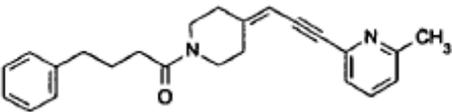
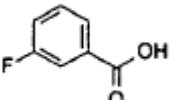
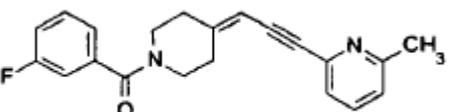
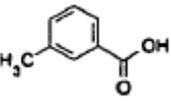
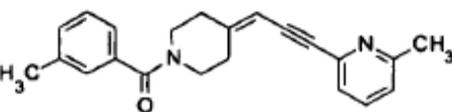
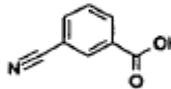
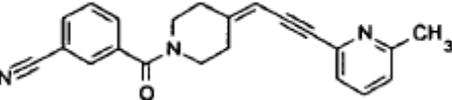
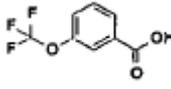
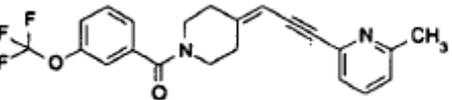
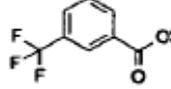
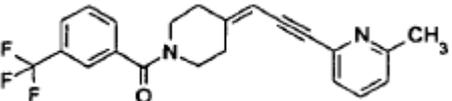
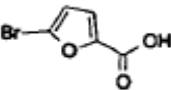
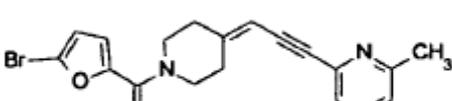
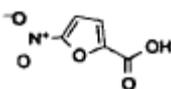
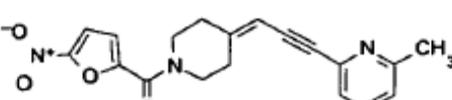
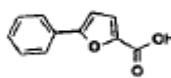
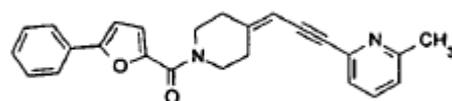
5 A una disolución de ácido fenilacético (61,5 mg, 0,452 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ se añadió PS-carbodiimida 1,25 mmol / g (480 mg, 0,6 mmol), mientras se agitaba suavemente a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, se añadió el compuesto del ejemplo 3 (64 mg, 0,301 mmol). Se mantuvo una agitación muy lenta durante la noche. La filtración, seguido por el lavado de la resina con CH₂Cl₂ y la evaporación proporcionó un producto bruto que se purificó mediante cromatografía flash (CHCl₃ - MeOH 1,4 N / NH₃ 100 : 0.2) obteniéndose el producto del título (80 g).

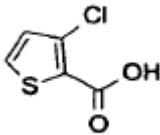
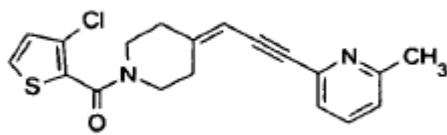
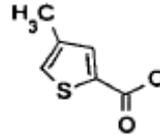
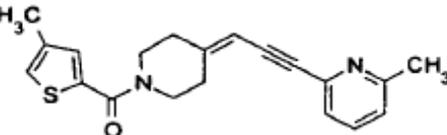
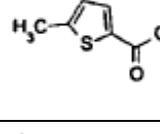
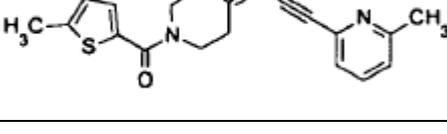
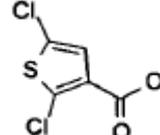
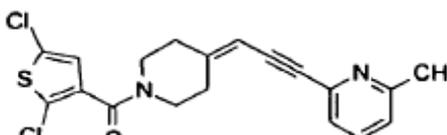
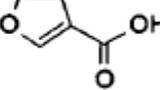
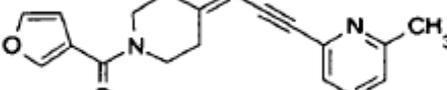
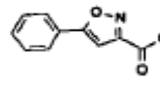
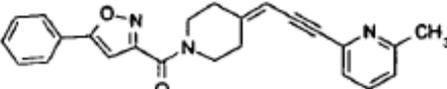
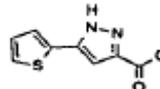
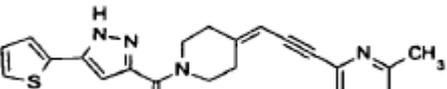
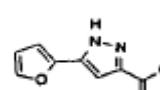
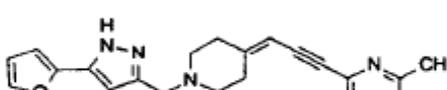
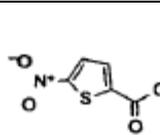
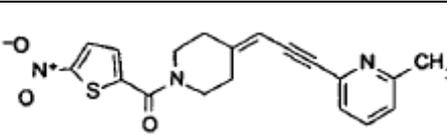
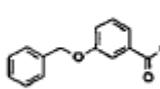
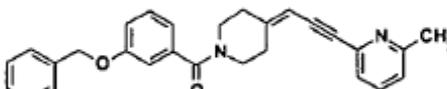
10 Ejemplos 158 a 183 (Tabla VIII)

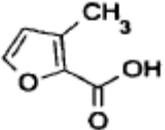
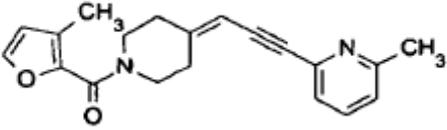
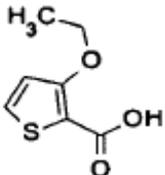
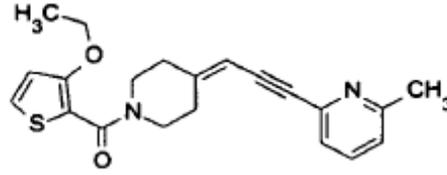
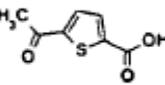
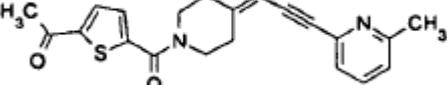
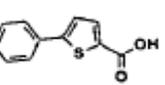
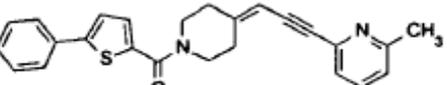
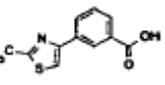
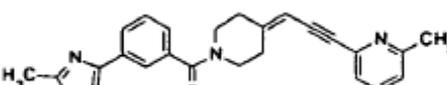
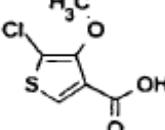
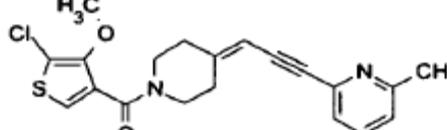
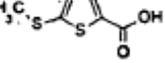
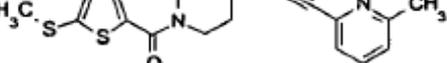
Estos compuestos se sintetizaron siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 157, pero sustituyendo el reactivo B (véase la tabla VIII a continuación; disponible comercialmente) por ácido fenilacético. La purificación se

realizó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con un gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 100 : 0 a 20 : 80 o CH₂Cl₂ - EtOAc de 100 : 0 a 20 : 80.

TABLA VIII

Ej.	Reactivo B	Estructura	Nombre del compuesto	LC-MS M/Z
158			1-(4-fenilbutiril)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	359,27
159			1-(3-fluorobenzoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	335,34
160			1-(3-metilbenzoi)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	331,42
161			1-(3-cianobenzoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	342,28
162			1-(3-trifluorometoxibenzoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	401,41
163			1-(3-trifluorometilbenzoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	385,05
164			1-(5-bromo-2-furoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	386,14
165			1-(5-nitro-2-furoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	352,19
166			1-(5-fenil-2-furoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	383,24

167			1-(3-cloro-2-tienilcarbonyl)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	357,09
168			1-(4-metil-2-tienilcarbonyl)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	33716
169			1-(5-metil-2-tienilcarbonyl)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	337,14
170			1-(2,5-dicloro-3-tienilcarbonyl)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	392,31
171			1-(3-furoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	307,24
172			1-(5-fenil-3-isoxazolilcarbonyl)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	384,71
173			1-[5-(2-tienil)-1H-pirazol-3-il-carbonyl]-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	389,06
174			1-[5-(2-furil)-1H-pirazol-3-il-carbonyl]-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	373,32
175			1-(5-nitro-2-tienilcarbonyl)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	368,25
176			1-benciloxibenzoil-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	422,04

177			1-(3-metil-2-furoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	321,06
178			1-(3-etoxi-2-tienilcarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	367,18
179			1-(5-acetil-2-tienilcarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	365,22
180			1-(5-fenil-2-tienilcarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-inilideno] piperidina	39931
181			1-[3-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-benzoil]-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	414,21
182			1-(5-cloro-4-metoxi-3-tienilcarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	387,4
183			1-(5-metiltio-2-tienilcarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	369,25

Ejemplo 1841-(3-cloro-4-metil-2-tienilcarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

- 5 A una disolución del compuesto del ejemplo 3 (64 mg, 0,301 mmol) y TEA (70 μ l) en CH_2Cl_2 (8 ml) agitada a temperatura ambiente se añadió cloruro de 3-cloro-4-metiltienilo (66,6 mg, 0,331 mmol) en 2 ml de CH_2Cl_2 . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de la dilución con agua y NaOH 1 N, la capa orgánica se separó y se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta secarse al vacío. La purificación por cromatografía flash (CHCl_3) proporcionó el compuesto del título (112 mg).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 371,86$

- 10 Mediante el mismo procedimiento se obtuvieron los compuestos siguientes utilizando los cloruros ácidos apropiados disponibles comercialmente:

Ejemplo 1851-[3-(1,3-tiazol-2-il)-benzoil]-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidinaMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 400,70$

Ejemplo 186

1-[3-(2-pirimidinil)-benzoil]-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

MS: $[M+H]^+$ = 395,51**Ejemplo 187**

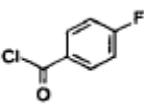
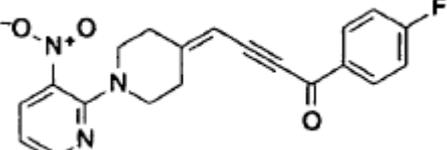
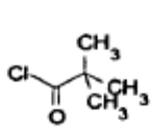
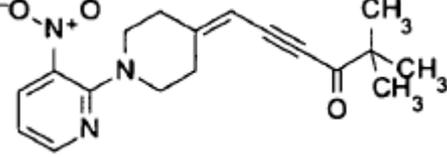
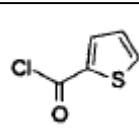
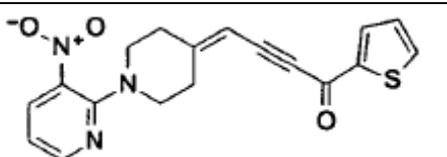
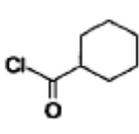
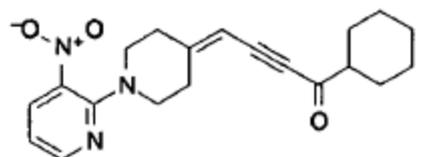
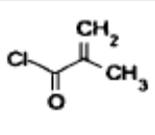
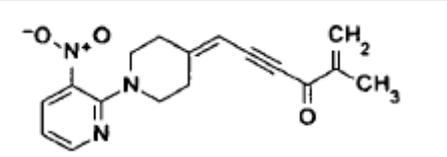
5 1-(3-nitro-2-piridil)-4-(4-oxo-pent-2-iniliden)-piperidina

A una disolución del Compuesto 1c (52 mg, 0,213 mmol), cloruro de acetilo (46 μ l, 0,647 mmol), dicloruro de *bis*(trifenilfosfina) paladio (II) (4,49 mg, 0,0064 mmol) y yoduro de cobre (I) (1,62 mg, 0,085 mmol) en THF anhidro (5 ml), se añadió trietilamina (85 μ l, 0,61 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó, en un recipiente cerrado, a 60 °C durante 5 h, se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con NaOH 0,1 N, agua, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta secarse al vacío. La purificación mediante cromatografía flash (EtOAc - éter de petróleo 25 : 75) obteniéndose 17,5 mg del producto del título.

MS: $[M+H]^+$ = 286,10**Ejemplos 188 a 192 (Tabla IX)**

Estos compuestos se sintetizaron siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 187, pero sustituyendo el reactivo B (véase la tabla IX a continuación; disponible comercialmente) por cloruro de acetilo. La purificación se realizó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con un gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 100:0 a 20:80 o CH₂Cl₂ - EtOAc de 100:0 a 20:80.

TABLA IX

	Reactivo B	Estructura	Nombre del compuesto	LC-MS M/Z
188			1-(3-nitro-2-piridil)-4-[4-(4-fluorofenil)-4-oxo-but-2-iniliden]-piperidina	366,15
189			1-(3-nitro-2-piridil)-4-(5,5-dimetil-4-oxo-hex-2-iniliden)-piperidina	328,24
190			1-(3-nitro-2-piridil)-4-[4-(2-tienil)-4-oxo-but-2-iniliden]-piperidina	354,19
191			1-(3-nitro-2-piridil)-4-(4-ciclohexil-4-oxo-but-2-iniliden)-piperidina	354,26
192			1-(3-nitro-2-piridil)-4-(5-metil-4-oxo-hex-5-en-2-iniliden)-piperidina	312,23

Ejemplo 1931-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-prop-2-iniliden]-piperidina

5 Una mezcla del Compuesto 1c (50 g, 0,206 mmol), 4-bromo-2,6-difluoroanisol (45,9 g, 0,206 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (7,23 mg, 0,012 mmol), CuI (3,92 mg, 0,206 mmol) en trietilamina anhidra y desgasificada (3 ml) se calentó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h en un recipiente cerrado herméticamente. La mezcla de la reacción se enfrió, se filtró en Celite, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con saladar, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta secarse al vacío para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc - éter de petróleo 10:90) proporcionando el producto del título (22 mg).

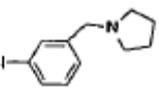
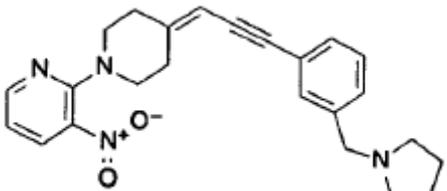
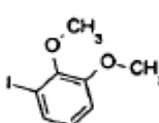
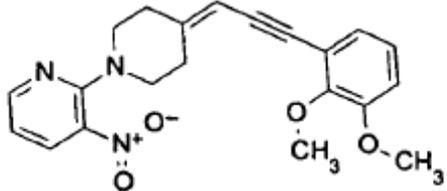
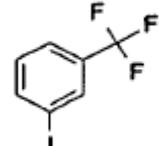
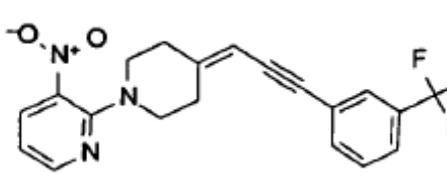
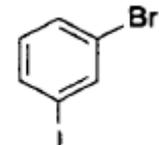
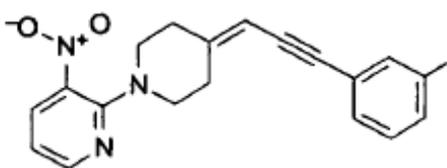
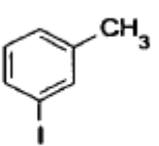
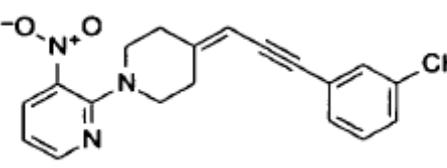
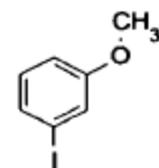
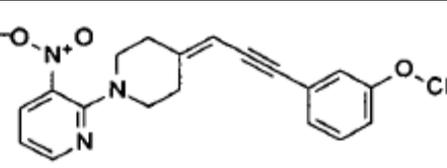
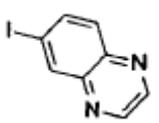
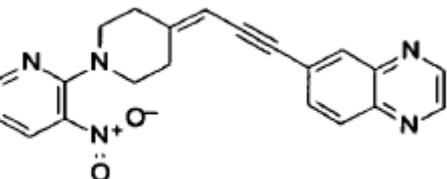
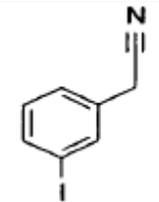
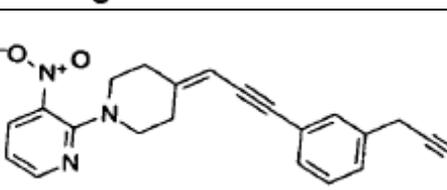
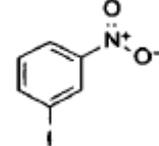
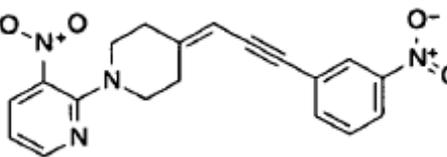
10 MS: [M+H]⁺ = 386,52

Ejemplos 194 a 209 (Tabla X)

15 Estos compuestos se sintetizaron siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 193, pero sustituyendo el reactivo B (véase la tabla IX a continuación; disponible comercialmente) por 4-bromo-2,6-difluoroanisol. La purificación se realizó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con un gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 100:0 a 20:80.

TABLA X

Ej.	Reactivo B	Estructura	Nombre del compuesto	LC-MS M/Z
194			1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(4-ciano-3-fluorofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina	363,3
195			1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-prop-2-iniliden]-piperidina	368,4
196			1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3,5-difluorofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina	356,3
197			1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(4-cianofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina	345,4
198			1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(4-(3,3-dimetil-2-oxo-1-azetidino)fenil)-prop-2-inilideno]-piperidina	417,5

199			1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-[4-(1-pirrolidinilmetil)-prop-2-inilideno]-piperidina	403,5
200			1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(2,3-dimetoxifenil)-prop-2-iniliden]-piperidina	380,4
201			1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3-trifluorometilfenil)-prop-2-iniliden]-piperidina	388,3
202			1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3-bromofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina	399,3
203			1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3-metilfenil)-prop-2-iniliden]-piperidina	334,4
204			1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3-metoxifenil)-prop-2-iniliden]-piperidina	350,4
205			1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(6-quinoxalinilo)-prop-2-iniliden]-piperidina	372,4
206			1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3-cianometilfenil)-prop-2-iniliden]-piperidina	359,4
207			1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3-nitrofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina	365,4

208			1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3-cianofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina	345,4
209			1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3-clorofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina	354,8

Ejemplo 210**1-(t-butoxicarbonil)-4-(hept-2-iniliden)-piperidina**

5 Una mezcla de paladio tetraakis(trifenilfosfina) (21 mg, 0,018 mmol), butilamina (2,5 ml) y el Compuesto 44a (200 mg, 0,724 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadió yoduro de cobre (10,3 mg, 0,05 mmol), seguido por hex-1-ino (41,6 µl, 0,362 mmol). La disolución se calentó durante 3 a 5 horas a 70 °C hasta que el color cambió a azul intenso. La reacción se extinguió con cloruro de amonio, se extrajo con éter dietílico, se lavó con salar, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró hasta secarse y se purificó mediante HPLC-MS obteniéndose el producto del título (78 mg).

10 MS: $[M+H]^+ = 278,4$

Ejemplos 211 a 219

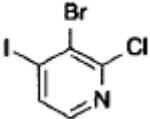
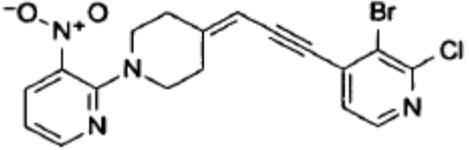
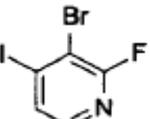
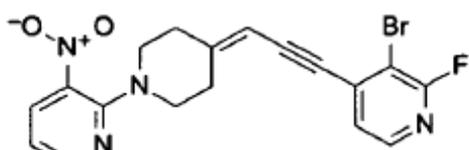
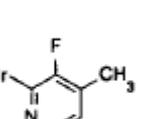
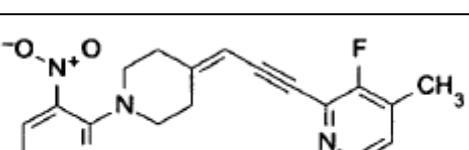
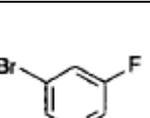
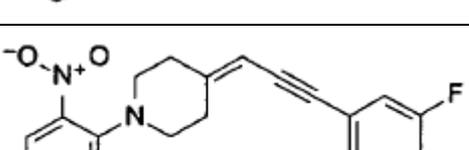
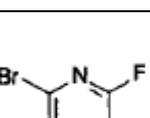
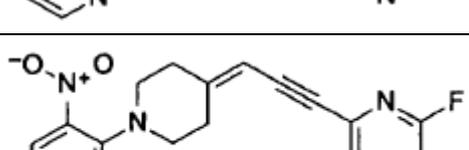
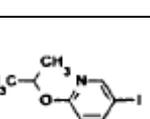
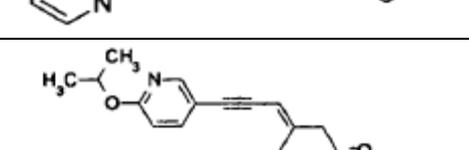
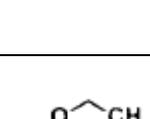
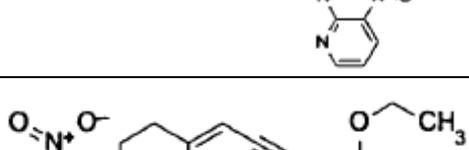
15 Estos compuestos se sintetizaron siguiendo el procedimiento descrito a continuación (método A o método B, Tabla XI), utilizando las materias primas disponibles comercialmente. La purificación se realizó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con un gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 100:0 a 20:80 o mediante cromatografía flash clásica (mezclas de éter de petróleo - de acetato de etilo).

20 Método A: una mezcla del Compuestos 1c (36 mg, 0,148 mmol), reactivo B (0,296 mmol), dicloruro *bis*(trifenilfosfina) paladio (II) (3,60 mg, 0,0051 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (155 mg, 0,593 mmol) se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 80 °C y la mezcla fundida se agitó a 80 °C durante 1,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se aclaró con EtOAc. La disolución de EtOAc se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta secarse al vacío. La purificación por cromatografía flash (EtOAc - ETP 15:85) proporcionó los productos del título.

25 Método B: una disolución del Compuesto 1c (23 mg, 0,946 mmol), reactivo B (0,253 mmol), tetraakis(trifenilfosfina) paladio (0) (8 mg, 0,0069 mmol) y yoduro de cobre (I) (2 mg, 0,0105 mmol) en trietilamina (4 ml) en un recipiente cerrado herméticamente, se agitó a 90 °C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La disolución de EtOAc se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta secarse al vacío. La purificación por cromatografía flash (EtOAc - ETP 2:8) proporcionó los productos del título.

TABLA XI

Ej.	Reactivo B	Estructura	Nombre del compuesto	LC-MS M/Z	Método
211			1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(6-trifluorometil-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	389,10	A
212			1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(2-fluoro-6-metil-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	353,14	B

213			1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3-bromo-2-cloro-4-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	434,99	B
214			1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3-bromo-2-fluoro-4-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	418,97	B
215			1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3-fluoro-4-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	353,14	A
216			1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(5-fluoro-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	339,16	A
217			1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(6-fluoro-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	339,16	A
218			1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(6-isopropoxi-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	379,23	B
219			1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(2-etoxi-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina	365,11	B

Ejemplo 2201-(5-nitro-2-fenil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto del ejemplo 53, pero sustituyendo NMP con N,N-dimetilacetamida y sustituyendo 2-fluoropiridina con 2-bromo-5-nitropiridina. La purificación se realizó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con CHCl₃ - MeOH 1,4 N NH₃ 100 : 0,5.

¹H-NMR (CDCl₃δ): 2,42-2,54 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,75-2,90 (m, 2H), 3,83-3,95 (m, 4H), 5,70 (s, 1H), 6,60-6,70 (m, 1H), 7,12-7,20 (m, 1H), 7,28-7,38 (m, 1H), 7,60-7,70 (m, 1H), 8,20-8,30 (m, 1H), 9,08 (d, J = 4 Hz, 1H).

10 MS: [M+H]⁺ = 335,17

Ejemplo 2211-(6-metoxi-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3,5-difluorofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina1-(t-butoxicarbonil)-4-[3-(3,5-difluorofenil)-prop-2-ilideno]-piperidina (Compuesto 221a)

5 Una mezcla del compuesto 43a (0,110 g, 0,40 mmol), tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0,023 g, 0,02 mmol), yoduro de cobre (I) (0,0078 g, 0,04 mmol) y 1-etinil-3,5-difluorobenceno (49 μ l, mmol 0,4) y TEA (2,5 ml) se calentó durante 3 horas a 80 °C. A continuación, la mezcla de la reacción se enfrió, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con saladar, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta secarse al vacío para obtener un residuo (0,062 g), utilizado en la etapa siguiente sin purificación adicional.

10 ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1,50 (s, 9H), 2,27-2,37 (m, 2H), 2,52-2,60 (m, 2H), 3,45-3,55 (m, 4H), 5,56 (s, 1H), 6,74-6,82 (m, 1H), 6,91-6,98 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺ = 334,15

4-[3-(3,5-difluorofenil)-prop-2-inilideno]piperidina (Compuesto 221b)

15 A una disolución del Compuesto 221a (0,090 g, 0,27 mmol) en CHCl₃ (1 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,42 ml, 5,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 15 minutos hasta que se observó la conversión completa del reactivo mediante LC-MS. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y se alcalinizó la disolución añadiendo NaOH 2 N. La disolución se extrajo con CH₂Cl₂, la capa orgánica se lavó con saladar y se secó sobre Na₂SO₄ proporcionando el compuesto del título (0,051 g).

20 ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1,85 (s, 1H, amplio), 2,27-2,38 (m, 2H), 2,52-2,62 (m, 2H), 2,90-3,00 (m, 4H), 5,49 (s, 1H), 6,72-6,81 (m, 1H), 6,90-6,98 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺ = 234,26

1-(6-metoxi-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3,5-difluorofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina

25 Una disolución del Compuesto 221b (0,046 mg, 0,197 mmol), 2-cloro-6-metoxi-3-nitropiridina (34,6 mg, 0,18 mmol), carbonato potásico (50,3 mg, 0,36 mmol) en N,N-dimetilacetamida se calentó en un horno de microondas a 165 °C durante 3 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con saladar, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta secarse al vacío para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc - éter de petróleo 5 : 95) obteniéndose el producto del título (0,058 g).

MS: [M+H]⁺ = 386,16

Ejemplo 2221-(5-bromo-2-pirimidinil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

30 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto del ejemplo 53, pero sustituyendo NMP con N,N-dimetilacetamida y sustituyendo 2-fluoropiridina con 5-bromo-2-yodopiridina y haciendo reaccionar la mezcla a temperatura ambiente. La purificación se realizó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con CHCl₃ - MeOH 1,4 N NH₃ 100 : 0,5. Sólido blanco. Rendimiento: 64,1%.

35 ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2,35 - 2,45 (m, 2H), 2,59 (s, 3H); 2,63 - 2,75 (m, 2H), 3,83 - 3,95 (m, 4H), 5,65 (s, 1H), 7,04 - 7,14 (m, 1H), 7,22 - 7,30 (m, 1H); 7,50 - 7,60 (m, 1H); 8,32 (s, 2H).

MS: [M+H]⁺ = 370,10

Ejemplo 2231-(3-metil-5-nitro-2-piridil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

40 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto del ejemplo 53, pero sustituyendo N,N-dimetilacetamida por NMP y sustituyendo 2-bromo-3-metil-5-nitropiridina por 2-fluoropiridina. La purificación se realizó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con CHCl₃ - MeOH 1,4 N NH₃ 100 : 0,25. Sólido amarillo. Rendimiento: 97,3%.

45 ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2,39 (s, 3H), 2,46-2,56 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,74-2,85 (m, 2H), 3,51-3,61 (m, 4H), 5,66 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,98 (s, 1H).

MS: [M+H]⁺ = 349,23

Ejemplo 2241-(5-ciano-3-metil-2-piridil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto del ejemplo 53, pero sustituyendo N,N-dimetilacetamida por NMP y sustituyendo 5-ciano-2-fluoro-3-metilpiridina por 2-fluoropiridina. La purificación se realizó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con EtOAc - éter de petróleo 2:8. Sólido amarillento. Rendimiento: 81,3%.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2,33 (s, 3H), 2,45-2,56 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,77-2,88 (m, 2H), 3,40-3,51 (m, 4H), 5,65 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,58-7,75 (m, 1H), 8,40 (s, 1H).

MS: [M+H]⁺ = 329,22

10 **Ejemplo 225**1-(6-ciano-3-piridil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

Una mezcla del compuesto del ejemplo 3 (0,102 g, 0,48 mmol), 5-bromo-2-cianopiridina (0,073 g, 0,40 mmol), carbonato de cesio (0,658 g, 2 mmol), cloruro de 1,3-bis (2,6-diisopropilfenil) imidazolío (8,8 mg, 0,05 mmol), acetato de paladio (II) (0,0046 mg, 0,05 mmol) en THF anhidro y desgasificado (3 ml) se calentó en un horno de microondas a 110 ° C durante 15 minutos en un recipiente cerrado herméticamente. La mezcla de la reacción se enfrió, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con saladar, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta secarse al vacío para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc - éter de petróleo 1:1) proporcionando el producto del título (0,013 g).

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2,45-2,54 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,72-2,90 (m, 2H), 3,48-3,60 (m, 4H), 5,68 (s, 1H), 7,05-7,20 (m, 2H), 7,22-7,35 (m, 1H), 7,50-7,70 (m, 2H), 8,35 (s, 1H).

MS: [M+H]⁺ = 315,17

Ejemplo 2261-(4-metil-3-piridil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

Una mezcla del compuesto del ejemplo 3 (0,102 g, 0,48 mmol), 3-bromo-4-metilpiridina (0,046 g, 0,40 mmol), carbonato de cesio (0,658 g, 2 mmol), 2-(diciclohexilfosfino) bifenilo (8,8 mg, 0,024 mmol), acetato de paladio (II) (0,0027 mg, 0,012 mmol) en tolueno anhidro y desgasificado (3 ml) se calentó en un horno de microondas a 150 ° C durante 15 minutos en un recipiente cerrado herméticamente. La mezcla de la reacción se enfrió, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con saladar, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta secarse al vacío para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía flash (CHCl₃ - MeOH 1,4 N NH₃ 100 : 0,25) obteniéndose el producto del título (0,008 g).

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2,38 (s, 3H), 2,47 - 2,54 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,77 - 2,87 (m, 2H), 3,04 - 3,12 (m, 4H), 5,63 (s, 1H), 7,05 - 7,12 (m, 1H), 7,13 - 7,20 (m, 1H), 7,25 - 7,30 (m, 1H); 7,50 - 7,60 (m, 1H); 8,20 - 8,30 (m, 2H).

MS: [M+H]⁺ = 304,19

Ejemplo 22735 1-(4-isoquinolilo)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

Una mezcla del compuesto del ejemplo 3 (0,076 g, 0,36 mmol), 4-bromoisoquinolina (0,064 g, 0,30 mmol), carbonato de cesio (0,494 g, 1,5 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino) -1,1'-binaftaleno (0,011 g, 0,024 mmol), acetato de paladio (II) (0,0027 mg, 0,012 mmol) en tolueno anhidro y desgasificado (3 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. La mezcla de la reacción se enfrió, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con saladar, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta secarse al vacío para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía flash (CHCl₃ - MeOH 1,4 N NH₃ 100 : 0,25) obteniéndose el producto del título (0,061 g).

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2,59 (s, 3H), 2,62 - 2,73 (m, 2H), 2,91 - 3,02 (m, 2H), 3,23 - 3,36 (m, 4H), 5,70 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,75 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,89 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 8,15 (s, 1H); 8,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 9,04 (s, 1H).

MS: [M+H]⁺ = 340,21

Ejemplo 2281-(4-metil-5-oxo-ciclopentenilo)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

Una mezcla del compuesto del ejemplo 3 (500 mg, 2,36 mmol), 3-metil-1,2-ciclopentanodiona (350 mg, 3,11 mmol), ácido acético (0,18 ml, 3,11 mmol) en etanol (10 ml) se mantuvo a reflujo durante 8 h. La mezcla de la reacción se evaporó, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con saladar, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta secarse al vacío para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con éter de petróleo - EtOAc 85 : 15, obteniéndose el producto del título como un sólido marrón.

MS: [M+H]⁺ = 307,61

Ejemplo 2291-(3-nitro-2-tienil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

Una mezcla bien homogénea del compuesto 3 (0,86 mmol), 2-cloro-3-nitrotiemo (0,95 mmol) y trietilamina (249 µl, 1,74 mmol) en N, N-dimetilacetamida (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación, la mezcla de la reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con saladar, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta secarse al vacío para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con éter de petróleo - EtOAc 1:1 proporcionando el producto del título como un sólido amarillo.

MS: [M+H]⁺ = 340,45

Ejemplo 2301-(5-nitro-2-furilo)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

Una suspensión del compuesto del Ejemplo 3 (100 mg, 0,47 mmol), 2-bromo-5-nitrofurano (98 mg, 0,51 mmol) y carbonato potásico (72 mg, 0,52 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación, la mezcla de la reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con saladar, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta secarse al vacío para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía flash eluyendo con éter de petróleo - EtOAc 6 : 4) obteniéndose el producto del título (94 g) como un sólido amarillo.

MS: [M+H]⁺ = 324,33

Ejemplo 2311-(5-fenilcarbamoil-2-furilo)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

Una mezcla bien homogénea del compuesto del ejemplo 3 (100 mg, 0,47 mmol) y N-fenil-5-bromofuran-2-carboxamida (125 mg, 0,47 mmol) se agitó a 120 °C durante 8 h. La mezcla de la reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con saladar, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta secarse al vacío para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía flash eluyendo con éter de petróleo - EtOAc 7 : 3) obteniéndose el producto del título (36 g) como un sólido marrón.

MS: [M+H]⁺ = 398,51

Ejemplo 2321-(2-metil-4-nitro-1H-5-imidazolil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

Una mezcla bien homogénea del compuesto del ejemplo 3 (100 mg, 0,47 mmol) y 5-bromo-2-metil-4-nitro-1H-imidazol (0,47 mg, 0,47 mmol) bicarbonato potásico se agitó a 120 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con saladar, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta secarse al vacío para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con éter de petróleo - EtOAc 7 : 3, obteniéndose el producto del título como un sólido marrón.

MS: [M+H]⁺ = 338,40

45

Ejemplo 2331-(t-butoxicarbonil)-(3E)-3-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-inilideno]-pirrolidina1-(t-butoxicarbonil)-(3E)-3-(3-trimetilsilil-prop-2-inilideno)-pirrolidina (Compuesto 233a)

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto 1b, pero utilizando N-boc-3-pirrolidinona en lugar del 1-(3-nitro-2-piridil)-4-oxo-piperidina. El producto bruto se purificó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo éter de petróleo - EtOAc 85 : 15, obteniéndose el producto del título como un aceite incoloro.

MS: $[M+H]^+ = 280,52$ 1-(t-butoxicarbonil)-(3E)-3-(prop-2-inilideno)-pirrolidina (Compuesto 233b)

10 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto 1c utilizando el compuesto 233a en lugar del compuesto 1b. El producto bruto se purificó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo éter de petróleo - EtOAc 95 : 5, obteniéndose el producto del título como un aceite incoloro.

MS: $[M+H]^+ = 208,74$

15 1-(t-butoxicarbonil)-(3E)-3-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-inilideno]-pirrolidina

El compuesto del título se obtuvo tal como se ha descrito para el compuesto del ejemplo 1, pero utilizando en la última etapa el Compuesto 233b en vez del Compuesto 1c. El producto bruto se purificó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo éter de petróleo - EtOAc 7 : 3, obteniéndose el producto del título como un aceite marronoso.

20 MS: $[M+H]^+ = 299,40$

Ejemplo 2341-(3-nitro-2-piridil)-4-(4-fenil-but-3-in-2-iliden)-piperidina1-(t-butoxicarbonil)-4-(2-hidroxi-4-fenil-but-3-in-2-il)-piperidina (Compuesto 234a)

25 En una disolución de 1-(t-butoxicarbonil)-4-acetilpiperidina (0,67 g, 2,95 mmol), preparada tal como se describe en el documento WO 2004/041777, en THF (20 ml) enfriada a -10 °C se añadió gota a gota una disolución 1 M de bromuro feniletinilmagnesio en THF (4,5 ml, 4,5 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Posteriormente, se extinguió con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con saladar, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta secarse al vacío para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con éter de petróleo - EtOAc 7:3 proporcionando el producto del título como un aceite amarillo claro.

30 MS: $[M+H]^+ = 330,54$

1-(t-butoxicarbonil)-4-(4-fenil-but-3-in-2-iliden)-piperidina (Compuesto 234b)1-(t-butoxicarbonil)-4-(4-fenil-but-3-in-1-en-2-il)-piperidina (Compuesto 234c)

35 Una mezcla bien homogénea del Compuesto 235a (0,3 g, 0,911 mmol) y el reactivo de Burgess (metil N-(trietilammoniumsulfonil)carbamato) (0,35 g, 1,49 mmol) se calentó a 60 °C durante 2 h. A continuación, la mezcla de la reacción se enfrió, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con saladar, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta secarse al vacío para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con éter de petróleo - EtOAc 95:5 proporcionando los productos del título como una mezcla aceitosa.

40 MS: $[M+H]^+ = 312,54$

4-(4-fenil-but-3-in-2-iliden)-piperidina (Compuesto 234d)4-(4-fenil-but-3-in-1-en-2-il)-piperidina (Compuesto 234e)

45 Los compuestos del título se prepararon siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto del ejemplo 3, pero utilizando la mezcla de los Compuestos 234b y 234c en lugar del compuesto del ejemplo 2. Tras el procedimiento de trabajo habitual, el producto bruto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

MS: $[M+H]^+ = 212,32$

1-(3-nitro-2-piridil)-4-(4-fenil-but-3-in-2-iliden)-piperidina

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto del Ejemplo 229, pero utilizando la mezcla de los Compuestos 234d y 234e en lugar del compuesto 3 y 2-cloro-3-nitropiridina en lugar de 2-cloro-3-nitrotiofeno. El producto bruto se purificó mediante cromatografía RP LC-MS preparativa, utilizando una columna MS-C18 XTerra de 30x50 mm eluyendo con un gradiente de amortiguador de bicarbonato de amonio 20 mM pH 8 - acetonitrilo obteniéndose el producto del título y 1-(3-nitro-2-piridil)-4-(4-fenil-but-3-in-1-en-2-il)-piperidina.

MS: $[M+H]^+$ = 333,35

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\delta$): 1,97 (s, 3H), 2,57-2,60 (m, 2H), 2,83-2,86 (m, 2H), 3,50-3,56 (m, 4H), 6,73-6,76 (m, 1H), 7,28-7,35 (m, 3H), 7,44-7,46 (m, 2H), 8,13-8,17 (m, 1H), 8,36-8,37 (m, 1H)

Ejemplo 2351-(3-nitro-2-piridil)-4-[(2E)-3-fenil-prop-2-enilideno]-piperidina1-(t-butoxicarbonil)-4-[(2E)-3-fenil-prop-2-enilideno]-piperidina (Compuesto 235a)

Se añadió litio bis(trimetilsilil)amida (1M sol. en THF, 2,63 ml, 2,63 mmol) a -60°C en atmósfera de nitrógeno a una disolución de dietilcinamilfosfonato (0,629 ml, 2,64 mmol). Tras 15 min. en agitación a la misma temperatura, se añadió N-Boc-4-piperidona (500 mg, 2,51 mmol) disuelta en THF (5 ml). Se continuó agitando y enfriando durante 30 minutos y, después de 2 h, se extinguió la mezcla de reacción con agua y con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron hasta secarse proporcionando el producto del título (752 mg), que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

MS: $[M+H]^+$ = 300,25

4-[(2E)-3-fenilprop-2-eniliden]-piperidina (Compuesto 235b)

A una disolución del Compuesto 235a (752 g, 2,51 mmol) en CHCl_3 (15 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,967 ml, 12,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 24 h, hasta que se observó la conversión completa del reactivo mediante LC-MS. Se añadió agua seguido por NaOH ac. (2 N) para obtener un pH alcalino. La separación de la capa orgánica y la extracción de la capa acuosa con CH_2Cl_2 , lavando con saladar y secando sobre Na_2SO_4 las capas orgánicas combinadas proporcionaron el compuesto del título. El producto bruto se purificó mediante cromatografía flash (CHCl_3 - amoniac metanólico 1,6 M 100:5) obteniéndose el producto del título (359 mg).

MS: $[M+H]^+$ = 200,22

1-(3-nitro-2-piridil)-4-[(2E)-3-fenilprop-2-enilideno]-piperidina

Una mezcla bien homogénea del compuesto 235b (175 mg, 0,878 mmol), 2-cloro-3-nitropiridina (153 mg, 0,966 mmol) y trietilamina (0,139 ml, 0,97 mmol) se agitó a 25°C durante 24 h. El producto bruto de la reacción se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc - éter de petróleo 8:2) proporcionando el producto del título (270 mg).

MS: $[M+H]^+$ = 322,20

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\delta$): 2,45-2,50 (m, 2H), 2,65-2,70 (m, 2H), 3,50-3,60 (m, 4H), 6,14 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,70-6,80 (m, 1H), 6,95-7,15 (m, 1H) 7,20-7,45 (m, 5H), 8,16 (d, 1H), 8,37 (d, 1H).

Ejemplo 2361-(3-nitro-imidazo[1,2-a]piridina-2-il)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-eniliden]-piperidina

Una mezcla bien homogénea del compuesto del ejemplo 3 (150 mg, 0,71 mmol), 2-cloro-3-nitroimidazo[1,2-a]piridina (154 mg, 0,778 mmol) y trietilamina (0,152 ml, 1,06 mmol) se agitó a 25°C durante 24 h. El producto bruto de la reacción se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc - éter de petróleo 1:1) proporcionando el producto del título (146 mg).

MS: $[M+H]^+$ = 374,22

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\delta$): 2,50-2,70 (m, 5H), 2,85-2,90 (m, 2H), 2,78-2,87 (m, 1H), 3,75-3,85 (m, 4H), 5,68 (s, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,45-7,65 (m, 3H), 9,50 (d, 2H).

45

Ejemplo 2371-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3-trifluorometoxifenil)-prop-2-iniliden]-piperidina

Una mezcla del Compuesto 1c (60 g, 0,25 mmol), 3-trifluorometoxyodobenceno (41,6 µl, 0,26 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (8,65 mg, 0,01 mmol), CuI (4,69 mg, 0,1 mmol) en trietilamina anhidra y desgasificada (3 ml) se calentó a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h en un recipiente cerrado herméticamente. La mezcla de la reacción se enfrió, se filtró en Celite, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con saladar, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta secarse al vacío para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc - éter de petróleo 5 : 95) obteniéndose el producto del título (57 mg).

10 MS: [M+H]⁺ = 404,35

¹H-NMR (CDCl₃δ): 2,50-2,53 (m, 2H), 2,75-2,78 (m, 2H), 3,53-3,58 (m, 4H), 5,64 (s, 1H), 6,78-6,81 (m, 1H), 7,17-7,19 (m, 1H), 7,28-7,30 (m, 1H) 7,34-7,37 (m, 2H), 8,17-8,19 (m, 1H), 8,37-8,38 (m, 1H).

Ejemplo 2381-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)-prop-2-iniliden]-piperidina

15 1-(3-nitro-2-piridil)-4-(3-bromo-prop-2-iniliden)-piperidina (Compuesto 238a)

Una mezcla del Compuestos 1c (200 mg, 0,82 mmol), CBr₄ (0,54 mg, 1,65 mmol), hidróxido potásico (0,138 mg, 2,46 mmol), éter corona 18-C-6 (21,8 mg, 0,823 mmol) y 10 ml de benceno se agitó a 65 °C durante 11 h. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta secarse al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con un gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 98:2 a 80:20, obteniéndose el producto del título (111 mg) como una mezcla con el material inicial (77:23 Compuesto 238a : Compuesto 1c) y se utilizó tal como estaba la siguiente etapa de la reacción.

1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)-prop-2-iniliden]-piperidina

25 Una mezcla del Compuesto 238a (111 mg, 0,345 mmol), sulfato de cobre (11 mg, 0,69 mmol), 1,10-fenantrolina (24,9 mg, 0,138 mmol), K₂CO₃ (95,4 mg, 0,69 mmol), 2-pirrolidona (39,7 µl, 0,518 mmol) y 5 ml de tolueno se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta secarse al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con un gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 98:2 a 0:10, obteniéndose el producto del título (2 mg).

30 MS: [M+H]⁺ = 327,15

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2,10-2,20 (m, 2H), 2,41-2,53 (m, 4H), 2,65-2,70 (m, 2H), 3,40 -3,52 (m, 4H), 3,72-3,76 (m, 2H), 5,60 (s, 1H), 6,75-6,78 (m, 1H), 8,14-8,17 (m, 1H), 8,35 (s, 1H)

Ejemplo 2391-(5-trifluorometil-3-piridil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

35 Se llenó un frasco con una mezcla del compuesto del ejemplo 3 (84,9 mg, 0,4 mmol), 3-bromo-5-(trifluorometil)-piridina (93 mg, 0,4 mmol), DIPEA (140 µl, 0,8 mmol), 1 ml de N-metilpirrolidona anhidra y se cerró herméticamente. El frasco se calentó en un horno de microondas a 160 °C (200 W) durante 2 h. La mezcla de la reacción se enfrió a continuación a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta secarse al vacío. El residuo aceitoso negro bruto se purificó mediante cromatografía RP LC-MS preparativa, utilizando una columna MS-C18 XTerra de 30x50 mm eluyendo con un gradiente de amortiguador de bicarbonato de amonio 20 mM pH 8 - acetonitrilo obteniéndose 1,8 mg del compuesto del título.

40 MS: [M+H]⁺ = 358,4

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2,42-2,53 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,79-2,82 (m, 2H), 3,43-3,47 (m, 4H), 5,67 (s, 1H), 7,10 (d, 1H, J = 8,0), 7,27 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,35 (s, 1H), 7,56 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 8,33 (s, 1H), 8,50 (s, 1H).

Ejemplo 2401-(3-ciano-5-fenil-2-piridil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

45 Siguiendo el procedimiento citado anteriormente para los compuestos del ejemplo 239, pero sustituyendo la 5-(trifluorometil)-piridina por 2-cloro-5-fenilnicotinonitrilo se sintetizó el producto del título. Tras el procedimiento de trabajo de la reacción, el residuo se purificó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con un gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 9:1 a 4:6, obteniéndose el producto del título (10 %).

MS: $[M+H]^+ = 391,35$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2,52-2,57 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,75-2,80 (m, 2H), 3,85-3,95 (m, 4H), 5,68 (s, 1H), 7,08-7,15 (m, 1H), 7,25-7,70 (m, 7H), 8,00 (s, 1H), 8,61 (s, 1H).

MS: $[M+H]^+ = 391,35$

5 **Ejemplo 241**

1-(2-propoxi-3-piridil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

En un matraz flameado purgado con nitrógeno, a una mezcla de CuI (19,4 mg, 0,1 mmol), K_3PO_4 (425 mg, 2 mmol), etilenglicol (112 μl), 3-yodo-2-propoxipiridina (263 mg, 1 mmol) en 1 ml de n-butanol se añadieron 255 mg del compuesto del ejemplo 3 disuelto en 1 ml de n-butanol. La suspensión se calentó a 100 °C durante 5 h. La mezcla de la reacción se enfrió a continuación a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO_3 acuoso y agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta secarse al vacío. Tras el procedimiento de trabajo, el residuo se purificó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con éter de petróleo - EtOAc 8:2, obteniéndose el producto del título (32 mg, 10%).

MS: $[M+H]^+ = 348,43$

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1,10 (t, J = 8,0 Hz, 3H); 1,85 - 1,92 (m, 2H); 2,53 - 2,56 (m, 2H); 2,58 (s, 3H); 2,83 - 2,85 (m, 2H); 3,14 - 3,19 (m, 4H); 4,35 (t, J = 8,0 Hz, 2H); 5,60 (s, 1H); 6,82 - 6,85 (m, 1H); 7,08 - 7,10 (m, 2H); 7,26 - 7,28 (m, 1H); 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

Ejemplo 242

1-(pirido[2,3-b]pirazin-7-il)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

20 Siguiendo el procedimiento indicado para el compuesto del ejemplo 227 y utilizando 7-bromopirrido[2,3-b]pirazina en lugar de 4-bromoisquinolina, se preparó el compuesto del título. La purificación se realizó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con CHCl_3 - MeOH 1,4 N NH_3 100 : 0,25. Rendimiento: 16%.

MS: $[M+H]^+ = 342,41$

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2,50-2,70 (m, 5H); 2,85-2,88 (m, 2H), 3,60-3,64 (m, 4H), 5,70 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54-7,58 (m, 2H), 8,80 (m, 2H), 9,95 (d, J = 4,0 Hz, 1H).

Ejemplo 243

1-(3-ciano-2-tienil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

30 Siguiendo el procedimiento indicado para el compuesto del ejemplo 227 y utilizando 2-bromo-3-cianotiofeno en lugar de 4-bromoisquinolina, se preparó el compuesto del título. La purificación se realizó mediante cromatografía RP LC-MS, utilizando una columna MS-C18 XTerra de 30x50 mm eluyendo con un gradiente de amortiguador de bicarbonato de amonio 20 mM pH 8 - acetonitrilo obteniéndose el producto del título. Rendimiento: 22%.

MS: $[M+H]^+ = 320,36$

35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2,53-2,58 (m, 5H); 2,83-2,85 (m, 2H), 3,58-3,60 (m, 4H), 5,66 (s, 1H), 6,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,0 Hz 1H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz 1H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz 1H).

Ejemplo 244

1-(6-etoxi-3-piridil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

40 Siguiendo el procedimiento indicado para el compuesto del ejemplo 227 y utilizando 5-bromo-2-etoxipiridina en lugar de 4-bromoisquinolina y tol-BINAP (2,2'-bis(di-p-tolilfosfino)-1,1'-binaftilo) en lugar de BINAP se preparó el compuesto del título. Tras el procedimiento de trabajo, el residuo se purificó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con éter de petróleo - EtOAc de 8:2, obteniéndose el producto del título como un aceite amarillo. Rendimiento: 10%.

MS: $[M+H]^+ = 334,19$

45 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1,40 (t, J = 8,0 Hz, 3H); 2,45 - 2,56 (m, 2H); 2,59 (s, 3H); 2,75 - 2,87 (m, 2H); 3,10 - 3,30 (m, 4H); 4,32 (q, J = 8,0 Hz, 2H); 5,61 (s, 1H); 6,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,30 - 7,40 (m, 1H); 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,83 (s, 1H).

Ejemplo 245

1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(2,6-difluorofenil)-prop-2-inilideno]-piperidina

1-t-(butoxicarbonil)-9-(prop-2-inilo)-piperidina (Compuesto 245a)

5 Método A: el compuesto del título se sintetizó siguiendo la metodología descrita en la patente US n.º 6.265.434 (Caldwell *et al.*, 24 de julio de 2001).

Método B: el compuesto del título se sintetizó siguiendo la metodología descrita para el Compuesto 1c, pero utilizando 1-(t-butoxicarbonil)-4-(3-trimetilsililprop-2-inilo)-piperidina (Tatsunori S. *et al.*, *Heterocycles* 54(2), 747-755, 2001) en vez del Compuesto 1b. Los procedimientos habituales de trabajo seguido por cromatografía en columna flash (EtOAc - éter de petróleo 0.5 : 9,5), proporcionaron el producto del título como un aceite incoloro.

10 Método C: en una disolución de trimetilsilildiazometano (1,65 ml, 3,3 mmol) en THF (5 ml) enfriada a -78 °C se añadió gota a gota BuLi (2,5 N en n-hexano, 1,14 ml, 2,86 mmol). A continuación, se añadió gota a gota 1-Boc-4-oxoetilpiperidina (0,5 g, 2,2 mmol) disuelta en THF (25 ml) y se continuó agitando a la misma temperatura durante 1 h. Tras haber permitido que la reacción alcanzase espontáneamente la temperatura ambiente, se extinguió con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salar, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron hasta secarse al vacío para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía flash (EtOAc - éter de petróleo 1,5 : 8,5) obteniéndose el producto del título (0,19 g).

¹H-NMR (CDCl₃δ): 1,17-1,33 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,60-1,71 (m, 1H), 1,73-1,82 (m, 2H), 2,12-2,14 (dd, 1H), 2,18-2,21 (dd, 2H), 2,69-2,74 (m, 2H), 4,12-4,20 (m 2H)

20 MS: [M+H]⁺ = 224,4

1-(t-butoxicarbonil)-4-[3-(3,5-difluorofenil)-prop-2-inilo]-piperidina (Compuesto 245b)

25 El compuesto del título se obtuvo tal como se ha descrito para el compuesto del ejemplo 1, pero utilizando en la última etapa el Compuesto 245a en vez del Compuesto 1c y 3,5-difluoroyodobenceno en lugar de 2-bromo-6-metilpiridina. El producto bruto se purificó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo éter de petróleo - EtOAc 85 : 15, obteniéndose el producto del título como un aceite incoloro.

MS: [M+H]⁺ = 336,98

4-[3-(3,5-difluorofenil)-prop-2-inilo]-piperidina (Compuesto 245c)

30 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto del ejemplo 3, utilizando el compuesto del ejemplo 245b en lugar del compuesto del ejemplo 2. Tras el procedimiento de trabajo habitual, el producto bruto se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

MS: [M+H]⁺ = 236,32

35 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito para el compuesto del ejemplo 229, pero a partir del Compuesto 245c en lugar del compuesto 3 y utilizando diisopropiletilamina (DIPEA) en lugar de trietilamina y 2-cloro-3-nitropiridina en lugar de 2-cloro-3-nitrotiofeno. Tras el procedimiento de trabajo, el residuo se purificó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con un gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 9:1 a 7:3, obteniéndose el producto del título. Aceite amarillo. Rendimiento: 55%.

MS: [M+H]⁺ = 356,34

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2,05-2,06 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 3,5-3,6 (m, 4H), 5,7 (m, 1H), 6,75-6,85 (m, 1H), 6,9-7,0 (m, 2H), 7,2-7,3 (m, 1H), 8,15-8,20 (m, 1H), 8,35-8,40 (m, 1H)

40 **Ejemplos 246 a 249 (Tabla XII)**

Estos compuestos (véase la tabla XII) se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 193, pero sustituyendo el reactivo B por 4-bromo-2,6-difluoroanisól. La purificación se realizó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con un gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 100:0 a 20:80.

TABLA XII

Ejemplo 237	Reactivo B (nota)	Nombre químico	LC-MS M/Z	¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ)
246	1-(3-yodobencil)-1H-pirazol	1-(3-nitro-2-piridil)-4-{3-[3-(1H-pirazol-1-ilmetil)-fenil]-prop-2-inilideno}-piperidina	400,45	2,45-2,55 (m, 2H), 2,7-2,8 (m, 2H), 3,45-3,55 (m, 4H), 5,3 (m, 2H), 5,6 (m, 1H), 6,25-6,35 (m, 1H), 6,75-6,85 (m, 1H), 7,15-7,25 (m, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,6 (m, 1H), 8,15-8,20 (m, 1H), 8,35-8,40 (m, 1H)
247	N-(3-yodo-2-piridil)-pivalamida; THF como codisolvente, temperatura ambiente	1-(3-nitro-2-piridil)-4-{3-[2-(2,2-dimetilpropionilamino)-3-piridil]-prop-2-inilideno}-piperidina	420,48	2,45-2,55 (m, 2H), 2,07-2,08 (m, 2H), 3,5-3,6 (m, 4H), 5,7 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,9-8,0 (m, 1H), 8,2 (m, 1H), 8,4 (m, 1H), 8,5 (m, 1H), 9,2 (s, 1H)
248	1-(3-yodobencil)-4-metilpiperazina	1-(3-nitro-2-piridil)-4-{3-[3-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-fenil]-prop-2-inilideno}-piperidina	432,54	
249	3-acetil-yodobenceno	1-(3-nitro-2-piridil)-4-{3-[3-(3-acetilfenil)-prop-2-inilideno]-piperidina	362,40	2,45-2,55 (m, 2H), 2,6 (s, 3H), 2,7-2,8 (m, 2H), 3,45-3,55 (m, 4H), 5,65 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 7,4-7,5 (m, 1H), 7,6-7,7 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 8,0 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 8,4 (m, 1H)

Ejemplo 250

5 1-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(4-fluoro-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

1-(*t*-butoxicarbonil)-4-[3-(4-fluoro-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina (Compuesto 250a)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto del Ejemplo 193, pero utilizando el Compuesto 2b en lugar del Compuesto 1c y 2-cloro-4-fluoropiridina en lugar de 4-bromo-2,6-difluoroanisol. Tras el procedimiento de trabajo habitual, la purificación se realizó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con un gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 95:5 a 60:40. Rendimiento: 38,5%.

MS: [M+H]⁺ = 317,2

4-[3-(4-fluoro-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina (Compuesto 250b)

El Compuesto 250a se convirtió en el compuesto del título utilizando el procedimiento descrito para el Compuesto 221b. El compuesto 250b se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. Rendimiento: 76%.

MS: [M+H]⁺ = 217,2

1-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(4-fluoro-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

El producto del título se preparó siguiendo el método descrito anteriormente para el compuesto del ejemplo 229, pero sustituyendo el Compuesto 3 con el Compuesto 250b, sustituyendo el 2-cloro-3-nitrotiofeno por 2-cloro-6-metil-3-nitropiridina y utilizando N-metil-pirrolidona en lugar de N,N-dimetilacetamida. La purificación mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con un gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 95:5 a 60:40 proporcionó el producto del título como un sólido amarillo. Rendimiento: 36%.

MS: [M+H]⁺ = 353,2

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2,49 (s, 3H), 2,50-2,57 (m, 2H), 2,75-2,85 (m, 2H), 3,45-3,60 (m, 4H), 5,65 (s, 1H), 6,63 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,95-7,05 (m, 1H), 7,17 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,52-8,60 (m, 1H).

Ejemplo 251

1-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3,5-difluorofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina

4-[3-(4-fluoro-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina (Compuesto 251a)

5 El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto del ejemplo 3, partiendo del Compuesto 2a en lugar del compuesto del ejemplo 2.

Un procedimiento alternativo que se puede utilizar para realizar la reacción comprende agitar a temperatura ambiente (en lugar de a 70 °C) durante 4 horas y dejar reposar durante la noche.

La mezcla de la reacción se lavó con agua y K₂CO₃ acuoso, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó hasta secarse al vacío, y se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

10 MS: [M+H]⁺ = 194,24

1-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-4-(3-trimetilsilil-prop-2-iniliden)-piperidina (Compuesto 251b)

Método A: el compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto del ejemplo 250, pero sustituyendo el Compuesto 250b por el Compuesto 251a. El residuo bruto obtenido a partir de un procedimiento de trabajo estándar se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

15 Método B: el compuesto del título se preparó a partir de 1-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-4-piperidona en lugar de 1-(3-nitro-2-piridil)-4-piperidona y siguiendo el procedimiento descrito para el Compuesto 1b El residuo bruto se utilizó como producto intermedio sin purificación adicional.

MS: [M+H]⁺ = 330,27

1-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-4-(prop-2-iniliden)-piperidina (Compuesto 251c)

20 El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para el Compuesto 1c, pero utilizando el Compuesto 251b en lugar del Compuesto 1b. La purificación mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con un gradiente de éter de petróleo - acetona de 97:3 a 9:1 proporcionó el compuesto del título. Rendimiento: 29%.

MS: [M+H]⁺ = 258,08

25 1-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3,5-difluorofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina

30 A una suspensión del Compuesto 251c (70 mg, 0,27 mmol), trihidrato de acetato sódico (74,2 mg, 0,55 mmol) y 1-bromo-3,5-difluorobenceno (33,5 µl, 0,27 mmol) en 2,05 ml de DMF se purgó con nitrógeno y se añadió tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0) (15,8 mg, 0,014 mmol) y la mezcla de reacción se puso en un horno de microondas (Biotage) a 120 °C durante 10 min. La dilución con EtOAc, lavando con H₂O y secando sobre Na₂SO₄, y a continuación la evaporación y la purificación del residuo mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) (PE- CH₂Cl₂ 6:04) proporcionó 74 mg (73,7%) del compuesto del título.

MS: [M+H]⁺ = 370,27

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2,49-2,53 (s y m, 5H), 2,72-2,78 (m, 2H), 3,51-3,59 (m, 4H), 5,61 (s, 1H), 6,64 (d, 1H, J = 8Hz), 6,75-6,82 (m, 1H), 6,94-6,98 (m, 2H), 8,11 (d, 1H, J = 8 Hz)

35 Los siguientes compuestos se prepararon del mismo modo que el compuesto del ejemplo 251, pero sustituyendo el 1-bromo-3,5-difluorobenceno, respectivamente, con los derivados presentados:

Ejemplo 252

1-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3-fluorofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina

40 Se partió de 1-bromo-3-fluorobenceno. Purificación mediante cromatografía flash automatizada (Horizon™ - Biotage) gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 97,5:2,5 a 9:1. Sólido naranja. Rendimiento: 82%.

MS: [M+H]⁺ = 352,49

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2,48-2,51 (m, 5H), 2,74-2,77 (m, 2H), 3,51-3,58 (m, 4H), 5,62 (s, 1H), 6,62 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,98-7,07 (m, 1H), 7,14 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,22 (m, 1H), 7,27-7,33 (m, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 8 Hz)

Ejemplo 2531-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

Se partió de la 2-bromopiridina. Purificación mediante cromatografía flash automatizada (Horizon™ - Biotage) gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 9:1 a 7:3. Sólido amarillo. Rendimiento: 42%.

5 MS: $[M+H]^+ = 335,34$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2,48-2,53 (s y m, 5H), 2,78-2,83 (m, 2H), 3,49-3,59 (m, 4H), 5,65 (s, 1H), 6,62 (d, 1H, J = 8Hz), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,43-7,47 (dd, 1H), 7,66-7,71 (m, 1H), 8,10 (d, 1H, J=8Hz), 8,59-8,63 (dd, 1H)

Ejemplo 2541-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(6-fluoro-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

10 Se partió de la 2-bromo-6-fluoropiridina. Purificación mediante cromatografía flash automatizada (Horizon™ - Biotage) gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 95: 5 a 9:1. Aceite amarillo. Rendimiento: 68%.

MS: $[M+H]^+ = 353,33$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2,49-2,54 (s y m, 5H), 2,77-2,82 (m, 2H), 3,51-3,59 (m, 4H), 5,64 (s, 1H), 6,64 (d, 1H, J = 8Hz), 6,86-6,91 (dd, 1H), 7,27-7,34 (dd, 1H), 7,73-7,80 (m, 1H), 8,12 (d, 1H, J=8 Hz)

Ejemplo 2551-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(6-fluoro-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

Se partió de la 5-bromo-2-fluoropiridina. Purificación mediante cromatografía flash automatizada (Horizon™ - Biotage) gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 95: 5 a 8:2. Sólido amarillo. Rendimiento: 54%.

MS: $[M+H]^+ = 353,33$

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2,49-2,53 (s y m, 5H), 2,73-2,78 (m, 2H), 3,51-3,59 (m, 4H), 5,62 (s, 1H), 6,64 (d, 1H, J = 8Hz), 6,90-6,95 (dd, 1H), 7,79-7,85 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H, J=8Hz), 8,31 (s, 1H)

Ejemplo 2561-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(2-fluoro-4-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

25 Se partió de la 4-yodo-2-fluoropiridina. Purificación mediante cromatografía flash automatizada (Horizon™ - Biotage) gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 9: 1 a 8:2. Sólido amarillo. Rendimiento: 60%.

MS: $[M+H]^+ = 353,33$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2,51-2,55 (s y m, 5H), 2,74-2,79 (m, 2H), 3,52-3,60 (m, 4H), 5,64 (s, 1H), 6,65 (d, 1H, J = 8Hz), 6,94 (s, 1H), 7,16-7,19 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H, J=8 Hz), 8,185 (d, 1H, J=4 Hz)

Ejemplo 2571-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(5-fluoro-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

30 Se partió de la 3-bromo-5-fluoropiridina. Purificación mediante cromatografía flash automatizada (Horizon™ - Biotage) gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 93: 7 a 7:3. Sólido amarillo. Rendimiento: MS: $[M+H]^+ = 353,33$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2,49-2,54 (s y m, 5H), 2,73-2,78 (m, 2H), 3,51-3,60 (m, 4H), 5,64 (s, 1H), 6,64 (d, 1H, J = 8Hz), 6,45-6,49 (m, 1H), 8,11 (d, 1H, J=8 Hz), 8,41 (s, 1H), 8,50 (s, 1H)

Ejemplo 2581-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(5-ciano-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

Se partió del 5-bromonicotinonitrilo. Purificación mediante cromatografía flash automatizada (Horizon™ - Biotage) gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 9: 1 a 7:3. Sólido amarillo. Rendimiento: 73%.

MS: $[M+H]^+ = 360,33$

40 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2,51-2,55 (s y m, 5H), 2,74-2,79 (m, 2H), 3,52-3,61 (m, 4H), 5,65 (s, 1H), 6,65 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,97 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,77 (s, 1H), 8,84 (s, 1H).

Ejemplo 2591-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(2,5-difluorofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina

Se partió del 2,5-difluoroyodobenceno. Purificación mediante cromatografía flash automatizada (Horizon™ - Biotage) éter de petróleo - EtOAc 97.5: 2,5. Sólido amarillo. Rendimiento: 63%.

5 MS: $[M+H]^+$ = 370,34

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2,49-2,53 (s y m, 5H), 2,75-2,80 (m, 2H), 3,51-3,59 (m, 4H), 5,65 (s, 1H), 6,63 (d, 1H, J = 8 Hz), 6,96-7,08 (m, 2H), 7,09-7,15 (m, 1H), 8,11 (d, 1H, J = 8 Hz).

Ejemplo 2601-(3-ciano-6-metil-2-piridil)-4-[3-(3,5-difluorofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina

10 El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto del ejemplo 53 sustituyendo el compuesto del ejemplo 3, 2-fluoropiridina y TEA, respectivamente, con el Compuesto 222b, 2-cloro-6-metilnicotinonitrilo y carbonato potásico. Purificación mediante cromatografía flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con éter de petróleo - EtOAc 95: 5. Sólido amarillo. Rendimiento: 61%.

MS: $[M+H]^+$ = 350,11

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2,40-2,55 (m, 5H); 2,70-2,80 (m, 2H), 3,75-3,88 (m, 4H), 5,60 (s, 1H), 6,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,70-6,88 (m, 1H), 6,90-7,00 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

Ejemplo 2611-(3-ciano-6-metil-2-piridil)-4-[3-(3-fluorofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina1-(3-ciano-6-metil-2-piridil)-4-(3-trimetilsilil-prop-2-iniliden)-piperidina (Compuesto 261a)

20 El compuesto del título se preparó sometiendo a reflujo una disolución de DIPEA y el Compuesto 251a en MeCN durante 20 horas con 2-cloro-6-metilnicotinonitrilo. Tras el procedimiento de trabajo habitual, el residuo bruto se purificó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con éter de petróleo - EtOAc de 98:2. Rendimiento: 51%.

25 El producto purificado contenía una cantidad del alquino desililatado correspondiente, pero se utilizó como producto intermedio sin purificación adicional.

1-(3-ciano-6-metil-2-piridil)-4-[3-(3-fluorofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina

30 El compuesto del título se preparó del mismo modo que el compuesto del ejemplo 251, pero sustituyendo el 1-bromo-3,5-difluorobenceno con 1-fluoro-3-yodobenceno y el Compuesto 251c con el Compuesto 261a. El residuo procedente del procedimiento de trabajo se purificó mediante cromatografía RP LC-MS preparativa, utilizando una columna MS-C18 XTerra de 30x50 mm eluyendo con un gradiente de amortiguador de bicarbonato de amonio 20 mM pH 8 - acetonitrilo obteniéndose el compuesto del título como un aceite incoloro. Rendimiento: 20,4%.

MS: $[M+H]^+$ = 332,40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2,45 - 2,55 (m, 5H); 2,72 - 2,82 (m, 2H); 3,78 - 3,90 (m, 4H); 5,62 (s, 1H); 6,63 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 6,98 - 7,06 (m, 1H); 7,12 - 7,18 (m, 1H); 7,21 - 7,26 (m, 1H); 7,26 - 7,34 (m, 1H); 7,68 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

35 Los siguientes compuestos se prepararon del mismo modo que el compuesto del ejemplo 261, pero sustituyendo los haloderivados mostrados, respectivamente, por 1-fluoro-3-yodobenceno:

Ejemplo 2621-(3-ciano-6-metil-2-piridil)-4-[3-(4-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

40 Se partió de la 4-yodopiridina. Purificación mediante cromatografía flash automatizada (Horizon™ - Biotage) éter de petróleo - EtOAc 7: 3. Sólido beige. Rendimiento: 84,7%.

MS: $[M+H]^+$ = 315,25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2,47 (s, 3H), 2,51-2,55 (m, 2H), 2,72-2,83 (m, 2H), 3,78-3,90 (m, 4H), 5,65 (s, 1H); 6,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 8,0 Hz, 2H).

Ejemplo 2631-(3-ciano-6-metil-2-piridil)-4-[3-(6-fluoro-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

Se partió de la 2-bromo-6-fluoropiridina. Purificación mediante cromatografía flash automatizada (Horizon™ - Biotage) éter de petróleo - EtOAc 9: 1. Aceite amarillo claro. Rendimiento: 81,7%.

5 MS: $[M+H]^+$ = 333,38

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2,47 (s, 3H); 2,48 - 2,55 (m, 2H); 2,75 - 2,85 (m, 2H); 3,77 - 3,90 (m, 4H); 5,63 (s, 1H); 6,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,85 - 6,93 (m, 1H); 7,30 - 7,35 (m, 1H); 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,70 - 7,80 (m, 1H).

Ejemplo 2641-(3-ciano-6-metil-2-piridil)-4-[3-(5-ciano-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

10 Se partió del 5-bromonicotinonitrilo. Purificación mediante cromatografía flash automatizada (Horizon™ - Biotage) éter de petróleo - EtOAc 9: 1. Sólido blanco. Rendimiento: 65,1%.

MS: $[M+H]^+$ = 340,38

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2,50 (s, 3H); 2,50 - 2,60 (m, 2H); 2,72 - 2,83 (m, 2H); 3,79 - 3,92 (m, 4H); 5,64 (s, 1H); 6,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,98 (s, 1H); 8,78 (s, 1H); 8,84 (s, 1H).

Ejemplo 2651-(3-ciano-6-metil-2-piridil)-4-[3-(2-fluoro-4-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

Se partió de la 2-fluoro-4-yodopiridina. Purificación mediante cromatografía flash automatizada (Horizon™ - Biotage) éter de petróleo - EtOAc 95: 5. Sólido blanco. Rendimiento: 62,2%.

MS: $[M+H]^+$ = 332,45

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2,50 (s, 3H); 2,50 - 2,60 (m, 2H); 2,73 - 2,83 (m, 2H); 3,79 - 3,92 (m, 4H); 5,64 (s, 1H); 6,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,95 (s, 1H); 7,19 (d, J = 4,0 Hz, 1H); 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 8,19 (d, J = 4,0 Hz, 1H).

Ejemplo 2661-(3-ciano-6-metil-2-piridil)-4-[3-(2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

25 Se partió de la 2-yodopiridina. Purificación mediante cromatografía flash automatizada (Horizon™ - Biotage) éter de petróleo - EtOAc 72: 28. Aceite naranja. Rendimiento: 76,2%.

MS: $[M+H]^+$ = 315,46

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2,46 (s, 3H); 2,47 - 2,57 (m, 2H); 2,77 - 2,88 (m, 2H); 3,77 - 3,92 (m, 4H); 5,65 (s, 1H); 6,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,22 - 7,30 (m, 1H); 7,42 - 7,53 (m, 1H); 7,61 - 7,77 (m, 1H); 8,60 - 7,65 (m, 1H).

Ejemplo 2671-(3-ciano-6-metil-2-piridil)-4-[3-(2,5-difluorofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina

30 Se partió del 2,5-difluoroyodobenceno. Purificación mediante cromatografía flash automatizada (Horizon™ - Biotage) éter de petróleo - EtOAc 85: 15. Sólido naranja. Rendimiento: 96,2%.

MS: $[M+H]^+$ = 350,46

35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2,50 (s, 3H); 2,51-2,57 (m, 2H); 2,74-2,85 (m, 2H); 3,79-3,92 (m, 4H); 5,65 (s, 1H); 6,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,95-7,08 (m, 2H); 7,09-7,16 (m, 1H); 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

Ejemplo 2681-(3-ciano-6-metil-2-piridil)-4-[3-(5-ciano-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

Se partió de la 2-cloro-5-cianopiridina. Purificación mediante cromatografía flash automatizada (Horizon™ - Biotage) éter de petróleo - EtOAc 6: 4. Sólido amarillo. Rendimiento: 45,2%.

40 MS: $[M+H]^+$ = 340,38

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2,52 (s, 3H); 2,53 - 2,60 (m, 2H); 2,78 - 2,89 (m, 2H); 3,81 - 3,93 (m, 4H); 5,68 (s, 1H); 6,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 8,85 (s, 1H).

Ejemplo 2691-(3-ciano-6-metil-2-piridil)-4-[3-(6-fluoro-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

Se partió de la 5-bromo-2-fluoropiridina. Purificación mediante cromatografía flash automatizada (Horizon™ - Biotage) éter de petróleo - EtOAc 95: 5. Aceite marronoso. Rendimiento: 54,8%.

5 MS: $[M+H]^+ = 333,31$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2,50 (s, 3H); 2,50 - 2,57 (m, 2H); 2,72 - 2,82 (m, 2H); 3,79 - 3,92 (m, 4H); 5,62 (s, 1H); 6,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 6,88 - 6,98 (m, 1H); 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,77 - 7,89 (m, 1H); 8,31 (s, 1H).

Ejemplo 2701-(3-ciano-6-metil-2-piridil)-4-[3-(5-fluoro-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

10 Se partió de la 3-bromo-5-fluoropiridina. Purificación mediante cromatografía flash automatizada (Horizon™ - Biotage) éter de petróleo - EtOAc 85:15. Sólido amarillento. Rendimiento: 42,8%.

MS: $[M+H]^+ = 333,38$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2,48 (s, 3H); 2,49 - 2,58 (m, 2H); 2,72 - 2,83 (m, 2H); 3,79 - 3,92 (m, 4H); 5,63 (s, 1H); 6,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,42 - 7,50 (m, 1H); 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 8,41 (s amplia, 1H); 8,50 (s amplia, 1H).

Ejemplo 2711-(3-ciano-4-metoxi-2-piridil)-4-[3-(3-fluorofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina1-(3-ciano-4-metoxi-2-piridil)-4-(3-trimetilsilil-prop-2-iniliden)-piperidina (Compuesto 271a)

20 El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto del ejemplo 239, pero sustituyendo la 3-bromo-5-(trifluorometil)-piridina por 2-cloro-4-metoxinicotinonitrilo, el compuesto del ejemplo 3 por el Compuesto 251 y agitando a 135 °C. La purificación mediante cromatografía flash automatizada (Horizon™ - Biotage) éter de petróleo - EtOAc 100:30 proporcionó un sólido de color marfil. Rendimiento: 35%.

MS: $[M+H]^+ = 326,31$

1-(3-ciano-4-metoxi-2-piridil)-4-[3-(3-fluorofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina

25 El compuesto del título se preparó del mismo modo que el compuesto del ejemplo 251, pero sustituyendo el Compuesto 251c por el Compuesto 271a y el 1-bromo-3,5-difluorobenceno por 1-fluoro-3-yodobenceno y añadiendo un equivalente molar de fluoruro de tetrabutilamonio monohidrato a la mezcla de la reacción inicial. La purificación por cromatografía flash automatizada (Horizon™ - Biotage) éter de petróleo - EtOAc 100:30, a continuación mediante CHCl_3 seguido de una purificación final mediante cromatografía RP LC-MS preparativa, utilizando una columna MS-C18 XTerra de 30x50 mm eluyendo con un gradiente de amortiguador de bicarbonato de amonio 20 mM pH 8 - acetonitrilo obteniéndose el compuesto del título como un aceite incoloro. Rendimiento: 20,4%. LCPREP. Aceite incoloro. Rendimiento: 20,4%.

MS: $[M+H]^+ = 348,43$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2,51-2,54 (m, 2H), 2,77-2,79 (m, 2H), 3,81-3,87 (m, 4H), 3,99 (s, 3H), 5,62 (s, 1H), 6,39 (d, 1H, J 8Hz), 7,00-7,05 (m, 1H), 7,13-7,16 (m, 1H), 7,22-7,24 (m, 1H), 7,27-7,32 (m, 1H), 8,23 (d, 1H, J 4Hz)

35 Los siguientes compuestos se prepararon del mismo modo que el compuesto del ejemplo 271, pero sustituyendo el 1-fluoro-3-yodobenceno, respectivamente, por los haloderivados mostrados:

Ejemplo 2721-(3-ciano-4-metoxi-2-piridil)-4-[3-(3,5-difluorofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina

40 Se partió del 3,5-difluorobromobenceno. Purificación mediante cromatografía flash automatizada (Horizon™ - Biotage) CHCl_3 - MeOH/ NH_3 100:0,1. Sólido amarillo ocre. Rendimiento: 65%.

MS: $[M+H]^+ = 366,35$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2,50-2,53 (m, 2H), 2,74-2,77 (m, 2H), 3,79-3,85 (m, 4H), 3,98 (s, 3H), 5,60 (s, 1H), 6,37 (d, 1H, J 4 Hz), 6,76-6,81 (m, 1H), 6,95-6,97 (m, 2H), 8,22 (d, 1H, J 8Hz)

Ejemplo 2731-(3-ciano-4-metoxi-2-piridil)-4-[3-(2,5-difluorofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina

Se partió del 2,5-difluoroyodobenceno. Purificación mediante cromatografía flash automatizada (Horizon™ - Biotage) CHCl₃ - MeOH/ NH₃ 100:0,07. Sólido de color marfil. Rendimiento: 84%.

5 MS: [M+H]⁺ = 366,35

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2,51-2,53 (m, 2H), 2,77-2,80 (m, 2H), 3,80-3,85 (m, 4H), 3,98 (s, 3H), 5,64 (s, 1H), 6,37 (d, 1H, J 4 Hz), 6,97-7,07 (m, 2H), 7,10-7,15 (m, 1H), 8,22 (d, 1H, J 8 Hz).

Ejemplo 2741-(3-ciano-4-metoxi-2-piridil)-4-[3-(2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

10 Se partió de la 2-bromopiridina. Purificación mediante cromatografía flash automatizada (Horizon™ - Biotage) CHCl₃ - MeOH/ NH₃ 100:0,05. Aceite amarillo claro. Rendimiento: 25%.

MS: [M+H]⁺ = 331,35

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2,51-2,54 (m, 2H), 2,81-2,84 (m, 2H), 3,79-3,84 (m, 4H), 3,97 (s, 3H), 5,66 (s, 1H), 6,37 (d, 1H, J 4 Hz), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,46-7,48 (m, 1H), 7,69-7,73 (m, 1H), 8,22 (d, 1H, J 4 Hz), 8,61-8,62 (m, 1H).

Ejemplo 2751-(3-ciano-4-metoxi-2-piridil)-4-[3-(6-fluoro-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

Se partió de la 2-bromo-6-fluoropiridina. Purificación mediante cromatografía flash automatizada (Horizon™ - Biotage) CHCl₃ - MeOH/ NH₃ 100:0,05. Sólido de color amarillo vítreo. Rendimiento: 47%.

MS: [M+H]⁺ = 349,41

20 ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2,51-2,53 (m, 2H), 2,78-2,81 (m, 2H), 3,79-3,84 (m, 4H), 3,98 (s, 3H), 5,63 (s, 1H), 6,37 (d, 1H, J 4 Hz), 6,87-6,89 (m, 1H), 7,28-7,33 (m, 1H), 7,72-7,78 (m, 1H), 8,22 (d, 1H, J 4 Hz).

Ejemplo 2761-(3-ciano-4-metoxi-2-piridil)-4-[3-(6-fluoro-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

25 Se partió de la 5-bromo-2-fluoropiridina. Purificación mediante cromatografía flash automatizada (Horizon™ - Biotage) CHCl₃ - MeOH/ NH₃ 100:0,05. Sólido de color marfil. Rendimiento: 40%.

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2,51-2,53 (m, 2H), 2,75-2,78 (m, 2H), 3,80-3,85 (m, 4H), 3,98 (s, 3H), 5,62 (s, 1H), 6,38 (d, 1H, J 4 Hz), 6,91-6,94 (m, 1H), 7,80-7,85 (m, 1H), 8,22 (d, 1H, J 4 Hz), 8,31 (s, 1H)

MS: [M+H]⁺ = 349,41

Ejemplo 2771-(3-ciano-4-metoxi-2-piridil)-4-[3-(2-fluoro-4-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

30 Se partió de la 2-fluoro-4-yodopiridina. Purificación mediante cromatografía flash automatizada (Horizon™ - Biotage) éter de petróleo - EtOAc 10:3. Sólido de color avellana. Rendimiento: 97%.

MS: [M+H]⁺ = 349,41

35 ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2,52-2,55 (m, 2H), 2,75-2,78 (m, 2H), 3,80-3,85 (m, 4H), 3,98 (s, 3H), 5,63 (s, 1H), 6,38 (d, 1H, J 4 Hz), 6,95 (s, 1H), 7,17-7,19 (m, 1H), 8,18 (d, 1H, J 4 Hz), 8,22 (d, 1H, J 4 Hz)

Ejemplo 2781-(3-ciano-4-metoxi-2-piridil)-4-[3-(5-fluoro-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

40 Se partió de la 3-bromo-5-fluoropiridina. Purificación mediante cromatografía flash automatizada (Horizon™ - Biotage) éter de petróleo - EtOAc 10:3. Sólido de color marfil. Rendimiento: 76%.

MS: [M+H]⁺ = 349,41

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2,51-2,54 (m, 2H), 2,75-2,78 (m, 2H), 3,80-3,85 (m, 4H), 3,98 (s, 3H), 5,63 (s, 1H), 6,38 (d, 1H, J 8 Hz), 7,43-7,46 (m, 1H), 8,22 (d, 1H, J 4 Hz), 8,41 (s, 1H), 8,50 (s, 1H).

Ejemplo 2791-(3-ciano-4-metoxi-2-piridil)-4-[3-(5-ciano-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

Se partió de la 3-bromo-5-cianopiridina. Purificación mediante cromatografía flash automatizada (Horizon™ - Biotage) éter de petróleo - EtOAc 10:3. Sólido rosado vítreo. Rendimiento: 71%.

5 MS: $[M+H]^+$ = 356,41

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2,52-2,55 (m, 2H), 2,76-2,78 (m, 2H), 3,81-3,85 (m, 4H), 3,99 (s, 3H), 5,64 (s, 1H), 6,39 (d, 1H, J 4 Hz), 7,98 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J 4 Hz), 8,77 (s, 1H), 8,84 (s, 1H)

Ejemplo 2801-(3-ciano-4-metoxi-2-piridil)-4-[3-(5-ciano-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

10 Se partió de la 2-cloro-5-cianopiridina. Purificación mediante cromatografía flash automatizada (Horizon™ - Biotage) éter de petróleo - EtOAc 10:3. Sólido de color amarillo vítreo. Rendimiento: 7%.

MS: $[M+H]^+$ = 356,48

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2,52-2,55 (m, 2H), 2,80-2,82 (m, 2H), 3,81-3,85 (m, 4H), 3,98 (s, 3H), 5,67 (s, 1H), 6,39 (d, 1 H, J 4 Hz), 7,52 (d, 1H, J 4 Hz), 7,92 (d, 1H, J 4 Hz), 8,22 (d, 1H, J 4 Hz), 8,85 (s, 1H).

Ejemplo 2811-(3-ciano-6-metil-2-piridil)-4-(4-fenil-but-3-in-2-ilideno)-piperidina

15 El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto del Ejemplo 239 sustituyendo la 3-bromo-5-(trifluorometil)-piridina por 2-cloro-6-metilnicotinonitrilo y el compuesto del ejemplo 3 con el Compuesto 234d. LA purificación mediante cromatografía flash automatizada (Horizon™ - Biotage) éter de petróleo - EtOAc 9:1 proporcionó un aceite incoloro. Rendimiento: 35%.

MS: $[M+H]^+$ = 328,51

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1,98 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,57-2,60 (m, 2H), 2,84-2,87 (m, 2H), 3,83-3,88 (m, 4H), 4,18 (s, 3H), 6,59-6,61 (m, 1H), 7,34-7,36 (m, 3H), 7,45-7,47 (m, 2H), 7,68-7,70 (m, 1H).

Ejemplo 282**25** 1-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(6-bromo-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

Método A:

El compuesto del título se preparó del mismo modo que el compuesto del ejemplo 251, pero sustituyendo el 1-bromo-3,5-difluorobenceno por 2,6-dibromopiridina. Purificación mediante cromatografía flash automatizada (Horizon™ - Biotage) gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 1:0 a 8:2. Sólido de amarillo, Rendimiento: 30%.

30 MS: $[M+H]^+$: 413,2

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2,45-2,60 (m, 5H), 2,72-2,85 (m, 2H), 3,45-3,60 (m, 4H), 5,65 (s, 1H), 6,63 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,25-7,58 (m, 3H), 8,11 (d, J = 8 Hz, 1H).

Método B:

1-(t-butoxicarbonil)-4-[3-(6-bromo-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina (Compuesto 282a)

35 El compuesto del título se preparó a partir Compuesto 2a (en lugar del Compuesto 251c) siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto del ejemplo 251, utilizando 2,6-dibromopiridina en lugar de 1-bromo-3,5-difluorobenceno y añadiendo un equivalente molar de fluoruro de tetrabutilamonio monohidrato a la mezcla de la reacción inicial. Tras el procedimiento de trabajo, el residuo se purificó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con un gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 10:0 a 8:2, obteniéndose el producto del título. Sólido blanco. Rendimiento: 68%.

4-[3-(6-bromo-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina (Compuesto 282b)

45 El producto del título se preparó siguiendo el método descrito para el compuesto del ejemplo 3, pero utilizando como material inicial el Compuesto 282a en lugar del compuesto del ejemplo 2 y agitando a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse al vacío, recogiendo el residuo diversas veces con cloroformo para eliminar el exceso de ácido trifluoroacético.

1-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(6-bromo-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

- 5 El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito para el compuesto del ejemplo 229, pero a partir del Compuesto 282b en lugar del Compuesto 3 y de la 2-cloro-6-metil-3-nitropiridina en lugar de 2-cloro-3-nitrotiofeno. Se utilizó un equivalente adicional de TEA. Tras el procedimiento de trabajo, el residuo se purificó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con un gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 95:5 a 6:4, obteniéndose el producto del título. Aceite amarillo. Rendimiento: 95%.

Ejemplo 2831-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3-etoxifenil)-prop-2-iniliden]-piperidina

- 10 El compuesto del título se preparó a partir del Compuesto 251c siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto del ejemplo 251, pero utilizando 3-etoxibromobenceno en lugar de 1-bromo-3,5-difluorobenceno y añadiendo un equivalente molar de fluoruro de tetrabutilamonio monohidrato a la mezcla de la reacción inicial. Tras el procedimiento de trabajo, el residuo se purificó mediante cromatografía líquida flash automatizada (SP1™ - Biotage) eluyendo con un gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 1:0 a 8:2, obteniéndose el producto del título. Sólido amarillo. Rendimiento: 46%.

- 15 MS: [M+H]⁺: 378,44

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1,4-1,5 (m, 3H), 2,5-2,6 (m, 5H), 2,8 (m, 2H), 3,5-3,6 (m, 4H), 4,0-4,1 (m, 2H), 5,6 (m, 1H), 6,6 (d, 1H), 6,85-6,9 (d, 1H), 6,95-7,0 (s, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,2-7,3 (m, 1H), 8,10-8,15 (d, 1H)

Ejemplo 2841-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3-acetilfenil)-prop-2-inilideno]-1-piperidina

- 20 El compuesto del título se preparó del mismo manera que el compuesto del ejemplo 193, pero sustituyendo el Compuesto 251c por el Compuesto 1c y el 3-acetylodobenceno por 4-bromo-2,6-difluoranisol. Tras el procedimiento de trabajo, el residuo se purificó mediante cromatografía líquida flash automatizada (SP1™ - Biotage) eluyendo con un gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 9:1 a 8:2, obteniéndose el producto del título. Aceite amarillo. Rendimiento: 84,3%.

- 25 MS: [M+H]⁺: 376,43

Ejemplo 2851-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3-acetamidofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina

- 30 El compuesto del título se preparó a partir del Compuesto 251c siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto del ejemplo 251 utilizando 3-bromoacetanilida en lugar de 1-bromo-3,5-difluorobenceno y añadiendo un equivalente molar de fluoruro de tetrabutilamonio monohidrato a la mezcla de la reacción inicial. Tras el procedimiento de trabajo, el residuo se purificó mediante cromatografía líquida flash automatizada (SP1™ - Biotage) eluyendo con un gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 7:3 a 4:6, obteniéndose el producto del título. Aceite naranja. Rendimiento: 54%.

MS: [M+H]⁺: 391,44

- 35 ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2,2 (s, 3H), 2,5-2,6 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 3,5-3,6 (m, 4H), 5,6 (m, 1H), 6,6 (d, 1H), 7,05-7,15 (s, 1H), 7,18-7,22 (d, 1H), 7,25-7,35 (m, 1H), 7,45-7,55 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,10-8,15 (d, 1H).

Ejemplo 2861-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3-acetonilfenil)-prop-2-iniliden]-piperidina

- 40 El compuesto del título se preparó a partir del Compuesto 251c siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto del ejemplo 251 utilizando la 3-bromofenilacetona en lugar del 1-bromo-3,5-difluorobenceno y añadiendo un equivalente molar de fluoruro de tetrabutilamonio monohidrato a la mezcla de reacción inicial. Tras el procedimiento de trabajo, el residuo se purificó mediante cromatografía líquida flash automatizada (SP1™ - Biotage) eluyendo con un gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 9:1 a 7:3, obteniéndose el producto del título. Aceite naranja. Rendimiento: 41%.

- 45 MS: [M+H]⁺: 390,45

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2,2 (s, 3H), 2,5-2,6 (s, 5H), 2,8 (m, 2H), 3,5-3,6 (m, 4H), 3,7 (s, 2H), 5,6 (m, 1H), 6,6 (d, 1H), 7,1-7,2 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,5 (d, 1H), 8,10-8,15 (d, 1H).

Ejemplos 287 y 288

1-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-3-(3Z)-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

1-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-3-(3E)-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

1-(t-butoxicarbonil)-3-(3Z)-[3-(3-trimetilsilil-prop-2-iniliden)-piperidina (Compuesto 287a)

5 1-(t-butoxicarbonil)-3-(3E)-[3-(3-trimetilsilil-prop-2-iniliden)-piperidina (Compuesto 288a)

Los compuestos del título se sintetizaron siguiendo el procedimiento descrito para el Compuesto 1b, pero utilizando 1-(t-butoxicarbonil)-piperidin-3-ona en lugar de 1-(3-nitro-2-piridil)-piperidina-4-ona. Tras el procedimiento de trabajo, el residuo se purificó mediante cromatografía líquida flash automatizada (SP1™ - Biotage) eluyendo con un gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 95:5 a 8:2, obteniéndose el producto del título. Las fracciones menos polares recogidas corresponden al Compuesto 310a (9,5%). La última fracción eluida recogida se atribuyó al Compuesto 311a (10,3%).

Compuesto 287a MS: [M+H]⁺: 294,24

Compuesto 288a MS: [M+H]⁺: 294,26

1-(t-butoxicarbonil)-3-(3Z)-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina (Compuesto 287b)

15 1-(t-butoxicarbonil)-3-(3E)-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina (Compuesto 288b)

Partiendo, respectivamente, de los Compuestos 287a y 288a se prepararon los compuestos del título siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto del ejemplo 251, pero sustituyendo el 1-bromo-3,5-difluorobenceno por 2-bromo-6-metilpiridina. Tras el procedimiento de trabajo, el residuo se purificó mediante cromatografía líquida flash automatizada (SP1™ - Biotage) eluyendo con un gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 85:15 a 5:5, obteniéndose los productos del título. Compuesto 310b: 61%. Compuesto 311b: 47%.

Compuesto 287b MS: [M+H]⁺: 313,35

Compuesto 288b MS: [M+H]⁺: 313,33

3-(3Z)-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina (Compuesto 287c)

3-(3E)-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina (Compuesto 288c)

25 Los compuestos del título se obtuvieron siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto del ejemplo 3 y sustituyendo, respectivamente, el compuesto del ejemplo 2 con los Compuestos 287b o 288b y se utilizaron sin purificación adicional en la etapa siguiente.

Compuesto 287c MS: [M+H]⁺: 213,33

Compuesto 288c MS: [M+H]⁺: 213,41

30 1-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-3-(3Z)-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

1-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-3-(3E)-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

Los compuestos del título se prepararon tal como se ha descrito para el compuesto del ejemplo 229, pero a partir de los Compuestos 287c o 288c en lugar del Compuesto 3 y utilizando 2-cloro-6-metil-3-nitropiridina en lugar de 2-cloro-3-nitrotiofeno. Tras el procedimiento de trabajo, el residuo se purificó mediante cromatografía líquida flash automatizada (SP1™ - Biotage) eluyendo con un gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 7:3 a 6:4, obteniéndose los productos del título. Ejemplo 287: 18%. Ejemplo 288: 11%.

Compuesto 287 MS: [M+H]⁺: 349,41

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1,87 (s, 2H), 2,46-2,53 (m, 5H), 2,60 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 5,62 (s, 1H), 6,57-6,59 (d, 1H), 7,11-7,13 (m, 1H), 7,35-7,37 (s, 1H), 7,61 (bs, 1H), 8,06-8,08 (d, 1H)

40 Compuesto 288 MS: [M+H]⁺: 349,34

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1,86-1,92 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,75-2,78 (m, 2H), 3,46-3,49 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 5,69 (s, 1H), 6,59-6,61 (d, 1H), 7,11-7,13 (m, 2H), 7,56-7,69 (s, 1H), 8,08-8,10 (d, 1H)

Ejemplo 2891-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-4-(4-fenil-but-3-in-2-ilideno)-piperidina

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito para el compuesto del ejemplo 229, pero a partir del Compuesto 234d en lugar del Compuesto 3 y de la 2-cloro-6-metil-3-nitropiridina en lugar de 2-cloro-3-nitrotiofeno. Tras el procedimiento de trabajo, el residuo se purificó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con éter de petróleo - EtOAc de 9:1, obteniéndose los productos del título como un aceite amarillo. Rendimiento: 87%.

MS: $[M+H]^+ = 348,52$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 1,97 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,56-2,59 (m, 2H), 2,83-2,86 (m, 2H), 3,52 a 3,56 (m, 4H), 6,59-6,61 (m, 1H), 7,31-7,35 (m, 3H), 7,44-7,46 (m, 2H), 8,09-8,11 (m, 1H).

Ejemplo 2901-(1-metil-4-nitro-1H-imidazol-5-il)-4-(4-fenil-but-3-yn-2-ilideno)-piperidina

El compuesto del título se preparó tal como se ha descrito para el compuesto del ejemplo 229, pero a partir del Compuesto 234d en lugar del Compuesto 3 y utilizando 5-cloro-1-metil-4-nitroimidazol en lugar de 2-cloro-3-nitrotiofeno. Tras el procedimiento de trabajo, el residuo se purificó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con CH_2Cl_2 - MeOH 98:2; obteniéndose el producto del título como un aceite amarillo claro. Rendimiento: 36,6%.

MS: $[M+H]^+ = 337,41$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2,00 (s, 3H), 2,55-2,57 (m, 2H), 2,83-2,84 (m, 2H), 3,20-3,26 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 6,59-6,61 (m, 1H), 7,28-7,36 (m, 4H), 7,45-7,47 (m, 2H).

Ejemplo 2911-(1-metil-4-nitro-1H-imidazol-5-il)-4-[3-(3,5-difluorofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina1-(1-metil-4-nitro-1H-imidazol-5-il)-4-(3-trimetilsilil-prop-2-iniliden)-piperidina (Compuesto 291a)

Una mezcla del Compuesto 251a (600 mg, 3,01 mmol), 5-cloro-1-metil-4-nitroimidazol (752 mg, 4,68 mmol) y DIPEA (1,1 ml, 6,2 mmol) en 20 ml de DMF se agitó a 135 °C durante 5h. Tras el procedimiento de trabajo habitual, el residuo se purificó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con un gradiente de EtOAc - MeOH de 98:2 a 90:10, obteniéndose 250 mg del compuesto del título como una mezcla con el producto desililado correspondiente.

MS: $[M+H]^+ : 319,38$

1-(1-metil-4-nitro-1H-imidazol-5-il)-4-[3-(3,5-difluorofenil)-prop-2-inilideno]-piperidina

El compuesto del título se preparó según las dos etapas finales descritas para el compuesto del ejemplo 251, pero utilizando el Compuesto 291 en lugar del Compuesto 251b. Tras el procedimiento de trabajo habitual, el residuo se purificó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con un gradiente de EtOAc - MeOH de 1:0 a 92:8, obteniéndose 250 mg del compuesto del título. Rendimiento: 53%.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2,51-2,54 (m, 2H), 2,75-2,77 (m, 2H), 3,24-3,29 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 5,63 (s, 1H); 6,67-6,81 (m, 1H), 6,95-6,97 (m, 2H), 7,28 (s, 1H)

MS: $[M+H]^+ : 359,35$

Ejemplo 2921-(1-metil-4-nitro-1H-imidazol-5-il)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

El compuesto del título se preparó según las dos etapas finales descritas para el compuesto del ejemplo 251 utilizando el Compuesto 291a en lugar del Compuesto 251b y 2-bromo-6-metilpiridina en lugar de 1-bromo-3,5-difluorobenceno. Tras el procedimiento de trabajo habitual, el residuo se purificó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con un gradiente de EtOAc - MeOH de 1:0 a 92:8, obteniéndose 250 mg del compuesto del título. Rendimiento: 50%.

MS: $[M+H]^+ : 338,42$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2,51-2,54 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,84 (bs, 2H), 3,24-3,29 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 5,68 (s, 1H); 7,12-7,14 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,60 (bs, 1H).

Ejemplo 2931-(4-nitro-1H-imidazol-5-il)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

A una disolución de 1,4-dinitroimidazol (207 mg, 1,31 mmol) e hidrogenocarbonato sódico (242 mg, 2,88 mmol) en 4 ml de agua y 0,16 ml de acetona se añadió gota a gota una disolución del compuesto del ejemplo 3 (278 mg, 1,31 mmol) en acetona. La mezcla de la reacción se calentó a reflujo durante 2 h, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía líquida flash automatizada (Horizon™ - Biotage) eluyendo con un gradiente de EtOAc - MeOH de 1:0 a 92:8, obteniéndose 250 mg del compuesto del título sin la pureza suficiente. Por lo tanto, se purificó de nuevo por mediante cromatografía RP LC-MS preparativa, utilizando una columna MS-C18 XTerra de 30x50 mm eluyendo con un gradiente de amortiguador de bicarbonato de amonio 20 mM pH 8 - acetonitrilo obteniéndose 4 mg del compuesto del título.

MS: [M+H]⁺: 324,42

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 1H-RMN (CDCl₃, δ): 2,52 (bs, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,75 (bs, 2H), 3,73 (bs, 4H), 5,63 (s, 1H), 7,12-7,14 (d, 1H), 7,43-7,47 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,58-7,62 (s, 1H), 7,0-7,50 (bs, 1H).

Ejemplo 294

15 1-(3-ciano-2-tienil)-4-[3-(2,5-difluorofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina

1-(3-ciano-2-tienil)-4-(3-trimetilsilil-prop-2-iniliden)-piperidina (Compuesto 294a)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto del ejemplo 36 sustituyendo el 2-bromobenceno con el 2-bromotiofeno-3-carbonitrilo, el acetato de paladio (II) con tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), y el compuesto del ejemplo 3 con el Compuesto 252a. Tras el procedimiento de trabajo, el residuo se purificó mediante cromatografía líquida flash automatizada (SP1™ - Biotage) eluyendo con éter de petróleo - éter dietílico 95:5, obteniéndose el producto del título. Aceite amarillento. Rendimiento: 89%.

MS: [M+H]⁺ = 301,37

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 0,23 (s, 9H), 2,43-2,51 (m, 2H), 2,69-2,78 (m, 2H), 3,49-3,62 (m, 4H), 5,45 (s, 1H); 6,47-6,53 (m, 1H), 6,86-6,92 (m, 1H).

25 1-(3-ciano-2-tienil)-4-[3-(2,5-difluorofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto 294a siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto del ejemplo 251 utilizando 2,5-difluoroyodobenceno en lugar de 1-bromo-3,5-difluorobenceno y añadiendo un equivalente molar de fluoruro de tetrabutilamonio monohidrato de la mezcla de la reacción inicial. Tras el procedimiento de trabajo, el residuo se purificó mediante cromatografía líquida flash automatizada (SP1™ - Biotage) eluyendo con éter de petróleo - EtOAc 98:2, obteniéndose el producto del título. Sólido amarillo. Rendimiento: 66%.

MS: [M+H]⁺ = 341,43

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2,51-2,62 (m, 2H), 2,77-2,88 (m, 2H), 3,55-3,78 (m, 4H), 5,67 (s, 1H), 6,47-6,57 (m, 1H), 6,92-6,95 (m, 1H), 6,96-7,18 (m, 3H).

Ejemplo 2951-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-4-[3-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-fenil]-prop-2-inilideno]-piperidina

El compuesto del título se preparó a partir del Compuesto 251c siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto del ejemplo 251 utilizando 5-(3-bromofenil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol en lugar de 1-bromo-3,5-difluorobenceno y añadiendo un equivalente molar de fluoruro de tetrabutilamonio monohidrato de la mezcla de reacción inicial. Tras el procedimiento de trabajo, el residuo se purificó mediante cromatografía líquida flash automatizada (SP1™ - Biotage) eluyendo con un gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 9:1 a 7:3, obteniéndose el producto del título. Aceite amarillo. Rendimiento: 61%.

MS: [M+H]⁺ = 416,45

45 ¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2,45-2,55 (m, 8H), 2,75-2,85 (m, 2H), 3,45-3,55 (m, 2H), 3,55-3,65 (m, 2H), 5,63 (s, 1H), 6,6 (d, 1H), 7,45-7,55 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,00-8,05 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,2 (s, 1H).

Ejemplo 2961-(2-ciano-3-pirazinilo)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina

El compuesto del título se preparó tal como se indicó para el compuesto del ejemplo 229, pero utilizando 2-cloro-3-cianopirazina en lugar de 2-cloro-3-nitrotiofeno. Tras el procedimiento de trabajo, el residuo se purificó mediante cromatografía líquida flash automatizada (SP1™ - Biotage) eluyendo con un gradiente de éter de petróleo - EtOAc de 7:3, obteniéndose el producto del título. Sólido amarillento. Rendimiento: 81%.

MS: $[M+H]^+$ = 316,51

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 2,52-2,55 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,81-2,84 (m, 2H), 3,87-3,93 (m, 4H), 5,69 (s, 1H); 7,11 (d, 1H, J 8 Hz), 7,27-7,29 (bs, 1H), 7,56-7,59 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,28 (s, 1H).

Ejemplo 297Afinidad de los antagonistas seleccionados para subtipo de receptor mGlu5

Ensayo de enlace con radioligandos en el receptor metabotrópico del glutamato 5 en el encéfalo de rata.

Métodos

a) Preparación de membranas: se sacrificaron ratas Sprague Dawley (200-300 g, Charles River, Italia) mediante dislocación cervical y se homogeneizó el prosencéfalo (corteza, cuerpo estriado e hipocampo) (2x20 seg) en 50 volúmenes de Tris 50 mM fría a un pH de 7,4, utilizando un homogeneizador Politron (Kinematica). Se centrifugaron los homogeneizados a 48000 xg durante 15 minutos, se volvieron a suspender en 50 volúmenes de la misma disolución amortiguadora, se incubaron a 37 °C durante 15 minutos y se centrifuga y se volvieron a suspender dos veces más. Los sedimentos finales se congelaron y almacenaron a -80 °C hasta su utilización.

b) Ensayo de enlace: los sedimentos procedentes del prosencéfalo de rata se volvieron a suspender en 100 volúmenes de HEPES 20 mM, MgCl₂ 2 mM, CaCl₂ 2 mM, a un pH de 7,4. Las membranas se incubaron en un volumen final de 1 ml durante 60 minutos a 25 °C con [³H] MPEP 4 nM en ausencia o presencia de fármacos competitivos. Se determinó el enlace no específico en presencia de MPEP 10 μM (Spooren W. *et al.*, *Trends Pharmacol Sci.* 22, 331-337, 2001). La incubación se detuvo mediante la adición de una disolución amortiguadora Tris fría a un pH de 7,4 y una filtración rápida a través de filtros Filtermat 1.204-401 (Wallac) tratados previamente con polietilimina al 0,5%. Los filtros se lavaron con disolución amortiguadora fría y se realizó el recuento de la radiactividad retenida en los filtros mediante espectrometría de centelleo líquida.

c) Análisis de los datos: la inhibición del enlace específica de los radioligandos mediante los compuestos examinados se analizaron para estimar el valor de la concentración inhibidora 50% (IC₅₀) mediante el software de ajuste de curvas no lineales Prism 4.0 (GraffPad, San Diego, CA). El valor de IC₅₀ se convirtió en una constante de afinidad (K_i) mediante la ecuación de Cheng y Prusoff (Cheng, YC y Prusoff, W.H. *Biochem. Pharmacol.* 22, 3099-3108, 1973).

Resultados

La afinidad (K_i) de los compuestos de la presente invención para el receptor mGlu5 se encuentra comprendida entre 0,1 y 1000 nM. Por ejemplo, el compuesto del ejemplo 1 presenta una K_i de 0,37 nM.

Ejemplo 298Afinidad de los antagonistas seleccionados para subtipo de receptor mGlu1

Ensayo de enlace con radioligandos en el receptor metabotrópico del glutamato 1 en el encéfalo de rata.

Métodos

a) Preparación de membranas: se sacrificaron ratas Sprague Dawley (200-300 g, Charles River, Italia) mediante dislocación cervical y se homogeneizaron los cerebros (2x20 seg) en 50 volúmenes de Tris 50 mM fría a un pH de 7,4, utilizando un homogeneizador Politron (Kinematica). Se centrifugaron los homogeneizados a 48000 xg durante 15 minutos, se volvieron a suspender en 50 volúmenes de la misma disolución amortiguadora, se incubaron a 37 °C durante 15 minutos y se centrifuga y se volvieron a suspender dos veces más. Los sedimentos finales se congelaron y almacenaron a -80 °C hasta su utilización.

b) Ensayo de enlace: los sedimentos procedentes del cerebelo de rata se volvieron a suspender en Tris 50 mM, MgCl₂ 1,2 mM, CaCl₂ 2mM, a un pH de 7,4. Las membranas se incubaron en un volumen final de 1 ml durante 30 minutos a 0 °C con R₂14127 [³H] 1,5 nM en ausencia o presencia de fármacos competitivos. Se determinó el enlace no específico en presencia de R₂14127 1 μM (Lavreysen H *et al.*, *Mol. Pharmacol.* 63:1082-1093, 2003). La incubación se detuvo mediante la adición de una disolución amortiguadora Tris fría a un pH de 7,4 y una filtración

rápida a través de filtros Filtermat 1.204-401 (Wallac) tratados previamente con polietilenimina al 0,5%. Los filtros se lavaron con disolución amortiguadora fría y se realizó el recuento de la radiactividad retenida en los filtros mediante espectrometría de centelleo líquida.

- 5 c) Análisis de los datos: la inhibición del enlace específica de los radioligandos mediante los compuestos examinados se analizaron para estimar el valor de la concentración inhibidora 50% (IC50) mediante el software de ajuste de curvas no lineales Prism 4.0 (GrafPad, San Diego, CA). El valor de IC50 se convirtió en una constante de afinidad (Ki) mediante la ecuación de Cheng y Prusoff (Cheng, YC y Prusoff, W.H. *Biochem. Pharmacol.* 22, 3099-3108, 1973).

Resultados

- 10 La afinidad de los compuestos de la presente invención para el receptor mGlu1 es por lo menos 10 veces inferior a su afinidad para el receptor mGlu5.

Ejemplo 299

Afinidad de los antagonistas seleccionados para subtipo de receptores del grupo II (mGlu2 + mGlu3)

Ensayo de enlace con radioligandos en el receptor metabotrópico del glutamato del grupo II en el encéfalo de rata.

- 15 Métodos

- a) Preparación de membranas: se sacrificaron ratas Sprague Dawley (200-300 g, Charles River, Italia) mediante dislocación cervical y se homogeneizó el prosencéfalo (corteza, cuerpo estriado e hipocampo) (2x20 seg) en 50 volúmenes de Tris 50 mM fría a un pH de 7,4, utilizando un homogeneizador Politron (Kinematica). Se centrifugaron los homogeneizados a 48000 xg durante 15 minutos, se volvieron a suspender en 50 volúmenes de la misma disolución amortiguadora, se incubaron a 37 °C durante 15 minutos y se centrifuga y se volvieron a suspender dos veces más. Los sedimentos finales se congelaron y almacenaron a -80 °C hasta su utilización.

- b) Ensayo de enlace: los sedimentos procedentes del prosencéfalo de rata se lavaron tres veces con la disolución amortiguadora del ensayo enfriada con hielo (fosfato potásico 10 mM + bromuro potásico 100 nM, a un pH de 7,6). Los sedimentos finales se volvieron en 200 volúmenes de la disolución amortiguadora del ensayo y las membranas se incubaron en un volumen final de 1 ml durante 30 minutos a 0 °C con [3H] LY341495 1 nM en ausencia o presencia de fármacos competitivos. Se determinó el enlace no específico en presencia de 1-glutamato 1 µM (Wright R.A. *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 298:453-460, 2001; Mutel V *et al.*, *J. Neurochem.* 75, 2590-2601, 2000). La incubación se detuvo mediante la adición de una disolución amortiguadora Tris fría a un pH de 7,4 y una filtración rápida a través de filtros Filtermat 1.204-401 (Wallac) tratados previamente con polietilenimina al 0,5%. Los filtros se lavaron con disolución amortiguadora fría y se realizó el recuento de la radiactividad retenida en los filtros mediante espectrometría de centelleo líquida.

- c) Análisis de los datos: la inhibición del enlace específica de los radioligandos mediante los compuestos examinados se analizaron para estimar el valor de la concentración inhibidora 50% (IC50) mediante el software de ajuste de curvas no lineales Prism 4.0 (GrafPad, San Diego, CA). El valor de IC50 se convirtió en una constante de afinidad (Ki) mediante la ecuación de Cheng y Prusoff (Cheng, YC y Prusoff, W.H. *Biochem. Pharmacol.* 22, 3099-3108, 1973).

Resultados

Los compuestos de la presente invención no afectaron el enlace del [3H]LY341495 con los receptores metabotrópicos del glutamato del grupo II (mGlu2+ mGlu3) hasta 1000 nM.

- 40 Ejemplo 300

Determinación de la actividad funcional en el receptor mGlu5 como acumulación de fosfato de inositol

- Para determinar el modo de acción (agonista, antagonista o agonista inverso) de los compuestos examinados en el receptor mGlu5, la dependencia de la concentración de la estimulación de la producción de fosfato de inositol como respuesta al agonista (ácido glutamato o quisquálico) se comparó en ausencia y en presencia de distintas concentraciones de los propios compuestos examinados, determinándose en células que expresan el receptor mGlu5.

- Las células se incubaron previamente con el enzima de degradación del glutamato (1 U/ml de glutamato piruvato transaminasa) y 2 mM de piruvato para evitar la posible acción del glutamato liberado de las células. La estimulación se realizó a continuación en un medio que contenía LiCl 10 mM y distintas concentraciones del agonista (ácido glutamato o quisquálico) o compuestos a analizar con respecto a su actividad agonista.

Cuando se estudió la actividad antagonista, los compuestos examinados se añadieron a los cultivos celulares 20 minutos antes de la adición del agonista y se incubaron en presencia del agonista.

La incubación se detuvo añadiendo ácido perclórico enfriado con hielo y a continuación las muestras se neutralizaron, se centrifugaron y el sobrenadante se utilizó para la determinación de la acumulación de fosfato de inositol (IP) utilizando el sistema de ensayo Biotrak 1,4,5-trifosfato de D-mioinositol de Amersham Biosciences. Se puede determinar el 1,4,5-trifosfato de D-mioinositol (IP3) en el intervalo de 0,19 a 25 pmol (0,08 a 10,5 ng) por tubo. En el ensayo, el IP3 sin etiquetar compete con una cantidad fija de IP3 marcado con [3H] para un número limitado de proteínas de enlace con el IP3 suprarrenales bovinas. A continuación se separa el IP3 enlazado del IP3 libre por centrifugación, lo que conduce a la proteína de enlace a la parte inferior del tubo. El IP3 libre del sobrenadante se puede retirar por decantación simple, dejando la fracción enlazada adherida al tubo. La medición de la radiactividad del tubo permite determinar la cantidad de IP3 sin marcar de la muestra mediante la interpolación a partir de una curva normalizada.

Se determinó la proporción EC50/IC50 mediante análisis de regresión no lineal utilizando el software Prism 4.0 (GrafPad, San Diego, CA).

Resultados

Los compuestos de la presente invención presentaron actividad antagonista.

Ejemplo 301

Efecto en la cistometría de ratas despiertas

Métodos:

Se utilizaron ratas Sprague-Dawley [CrI: CD[®] (SD) IGS BR] de 300 a 400g de peso corporal suministradas por Charles River Italia. Los animales se alojaron con acceso libre a la comida y el agua y se mantuvieron en un ciclo forzoso de 12 horas de luz / 12 horas de oscuridad a 22-24 °C de temperatura, excepto durante el experimento. Para cuantificar los parámetros urodinámicos en las ratas despiertas, los estudios cistometrográficos se realizaron según el procedimiento indicado anteriormente (Guarneri *et al.*, *Pharmacol. Res.* 24: 175, 1991).

En pocas palabras, se anestesiaron las ratas mediante la administración intraperitoneal de 3 ml/kg de solución Equithesin (pentobarbital 30 mg/kg e hidrato de cloral 125 mg / kg) y se dispusieron en decúbito supino. Se realizó una incisión siguiendo la línea media de aproximadamente 10 mm en la pared abdominal afeitada y lavada. Se retiró con cuidado la vejiga urinaria de los tejidos adherentes, se vació y a continuación se dispuso una cánula a través de una incisión en el cuerpo de la vejiga, utilizando una cánula de polietileno (0,58 mm de diámetro interno, 0,96 mm de diámetro externo) y se realizó una sutura permanente con hilo de seda. La cánula se expuso al exterior a través de un túnel subcutáneo de la región retrocapsular, donde se conectó a un adaptador de plástico a fin de evitar el riesgo de que el animal la retirara. Para las pruebas con fármacos, las ratas se utilizaron un día después de la implantación.

En el día del experimento, las ratas se dispusieron en jaulas de Bollman modificadas, es decir, jaulas de contención suficientemente grandes para permitir a que las ratas adoptasen una posición normal en cuclillas, pero suficientemente estrechas a fin de evitar que se diesen la vuelta. Tras un período de estabilización de aproximadamente 20 minutos, el extremo libre de la cánula de la vejiga se conectó a través de un tubo en forma de T a un transductor de presión (Statham P23XL) y a una bomba peristáltica (Gilson Minipuls 2) para la infusión continua de una disolución salina caliente (37 °C) en la vejiga urinaria, con un caudal constante de 0,1 ml/minuto. La señal de la presión intraluminal durante la infusión de la disolución salina en la vejiga (cistometrograma) se registró continuamente en un polígrafo (Rectigraf-8K San-ei con un amplificador BM614/2 de Biomedica Mangoni) o se almacenó en el PC mediante el sistema de captura de datos (PowerLab, software Chart 4, AD Instruments). A partir del cistometrograma se analizó la capacidad volumétrica de la vejiga (BVC). La BVC (en ml) se define como el volumen de disolución salina infundida en la vejiga necesaria para provocar la contracción del detrusor seguido de la micción. El valor basal de la BVC se consideró como la media de los valores observados en el cistometrogramas registrados en un período inicial comprendido entre 30 y 60 minutos. En este punto del ensayo, se interrumpió la infusión y se administraron los compuestos a analizar por vía oral mediante una sonda gástrica. Se reinició la infusión de la vejiga y se analizaron los cambios en la BVC a partir de los valores medios obtenidos en los cistometrogramas observados durante 1, 2 y 3 horas tras el tratamiento. Los compuestos se administraron en un volumen de 2 ml/kg. Los grupos de animales de control recibieron una cantidad de vehículo correspondiente a una disolución de metocel al 0,5% en agua.

En las condiciones de ensayo proporcionadas, la determinación de la BVC equivale a la determinación del intervalo de tiempo entre las micciones.

Análisis estadístico

Cada grupo experimental comprendía entre 4 y 11 animales. Todos los datos se expresaron como media \pm error estándar. Todos los datos se expresaron como media \pm error estándar. El porcentaje de cambio de la BVC con respecto al valor basal, así como el valor del Δ (diferencia en ml) de la BVC (BVC en el instante "x" menos el valor basal), también se analizaron para cada rata/instante. En las figuras, se presentan los datos como el cambio en % con respecto al valor basal.

El análisis estadístico de los valores de la BVC, así como en los valores del Δ , se realizó mediante el software S.A.S./STAT, versión 6.12. La diferencia entre el vehículo y el efecto del tratamiento activo se analizó en los valores del Δ de la BVC, mientras que la diferencia entre los valores en distintos instantes con respecto a los valores basales se analizó con los datos originales de la BVC.

5 Resultados

La evolución temporal de los efectos de la dosis administrada por vía oral del ejemplo 1 se representa en la figura 1. Se demostró que el compuesto administrado en 1 y 3 mg/kg p.o. era efectivo en el aumento de la capacidad volumétrica de la vejiga (figura 1).

10 La evolución temporal de los efectos de la dosis administrada por vía oral del ejemplo 10 se representa en la figura 2. La administración de 0,3 mg/kg aumentó ligeramente la capacidad volumétrica de la vejiga (no estadísticamente significativa); se demostró la eficacia de la dosis de 1 mg/kg para aumentar la capacidad volumétrica de la vejiga (efecto estadísticamente significativo después de 2 y 3 horas de tratamiento).

Los mismos resultados se obtuvieron con el ejemplo 5 y 6.

15 La evolución temporal de los efectos del compuesto de referencia MTEP, administrado por vía oral en 1 y 3 mg/kg, se representa en la figura 3. La dosis de 1 mg/kg supuso únicamente un ligero aumento de la capacidad volumétrica de la vejiga, mientras que la dosis de 3 mg/kg produjo un aumento continuo de este parámetro, que resultó estadísticamente significativo en el grupo del vehículo después de 3 horas de tratamiento.

20 La actividad de los compuestos de la presente invención y la norma de referencia expresada como MED (es decir, dosis mínima eficaz que provoca un aumento estadísticamente significativo de la capacidad volumétrica de la vejiga) se presentan en la Tabla XIII.

TABLA XIII

Ejemplos	Cistometría in vivo MED (mg/kg v.o.)
Ejemplo 1	3
Ejemplo 5	0,1
Ejemplo 6	1
Ejemplo 9	1
Ejemplo 10	1
Ejemplo 32	3
Ejemplo 37	3
Ejemplo 49	0,3
Ejemplo 50	1
Ejemplo 61	1
Ejemplo 196	3
Ejemplo 202	0,3
MTEP	3

Ejemplo 302

25 Extravasación de plasma en la duramadre de ratas provocada mediante la estimulación eléctrica del ganglio trigémino

La estimulación eléctrica del ganglio trigémino provoca una inflamación de la duramadre que causa la extravasación del plasma. Este modelo con animales se acepta ampliamente para analizar fármacos útiles para las jaquecas.

30 Unos machos de rata Wistar con un peso comprendido entre 175 y 190 g se anestesiaron con 50 mg/kg i.p. de pentobarbital y se dispuso una cánula en la vena yugular destinada a la inyección de los fármacos. Los animales se dispusieron en un marco estereotáxico. Se realizaron unas perforaciones simétricas de 3,0 mm lateralmente y 3,2 mm posteriormente desde el bregma y se descendieron 9,5 mm los electrodos desde la duramadre. El compuesto a analizar o la disolución con el vehículo de control se administró por vía intravenosa 10 minutos antes de la estimulación eléctrica del ganglio trigémino derecho (5 min, 2,0 mA, 5 Hz, 5 ms de duración y azul de Evans (30 mg/kg i.v.), se administró 5 min antes de la estimulación eléctrica como marcador de extravasación de las proteínas plasmáticas. 15 minutos después del final del período de estimulación, se procedió a la venoclisia de los animales con 50 ml de disolución salina a través del ventrículo cardíaco izquierdo para eliminar el azul de Evans intravascular. La duramadre se retiró, se sometió a inmunotransferencia en seco y se pesó. Se extrajo el azul de Evans de los tejidos en 0,3 ml de formamida a 50 °C durante 24 h. Las concentraciones del tinte se determinaron con un espectrofotómetro a 620 nm de longitud de onda, interpolándose en una curva normalizada y se expresándose como ng de contenido en azul de Evans por mg el peso tisular.

40

La extravasación se expresó como el cociente calculado al dividir el contenido de azul de Evans del lado estimulado por el contenido de azul de Evans del lado sin estimular.

Ejemplo 303

Modelo de la GERD en perros

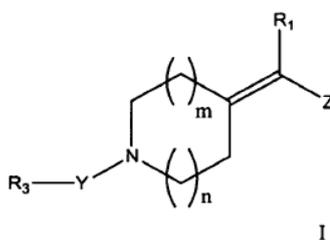
- 5 Se realizó una esofagostomía crónica a perros Beagle para permitir el paso de un catéter manométrico y una sonda de pH por el esófago y el estómago.

Tras registrar la presión basal del esfínter esofágico inferior y del estómago, se administraron los compuestos a analizar y el vehículo de control por vía intravenosa.

- 10 Se provocaron relajaciones pasajeras del esfínter esofágico inferior (TLESR) y reflujo ácido mediante la infusión de una comida acidificada seguido por la distensión del estómago mediante una bomba peristáltica infundiendo aire a 40 ml/min, según Stakeberg J. y A. Lehmann, (*Neurogastroenterol. Mot.* (1999) 11: 125-132). Los principios activos redujeron en función de la dosis la frecuencia de TLESR y las TLESR asociadas al reflujo ácido. La actividad se determinó como % de inhibición de ambos parámetros en comparación con el vehículo de control.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos que presenta la fórmula general I



en la que

Z representa un grupo de fórmula $-C\equiv C-R_2$ o $-CH=CH-R_2$;

R₁ representa

- un átomo de hidrógeno o halógeno, o
- un grupo hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxycarbonilo C₁-C₆, alquilcarboniloxilo C₁-C₆, alkoxycarboniloxilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, di-(alquilo C₁-C₆)-amino o cicloalquilo C₃-C₁₄;

R₂ representa

- un grupo heterocíclico C₁-C₉ monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que comprende entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre,
- un grupo arilo C₆-C₁₄ monocíclico, bicíclico o tricíclico opcionalmente sustituido,
- un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido,
- un grupo alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, o
- un grupo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido,

o R₂ representa un grupo $-C(O)-R_2A$ en el que R₂A se define como R₂ anteriormente;

R₃ representa

- un átomo de hidrógeno,
- un grupo alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido,
- un grupo tricíclico C₁-C₁₄ monocíclico, bicíclico o tricíclico opcionalmente sustituido que comprende entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre,
- un grupo arilo C₆-C₁₄ monocíclico, bicíclico o tricíclico opcionalmente sustituido,
- un grupo cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido, o
- un grupo cicloalqueno C₃-C₆ opcionalmente sustituido,

Y representa un grupo de fórmula $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-NH-C(O)-$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_6)-C(O)-$, $-O-C(O)-$, $-NH-C(S)-$, $-N(\text{alquilo } C_1-C_6)-C(S)-$, $-O-C(S)-$ o $-SO_2-$ o no se encuentra presente.

m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1 o 2;

siendo los sustituyentes de cada grupo opcionalmente sustituido

- un átomo de halógeno o un grupo oxo, nitro, ciano, hidroxilo, carbamilo, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆ o alquilo alquilcarbonilo-(C₁-C₆) o un grupo de fórmula $-NR^*R^*$ en la que cada R* representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, fenilo o bencilo, o
 - un grupo alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆ o alcoxi C₁-C₆, pudiendo presentar cada uno de los mismos opcionalmente entre 1 y 8 sustituyentes seleccionados independientemente de entre oxo, halo, ciano, nitro, amino, hidroxilo o fenilo,
 - un grupo monocicloalquilo o bicicloalquilo C₃-C₉ que presenta opcionalmente entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo C₁-C₆, oxo, halo, ciano, nitro, amino, hidroxilo o fenilo, o
 - un grupo de fórmula $-A$, $-O-A$, $-C(O)-A$, $-(CH_2)_q-A$, $-NR^{**}-A$, $-C(O)NR^{**}-A$, $-NR^{**}C(O)-A$ u $-OC(O)-A$, en el que A representa un grupo fenilo o un grupo heterocíclico C₁-C₈ que presenta entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, pudiendo presentar cada uno de los grupos A opcionalmente entre 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halo, hidroxilo, ciano, nitro y alquilo C₁-C₆,
- cada R** representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, y q es 0 o un número entero comprendido entre 1 y 6;

con la excepción de que si Z representa un grupo de fórmula $-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}_2$, R_1 representa un átomo de hidrógeno y oxo e hidroxí quedan excluidos de los sustituyentes opcionales;
o un enantiómero, diastereoisómero, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que Z representa un grupo de fórmula $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}_2$, en el que R_2 es tal como se ha definido en la reivindicación 1.

3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R_1 representa un átomo de hidrógeno o flúor o un grupo metilo.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que m es 1 y n es 1.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Y representa un grupo de fórmula $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_6)-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{S})-$ o $-\text{SO}_2-$ o no se encuentra presente.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R_2 representa

- un grupo heterocíclico C_1-C_9 monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que comprende entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre,
- un grupo fenilo opcionalmente sustituido,
- un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido,
- un grupo alqueno C_2-C_6 opcionalmente sustituido,
- un grupo cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido,

o R_2 representa un grupo $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_2\text{A}$ en el que R_2A se define como R_2 en la presente reivindicación;

7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que R_2 representa un grupo pirrolidinilo, tiazolilo, piridilo, quinolilo, quinoxalinilo o fenilo, opcionalmente sustituidos, siendo los sustituyentes de cada grupo opcionalmente sustituido un átomo de flúor, cloro o bromo o un grupo oxo, nitro, ciano, cianometilo, acetilo, metilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, acetamino, 2,2-dimetilpropanoilamino, 3,3-dimetil-2-oxo-1-azetidino, 1-pirrolidinilmetilo, 1H-pirazol-1-ilo, 3-metil-1, 2,4-oxadiazol-5-ilo o morfolino.

8. Compuesto según la reivindicación 7, en el que R_2 representa un grupo piridilo o fenilo sustituido con un átomo de flúor y/o un grupo metilo, siendo opcionales los sustituyentes adicionales.

9. Compuesto según la reivindicación 7, en el que R_2 representa un grupo 6-metil-2-piridilo, 5-ciano-2-piridilo, 3-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo o 3,5-difluorofenilo.

10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R_3 representa

- un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido con un grupo opcionalmente sustituido A,
- un grupo heterocíclico C_1-C_9 monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que comprende entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre,
- un grupo fenilo opcionalmente sustituido,
- un grupo cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido, o
- un grupo cicloalqueno C_3-C_6 opcionalmente sustituido.

11. Compuesto según la reivindicación 10, en el que R_3 representa un grupo heterocíclico C_1-C_9 monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que comprende entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre y por lo menos 2 átomos de carbono adyacentes, enlazándose uno de los mismos con el átomo de nitrógeno del anillo ilustrado que contiene nitrógeno (sin Y) y presentando el otro de los mismos un sustituyente ciano o nitro, siendo opcionales los sustituyentes adicionales.

12. Compuesto según la reivindicación 10, en el que R_3 representa un grupo pirrolidinilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, isoxazolilo, furilo, tienilo, piridilo, piperidilo, pirazinilo, pirimidinilo, morfolinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, indolilo, isoindolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, 1,2,3-benzotriazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, pirido[2,3-b]pirazinilo, 1,4-benzoxazinilo o fenilo, opcionalmente sustituido, siendo los sustituyentes de cada grupo opcionalmente sustituido un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo o un grupo metilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, acetilo, acetamino, fenilo, benciloxi, fenilcarbamoilo, 4-fluorofenilo, 3-fluoro-4 -metilfenilo, 2-furilo, 2-tienilo, 4-piridilo, piperidino, 2-pirimidinilo, 2-pirrimidinilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 2-metil-1,3-tiazol-4-ilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 2,5-dimetil-1H-pirrol-1-ilo.

13. Compuesto según la reivindicación 10, en el que R_3 representa un grupo 6-metil-3-nitro-2-piridilo, 6-metil-3-ciano-2-piridilo, 4-metoxi-3-ciano-2-piridilo, 3-ciano-2-tienilo, o 3-ciano-2-pirazinilo.

14. Cualquiera de los compuestos siguientes según la reivindicación 1, o un enantiómero, diastereoisómero, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en particular:

- 5 • 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina
- 1-(t-butoxicarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina
- 4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina
- 1-(2-nitrofenil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina
- 1-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina
- 10 • 1-(6-metoxi-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina
- 1-(5-metil-2-nitrofenil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina
- 1-(5-metoxi-2-nitrofenil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina
- 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina
- 1-(3-nitro-2-piridil)-4-(3-fenil-prop-2-iniliden)-piperidina
- 15 • 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina
- 1-fenilcarbamoil-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina
- 1-morfolinocarbonil-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-benzoil-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-butilaminotiocarbonil-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-etilaminothiocarbonil-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 20 • 1-(t-butilcarbamoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-nitrofenilcarbamoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-nitrobenzoilo)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-etoxi-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-ciclohexilaminotiocarbonil-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 25 • 1-fenilaminothiocarbonil-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(1-fenilcarbamoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-butiril-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-etilcarbamoil-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-etilcarbamoil-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 30 • 1-bencil-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-butil-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(4-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3-quinolilo)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(6-morfolino-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 35 • 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(6-fluoro-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(6-acetil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(6-isopropoxi-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3-metoxi-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-fenil-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 40 • 1-(2-cianofenil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(4-metoxi-2-nitrofenil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(t-butoxicarbonil)-4-[3-(5-ciano-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(t-butoxicarbonil)-4-[3-(6-ciano-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(5-ciano-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 45 • 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(6-ciano-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(t-butoxicarbonil)-4-[3-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 4-[3-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 50 • 1-(5-ciano-2-metoxifenil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(5-bromo-2-ciano-3-fluorofenil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(4-fluoro-2-nitrofenil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(4-ciano-2-nitrofenil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-[2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-5-pirimidinil]-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 55 • 1-(6-quinoxalinil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(2-piridil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(6-ciano-2-piridil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(4-hidroxi-2-nitrofenil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-trifluorometil-2-piridil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 60 • 1-(6-trifluorometil-2-piridil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(S-trifluorometil-2-piridil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-ciano-2-piridil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(t-butoxicarbonil)-4-[1-fluoro-3-fenil-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[1-fluoro-3-fenil-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 65 • 1-(2-metoxietoxicarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(2-cianoetoxicarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,

- 1-benciloxicarbonil-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(2-fluoro-4-nitro-fenoxicarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(2-tienilmetoxicarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 5 • 1-(2-piridiloxicarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(1-metil-4-piperidiniloxicarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-[2-(1H-indol-3-il)-etoxicarbonil]-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(2,2,2-trifluoro-1-trifluorometiletoxicarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(2,3,4-trifluorofenoxicarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 10 • 1-(ciclohexiloxicarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(cyclobutilmetoxicarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(5-bromo-2-pirridiloxicarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-fenoxipropoxicarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(4,6-dimetilpirrimidiniloxicarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 15 • 1-(N-metil-N-fenilcarbamoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(N,N-dietilcarbamoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(N,N-dimetilcarbamoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(N-metil-N-3-nitrofenilcarbamoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(N-metil-N-butilcarbamoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 20 • 1-[N-metil-N-(t-butil)-carbamoil]-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(N-metil-N-etilcarbamoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-[N-metil-N-(1-feniletil)-carbamoil]-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(N-etil-N-isopropilcarbamoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(p-tolisulfonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 25 • 1-(2-nitrofenilsulfonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-fenilsulfonil-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-[5-(2-oxo-1-pirrolidinil)-2-metilfenilsulfonil]-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(4-metoxifenilsulfonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(4-bromo-2,5-difluorofenilsulfonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 30 • 1-bencilsulfonil-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-etilsulfonil-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(2-cloro-4-cianofenilsulfonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-fluorobencilsulfonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-ciclohexilmetilsulfonil-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 35 • 1-(4-metil-3-nitrofenilsulfonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(2,2,2-trifluoroetil-sulfonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(4-isopropilfenilsulfonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(4-cianofenilsulfonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(5-cloro-2-metoxi-4-metilfenilsulfonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 40 • 1-(7,7-dimetil-2-oxo-biciclo[2.2.1]hept-1-ilmetilsulfonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-[3-(4-metoxifenoxi)-propilsulfonil]-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-bromofenilsulfonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(4-bromo-2-fluorofenilsulfonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 45 • 1-(6-cloroimidazol[2,1-b]tiazol-5-ilsulfonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-ilsulfonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)-fenilsulfonil]-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-[5-(t-butil)-2-metoxifenilsulfonil]-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(2-nitrobenzoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 50 • 1-(2-pirrazinilcarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-bromobenzoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(4-fenil-4-oxobutiril)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(4-nitrobenzoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-metil-2-nitrobenzoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 55 • 1-heptanoil-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(2-tienilcarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(4,4,4-trifluorobutiril)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-[3-(2-pirrimidiniloxi)-benzoil]-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(5-bromo-3-piridilacetil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 60 • 1-(5-quinolilcarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-[5-amino-5-oxo-3-(4-clorofenil)-pentanoil]-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-ftalimidopropionil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-cloro-4,5-dimetoxibenzoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(2-metoxi-3-piridilcarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 65 • 1-[5-metil-1-(4-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-3-ilcarbonil]-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-bromofenoxiacetil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-benzoil]-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,

- 1-ftalimidoacetil-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(5-fluoro-1H-indol-3-ilacetil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(2-cloro-6-metoxi-4-piridilcarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 5 • 1-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilcarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(2-nitrofenoxiacetil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(2,5-dimetil-3-furilcarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(5-cloro-2-tienilcarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-yodobenzoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 10 • 1-(3,5-difluorofenilacetil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(2,6-dimetoxi-3-piridilcarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(2-cloro-6-metil-4-piridilcarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(5-metoxi-1H-indol-3-ilcarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3,3-dimetilbutiril)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 15 • 1-metoxiacetil-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(4-metoxibenzoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-metoxibenzoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(2-metoxibenzoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(2-metoxi-3-piridilcarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 20 • 1-[1-(4-piridil)-4-piperidinilcarbonil]-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-[3(4H)-oxo-2H-1,4-benzoxazin-6-ilcarbonil]-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-[3-(3-fluorofenoxi)-propionil]-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(2-piperidino-S-pirrimidinilcarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-[1-(3-fluoro-4-metilfenil)-2-oxopirrolidin-4-ilcarbonil]-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(4-acetamido-2-metilbenzoilo)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 25 • 1-(3-clorobenzoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-fenilbenzoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(2-furoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-fenilacetil-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 30 • 1-(4-fenilbutiril)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-fluorobenzoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-metilbenzoilo)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-cianobenzoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-trifluorometoxibenzoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 35 • 1-(3-trifluorometilbenzoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(5-bromo-2-furoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(5-nitro-2-furoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(5-fenil-2-furoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-cloro-2-tienilcarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 40 • 1-(4-metil-2-tienilcarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(5-metil-2-tienilcarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(2,5-dicloro-3-tienilcarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-furoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(5-fenil-3-isoxazolilcarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 45 • 1-[5-(2-tienil)-1H-pirazol-3-il-carbonil]-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-[5-(2-furil)-1H-pirazol-3-il-carbonil]-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(5-nitro-2-tienilcarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-benciloxibenzoil-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-metil-2-furoil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 50 • 1-(3-etoxi-2-tienilcarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(5-acetil-2-tienilcarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(5-fenil-2-tienilcarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-[3-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)-benzoil]-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(5-cloro-4-metoxi-3-tienilcarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 55 • 1-(5-metiltio-2-tienilcarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-cloro-4-metil-2-tienilcarbonil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-[3-(1,3-tiazol-2-il)-benzoil]-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-[3-(2-pirimidinil)-benzoil]-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-nitro-2-piridil)-4-(4-oxo-pent-2-iniliden)-piperidina,
- 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[4-(4-fluorofenil)-4-oxo-but-2-iniliden]-piperidina,
- 60 • 1-(3-nitro-2-piridil)-4-(5,5-dimetil-4-oxo-hex-2-iniliden)-piperidina,
- 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[4-(2-tienil)-4-oxo-but-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-nitro-2-piridil)-4-(4-ciclohexil-4-oxo-but-2-iniliden)-piperidina,
- 1-(3-nitro-2-piridil)-4-(5-metil-4-oxo-hex-5-en-2-iniliden)-piperidina,
- 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 65 • 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(4-ciano-3-fluorofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-prop-2-iniliden]-piperidina,

- 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3,5-difluorofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(4-cianofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(4-(3,3-dimetil-2-oxo-1-azetidino)-fenil)-prop-2-inilideno]-piperidina,
- 5 • 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(4-(1-pirrolidinilmetil)-fenil)-prop-2-inilideno]-piperidina,
- 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(2,3-dimetoxifenil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3-trifluorometilfenil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3-bromofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3-metilfenil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 10 • 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3-metoxifenil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(6-quinoxalil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3-cianometilfenil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3-nitrofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3-cianofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3-clorofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 15 • 1-(t-butoxicarbonil)-4-(hept-2-iniliden)-piperidina,
- 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(6-trifluorometil-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(2-fluoro-6-metil-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3-bromo-2-cloro-4-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 20 • 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3-bromo-2-fluoro-4-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3-fluoro-4-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(5-fluoro-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(6-fluoro-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(6-isopropoxi-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 25 • 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(2-etoxi-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina
- 1-(5-nitro-2-piridil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(6-metoxi-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3,5-difluorofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(5-bromo-2-pirimidinil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-metil-5-nitro-2-piridil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 30 • 1-(5-ciano-3-metil-2-piridil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(6-ciano-3-piridil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(4-metil-3-piridil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(4-isoquinolil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(4-metil-5-oxo-ciclopentenil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 35 • 1-(3-nitro-2-tienil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(5-nitro-2-furilo)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(5-fenilcarbamoil-2-furilo)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(2-metil-4-nitro-1H-5-imidazolil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(t-butoxicarbonil)-(3E)-3-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-inilideno]-pirrolidina,
- 40 • 1-(3-nitro-2-piridil)-4-(4-fenilbut-3-in-2-iliden)-piperidina,
- 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[(2E)-3-fenil-prop-2-enilideno]-piperidina,
- 1-(3-nitro-imidazo[1,2-a]piridina-2-il)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3-trifluorometoxifenil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 45 • 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(5-trifluorometil-3-piridil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-ciano-5-fenil-2-piridil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(2-propoxi-3-piridil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(pirido[2,3-b]pirazin-7-il)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 50 • 1-(3-ciano-2-tienil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina
- 1-(6-etoxi-3-piridil)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(2,6-difluorofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-[3-(1H-pirazol-1-ilmetil)-fenil]-prop-2-inilideno]-piperidina,
- 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-[2-(2,2-dimetil-propionilamino)-3-piridil]-prop-2-inilideno]-piperidina,
- 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-prop-2-inilideno]-piperidina,
- 55 • 1-(3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3-acetilfenil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(4-fluoro-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3,5-difluorofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3-fluorofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 60 • 1-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(6-fluoro-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(6-fluoro-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(2-fluoro-4-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(5-fluoro-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(5-ciano-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 65 • 1-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(2,5-difluorofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-ciano-6-metil-2-piridil)-4-[3-(3,5-difluorofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-ciano-6-metil-2-piridil)-4-[3-(3-fluorofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina,

- 1-(3-ciano-6-metil-2-piridil)-4-[3-(4-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-ciano-6-metil-2-piridil)-4-[3-(6-fluoro-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-ciano-6-metil-2-piridil)-4-[3-(5-ciano-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 5 • 1-(3-ciano-6-metil-2-piridil)-4-[3-(2-fluoro-4-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-ciano-6-metil-2-piridil)-4-[3-(2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-ciano-6-metil-2-piridil)-4-[3-(2,5-difluorofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-ciano-6-metil-2-piridil)-4-[3-(5-ciano-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-ciano-6-metil-2-piridil)-4-[3-(6-fluoro-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 10 • 1-(3-ciano-6-metil-2-piridil)-4-[3-(5-fluoro-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-ciano-4-metoxi-2-piridil)-4-[3-(3-fluorofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-ciano-4-metoxi-2-piridil)-4-[3-(3,5-difluorofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-ciano-4-metoxi-2-piridil)-4-[3-(2,5-difluorofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-ciano-4-metoxi-2-piridil)-4-[3-(2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 15 • 1-(3-ciano-4-metoxi-2-piridil)-4-[3-(6-fluoro-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-ciano-4-metoxi-2-piridil)-4-[3-(6-fluoro-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-ciano-4-metoxi-2-piridil)-4-[3-(2-fluoro-4-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-ciano-4-metoxi-2-piridil)-4-[3-(5-fluoro-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-ciano-4-metoxi-2-piridil)-4-[3-(5-ciano-3-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-ciano-4-metoxi-2-piridil)-4-[3-(5-ciano-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 20 • 1-(3-ciano-6-metil-2-piridil)-4-(4-fenil-but-3-in-2-ilideno)-piperidina,
- 1-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(6-bromo-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3-etoxifenil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3-acetilfenil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 25 • 1-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3-acetamidofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-4-[3-(3-acetonilfenil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-3-(3Z)-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-3-(3E)-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-4-(4-fenil-but-3-in-2-ilideno)-piperidina,
- 30 • 1-(1-metil-4-nitro-1H-imidazol-5-il)-4-(4-fenil-but-3-yn-2-ilideno)-piperidina,
- 1-(1-metil-4-nitro-1H-imidazol-5-il)-4-[3-(3,5-difluorofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(1-metil-4-nitro-1H-imidazol-5-il)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(4-nitro-1H-imidazol-5-il)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 1-(3-ciano-2-tienil)-4-[3-(2,5-difluorofenil)-prop-2-iniliden]-piperidina,
- 35 • 1-(6-metil-3-nitro-2-piridil)-4-[3-[3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-fenil]-prop-2-inilideno]-piperidina, o
- 1-(2-ciano-3-pirazinilo)-4-[3-(6-metil-2-piridil)-prop-2-iniliden]-piperidina.

15. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o un enantiómero, diastereoisómero, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mezclado con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

40

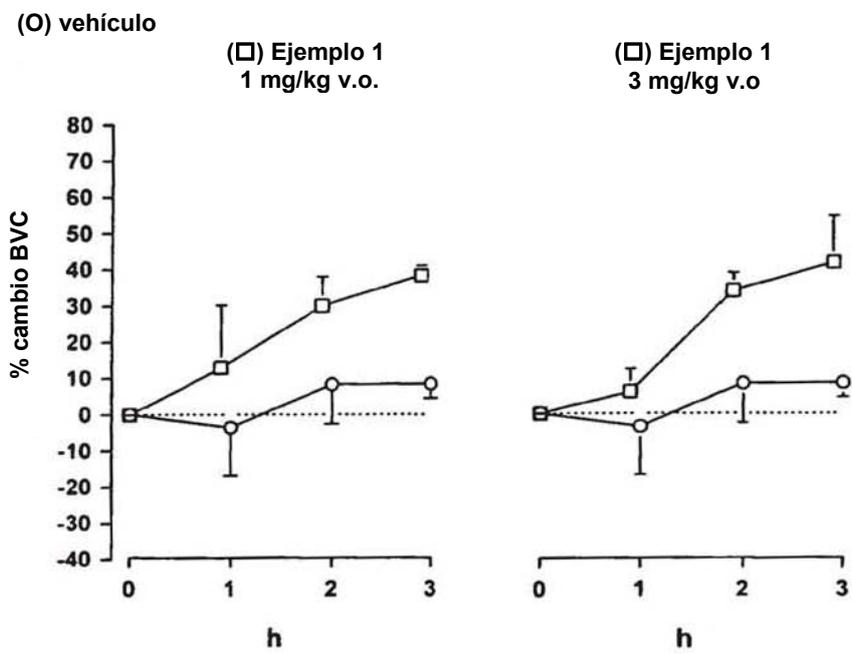


FIG 1.

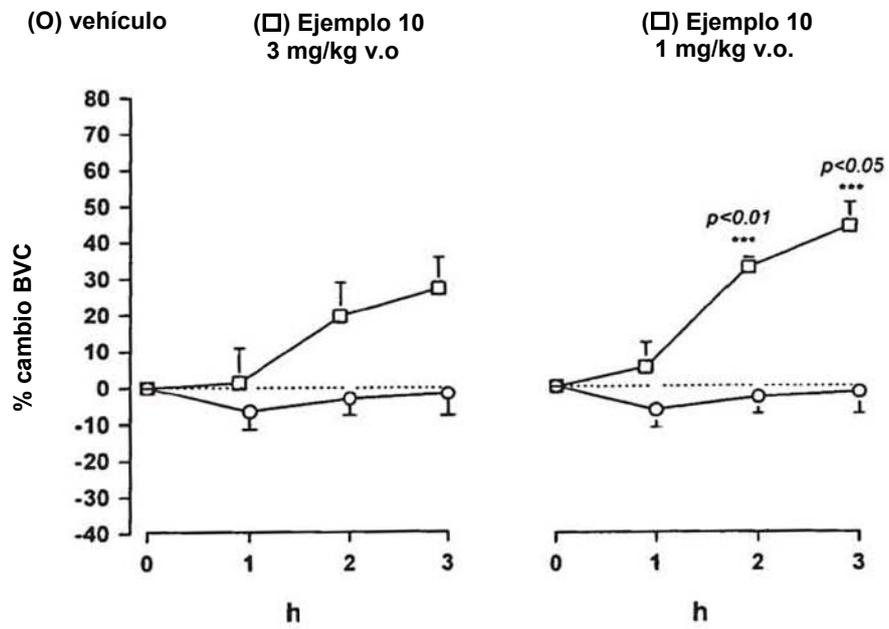


FIG. 2

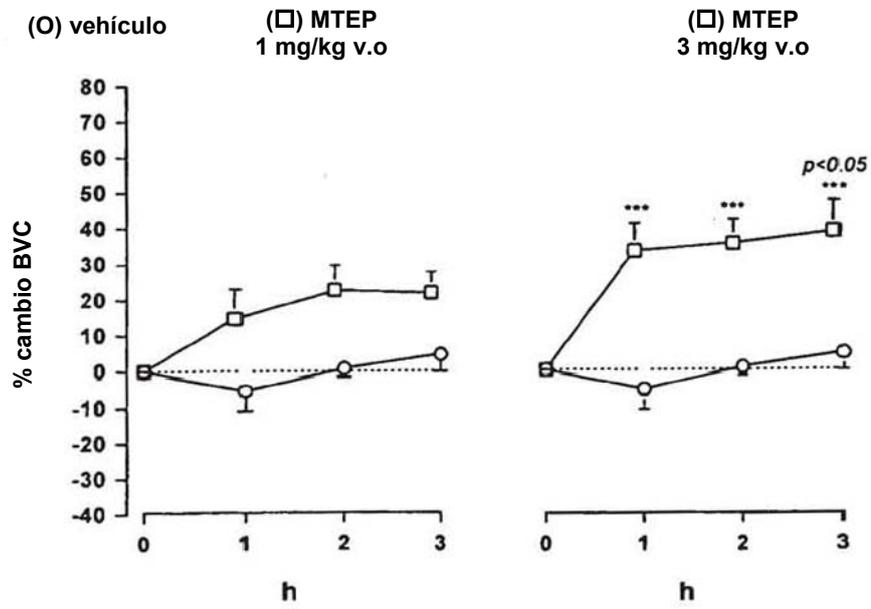


FIG. 3