

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 710**

51 Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2008 E 08749605 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2012 EP 2148879**

54 Título: **Tia(dia)zoles como antagonistas del receptor de dopamina 2 de disociación rápida**

30 Prioridad:

23.04.2007 EP 07106706

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

11.04.2013

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:

**MACDONALD, GREGOR, JAMES;
BARTOLOMÉ-NEBREDÁ, JOSÉ MANUEL y
VAN GOOL, MICHIEL, LUC, MARIA**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 400 710 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

Tia(dia)zoles como antagonistas del receptor de dopamina 2 de disociación rápida

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a derivados de [1-(bencil)-piperidin-4-il]-([1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina y [1-(bencil)-piperidin-4-il]-([1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina que son antagonistas del receptor de dopamina 2 de disociación rápida, a procedimientos para preparar estos compuestos y a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos como principio activo. Los compuestos encuentran utilidad como medicamentos para tratar o prevenir trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo esquizofrenia, ejerciendo un efecto antipsicótico sin efectos secundarios motores.

15 **Descripción de la invención**

La esquizofrenia es una enfermedad mental crónica y grave que afecta aproximadamente al 1% de la población. Los síntomas clínicos son evidentes a una edad relativamente temprana, surgiendo por lo general durante la adolescencia o adultez temprana. Los síntomas de la esquizofrenia habitualmente se dividen en los descritos como positivos, que incluyen alucinaciones, delirios y pensamientos desorganizados y los denominados negativos, que incluyen retraimiento social, afecto disminuido, pobreza del habla y la incapacidad de experimentar placer. Además, los pacientes esquizofrénicos padecen de déficits cognitivos, tales como memoria y atención alteradas. La etiología de la enfermedad es todavía desconocida, pero se ha planteado como hipótesis que las acciones anómalas de neurotransmisores son la razón fundamental de los síntomas de esquizofrenia. La hipótesis dopaminérgica es a menudo una de las más consideradas; ésta propone que la hiperactividad de la transmisión de dopamina es responsable de los síntomas positivos observados en pacientes esquizofrénicos. Esta hipótesis se basa en la observación de que drogas que potencian la dopamina, tales como amfetamina o cocaína, pueden inducir psicosis, y en la correlación que existe entre las dosis clínicas de antipsicóticos y su potencia en el bloqueo de receptores de dopamina D2. Todos los antipsicóticos comercializados median su eficacia terapéutica contra síntomas positivos bloqueando el receptor de dopamina D2. Aparte de la eficacia clínica, parece que los efectos secundarios principales de los antipsicóticos, tales como síntomas extrapiramidales (SEP) y discinesia tardía, también están relacionados con el antagonismo de dopamina. Los efectos secundarios debilitantes aparecen más frecuentemente con los antipsicóticos típicos o de primera generación (por ejemplo, haloperidol). Son menos pronunciados con los antipsicóticos atípicos o de segunda generación (por ejemplo, risperidona, olanzapina) e incluso están prácticamente ausentes con clozapina, que se considera el antipsicótico atípico prototípico. Entre las diferentes teorías propuestas para explicar la incidencia más baja de SEP observados con antipsicóticos atípicos, la que ha atraído mucho la atención durante los últimos quince años, es la hipótesis de múltiples receptores. Se deduce a partir de estudios de unión a receptor que muestran que muchos antipsicóticos atípicos interactúan con otros diversos receptores de neurotransmisores además de con receptores de dopamina D2, en particular con receptores de serotonina 5-HT₂, mientras que los antipsicóticos típicos como haloperidol se unen más selectivamente a los receptores D2. Esta teoría se ha cuestionado en los últimos años porque todos los antipsicóticos atípicos principales ocupan completamente a los receptores de serotonina 5-HT₂ a dosis clínicamente relevantes pero todavía difieren en la inducción de efectos secundarios motores. Como alternativa a la hipótesis de múltiples receptores, Kapur y Seeman ("Does fast dissociation from the dopamine receptor D2 explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis", *Am. J. Psychiatry* 2001, 158:3 págs. 360-369) han propuesto que los antipsicóticos atípicos pueden distinguirse de los antipsicóticos típicos por las velocidades a las que se disocian de receptores de dopamina D2. La disociación rápida del receptor D2 haría que un antipsicótico se adaptara mejor a la transmisión de dopamina fisiológica, permitiendo un efecto antipsicótico sin efectos secundarios motores. Esta hipótesis es particularmente convincente cuando se consideran clozapina y quetiapina. Estos dos fármacos tienen la velocidad de disociación más rápida de los receptores de dopamina D2 y conllevan un riesgo más bajo de inducción de SEP en seres humanos. Por el contrario, los antipsicóticos típicos asociados con una alta prevalencia de SEP, son los antagonistas de receptor de dopamina D2 que se disocian más lentamente. Por tanto, la identificación de nuevos fármacos basados en su velocidad de disociación del receptor D2 aparece como una estrategia válida para proporcionar nuevos antipsicóticos atípicos. Un objetivo adicional es combinar propiedades de disociación rápida con selectividad por receptores de dopamina D2. Se piensa que el perfil de múltiples receptores de los antipsicóticos atípicos actuales es la causa de otros efectos secundarios, tales como aumento de peso y diabetes. La búsqueda de antagonistas de D2 selectivos se ha ignorado como un enfoque durante algún tiempo pero se cree que usando compuestos más selectivos en clínica se puede reducir la incidencia de trastornos metabólicos asociados con fármacos antipsicóticos atípicos actuales.

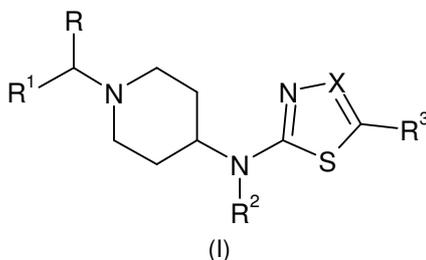
Es un objeto de la presente invención proporcionar compuestos novedosos que son antagonistas del receptor de dopamina 2 de disociación rápida que tienen un perfil farmacológico ventajoso tal como se explicó anteriormente, en particular la reducción de efectos secundarios motores, e interacciones moderadas o insignificantes con otros receptores que dan como resultado un riesgo reducido de desarrollo de trastornos metabólicos.

El documento WO 03/049736 da a conocer derivados de piperidina como ligandos para receptores o transportadores de dopamina, serotonina o norepinefrina.

El documento WO 02/068409 da a conocer piperidinas *N*-aciladas y compuestos estructuralmente relacionados como antagonistas de NMDA NR^{2B} útiles para aliviar el dolor.

5 Descripción detallada de la invención

Este objetivo se logra mediante los presentes compuestos novedosos según la fórmula (I):



10

las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que:

15 R es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹ es fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionándose cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alquioxilo C₁₋₄, perfluoroalquilo C₁₋₄ y perfluoroalquioxilo C₁₋₄; tienilo; tienilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄; o alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalquenilo C₅₋₇;

20

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

25 R³ es hidrógeno, trifluorometilo o ciano; y

X es N o CR⁴ en el que R⁴ es hidrógeno, trifluorometilo o ciano.

Los compuestos según la invención son antagonistas del receptor D₂ de disociación rápida. Esta propiedad hace que los compuestos según la invención sean especialmente adecuados para su uso como medicamento en el tratamiento o la prevención de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a un estado médico general, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno psicótico no especificado en otra categoría; psicosis asociada con demencia; trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo no especificado en otra categoría, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno bipolar no especificado en otra categoría, trastorno del estado de ánimo debido a un estado médico general, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno del estado de ánimo no especificado en otra categoría; trastorno de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático; retraso mental; trastornos del desarrollo generalizados; trastornos por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastornos de conducta disruptiva; trastorno de personalidad del tipo paranoide, trastorno de personalidad del tipo esquizoide, trastorno de personalidad del tipo esquizotípico; trastornos de tic, síndrome de Tourette; dependencia de sustancias; abuso de sustancias; abstinencia de sustancias; tricotilomanía.

30

35

40

Un experto en la técnica puede hacer una selección de compuestos basándose en los datos experimentales proporcionados en la parte experimental a continuación en el presente documento. Cualquier selección de compuestos está abarcada dentro de esta invención.

45

Un primer grupo de compuestos se refiere a compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que:

50 R es hidrógeno;

R¹ es fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionándose cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alquioxilo C₁₋₄, perfluoroalquilo C₁₋₄ y trifluorometoxilo; tienilo; tienilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalquenilo C₅₋₇;

55

R² es hidrógeno o metilo;

X es nitrógeno y

R³ es trifluorometilo.

5 Un segundo grupo de compuestos se refiere a compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas de los mismos, en la que

R es hidrógeno;

10 R¹ es fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionándose cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alquioxilo C₁₋₄, perfluoroalquilo C₁₋₄ y trifluorometoxilo; tienilo; tienilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄; o alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalqueno C₅₋₇;

15 R² es hidrógeno o metilo;

X es nitrógeno y

20 R³ es ciano.

Un tercer grupo de compuestos se refiere a compuestos de fórmula (I) y formas estereoisoméricas los mismos, en la que:

25 R es hidrógeno;

R¹ es fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionándose cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alquioxilo C₁₋₄, perfluoroalquilo C₁₋₄ y trifluorometoxilo; tienilo; tienilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄; o alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalqueno C₅₋₇;

30 R² es hidrógeno o metilo;

R³ es hidrógeno; y

35 X es CR⁴ en el que R⁴ es trifluorometilo.

Entre los compuestos de fórmula (I) y las formas estereoisoméricas de los mismos, los más interesantes son, por ejemplo,

40 [1-(4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-metil-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina (E1),

[1-(3-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-metil-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina (E2),

45 [1-(4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina (E4),

[1-(3,4-difluoro-bencil)-piperidin-4-il]-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina (E5),

50 [1-(3-fluoro-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina (E9),

1-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-piperidin-4-il]-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina (E10),

[1-(3-trifluorometoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina (E13),

55 5-[1-(3-trifluorometil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-[1,3,4]tiadiazol-2-carbonitrilo (E17),

5-[1-(3-fluoro-5-trifluorometil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-[1,3,4]tiadiazol-2-carbonitrilo (E18),

5-[1-(3,4-difluoro-bencil)-piperidin-4-ilamino]-[1,3,4]tiadiazol-2-carbonitrilo (E19),

60 5-[1-(3,4,5-trifluoro-bencil)-piperidin-4-ilamino]-[1,3,4]tiadiazol-2-carbonitrilo (E21),

[1-(3,4-difluoro-bencil)-piperidin-4-il]-(4-trifluorometiltiazol-2-il)-amina (E22),

65 (1-bencil-piperidin-4-il)-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina (D3) y

(1-bencil-piperidin-4-il)-(4-trifluorometiltiazol-2-il)-amina (D8).

En toda esta solicitud, el término "alquilo C₁₋₄" cuando se usa solo y cuando se usa en combinaciones tales como "alquiloxilo C₁₋₄", "perfluoroalquilo C₁₋₄", "dialquilamino C₁₋₄", incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, el término; "perfluoroalquilo C₁₋₄" incluye por ejemplo trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo y nonafluorobutilo; "cicloalquilo C₃₋₈" incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo; "cicloalqueno C₅₋₇" incluye ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo. El término halógeno incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

Las sales farmacéuticamente aceptables se definen como que comprenden las formas de sales de adición de ácido no tóxicas terapéuticamente activas que pueden formar los compuestos según la fórmula (I). Dichas sales pueden obtenerse tratando la forma de base de los compuestos según la fórmula (I) con ácidos apropiados, por ejemplo ácidos inorgánicos, por ejemplo hidrácido halogenado, en particular ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético, ácido hidroxiaético, ácido propanoico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido ciclámico, ácido salicílico, ácido *p*-aminosalicílico, ácido pamoico y ácido mandélico. Por el contrario, dichas formas de sales pueden convertirse en las formas libres mediante tratamiento con una base apropiada.

El término solvatos se refiere a hidratos y alcoholatos que pueden formar los compuestos de fórmula (I).

El término "formas estereoquímicamente isoméricas" tal como se usó anteriormente en el presente documento define todas las formas isoméricas posibles que pueden presentar los compuestos de fórmula (I). A menos que se mencione o se indique lo contrario, la designación química de los compuestos indica la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. Más en particular, los centros estereogénicos pueden presentar la configuración R o S; los sustituyentes en los radicales saturados cíclicos (parcialmente) bivalentes pueden presentar la configuración o bien *cis* o bien *trans*. Los compuestos que engloban dobles enlaces pueden presentar una estereoquímica E o Z en dicho doble enlace. Se abarcan dentro del alcance de esta invención formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I), tal como se preparan en los procedimientos descritos a continuación, pueden sintetizarse en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que pueden separarse entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Los compuestos racémicos de fórmula (I) pueden convertirse en las formas de sales diastereoméricas correspondientes mediante reacción con un ácido quirál adecuado. Dichas formas de sales diastereoméricas se separan posteriormente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan de las mismas mediante álcali. Una manera alternativa de separación de las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica cromatografía líquida usando una fase estacionaria quirál. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden derivarse de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca estereoespecíficamente. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos de preparación estereoespecíficos. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

Farmacología

Con el fin de encontrar compuestos antipsicóticos activos contra los síntomas positivos y que presenten un perfil de seguridad mejorado (incidencia de SEP baja y ningún trastorno metabólico), se han seleccionado compuestos que interaccionan selectivamente con el receptor de dopamina D2 y que se disocian rápido de este receptor. En primer lugar, los compuestos se seleccionaron por su afinidad a D2 en un ensayo de unión usando [³H]espiperona y membranas celulares de receptor de D2L humano. Los compuestos que muestran una CI₅₀ inferior a 10 μM se sometieron a prueba en un ensayo indirecto adaptado de un método publicado por Josee E. Leysen y Walter Gommeren, Journal of Receptor Research, 1984, 4(7), 817-845, para evaluar su velocidad de disociación.

Los compuestos se seleccionaron adicionalmente en un panel de más de 50 receptores acoplados a proteínas G comunes (RAPG) y se encontró que presentan un perfil limpio, es decir presentan afinidad baja por los receptores sometidos a prueba.

Algunos de los compuestos se han sometido a prueba adicionalmente en modelos *in vivo* tal como el "antagonismo de prueba de agitación inducida por apomorfina en ratas" y se encontró que son oralmente activos y biodisponibles.

En vista de la farmacología mencionada anteriormente de los compuestos de fórmula (I), se deduce que son adecuados para su uso como medicamento, en particular para su uso como antipsicótico. Más especialmente, los compuestos son adecuados para su uso como medicamento en el tratamiento o la prevención de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno

psicótico compartido, trastorno psicótico debido a un estado médico general, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno psicótico no especificado en otra categoría; psicosis asociada con demencia; trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo no especificado en otra categoría, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno bipolar no especificado en otra categoría, trastorno del estado de ánimo debido a un estado médico general, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno del estado de ánimo no especificado en otra categoría; trastorno de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático; retraso mental; trastornos del desarrollo generalizados; trastornos por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastornos de conducta disruptiva; trastorno de personalidad del tipo paranoide, trastorno de personalidad del tipo esquizoide, trastorno de personalidad del tipo esquizotípico; trastornos de tic, síndrome de Tourette; dependencia de sustancias; abuso de sustancias; abstinencia de sustancias; tricotilomanía.

Para optimizar el tratamiento de pacientes que padecen de un trastorno tal como se mencionó en el párrafo anterior, los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse junto con otros compuestos psicotrópicos. Por tanto, en el caso de esquizofrenia, pueden seleccionarse como objetivo los síntomas negativos y cognitivos.

La presente invención también se refiere a un método de tratamiento de animales de sangre caliente que padecen de tales trastornos, comprendiendo dicho método la administración sistémica de una cantidad terapéutica de un compuesto de fórmula (I) eficaz en el tratamiento de los trastornos descritos anteriormente.

La presente invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) tal como se definió anteriormente en el presente documento para la fabricación de un medicamento, en particular un medicamento antipsicótico, más especialmente un medicamento en el tratamiento o la prevención de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a un estado médico general, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno psicótico no especificado en otra categoría; psicosis asociada con demencia; trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo no especificado en otra categoría, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno bipolar no especificado en otra categoría, trastorno del estado de ánimo debido a un estado médico general, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno del estado de ánimo no especificado en otra categoría; trastorno de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático; retraso mental; trastornos del desarrollo generalizados; trastornos por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastornos de conducta disruptiva; trastorno de personalidad del tipo paranoide, trastorno de personalidad del tipo esquizoide, trastorno de personalidad del tipo esquizotípico; trastornos de tic, síndrome de Tourette; dependencia de sustancias; abuso de sustancias; abstinencia de sustancias; tricotilomanía.

Los expertos en el tratamiento de tales enfermedades podrían determinar la cantidad diaria terapéutica eficaz a partir de los resultados de los ensayos presentados a continuación en el presente documento. Una cantidad diaria terapéutica eficaz será de desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente desde aproximadamente 0,05 mg/kg hasta aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula (I).

Para facilitar su administración, los compuestos objeto pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Los compuestos según la invención, en particular los compuestos según la fórmula (I), una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable de los mismos, una forma estereoquímicamente isomérica de los mismos, una forma de *N*-óxido de los mismos y un profármaco de los mismos, o cualquier subgrupo o combinación de los mismos pueden formularse en diversas formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones apropiadas pueden citarse todas las composiciones empleadas habitualmente para administrar sistémicamente fármacos. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como principio activo se combina en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, portador que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en una forma farmacéutica unitaria adecuada, en particular, para administración por vía oral, por vía rectal, por vía percutánea, por inyección parenteral o por inhalación. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en una forma farmacéutica oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros componentes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende solución salina, disolución de glucosa o una mezcla de solución salina y disolución de glucosa. Pueden prepararse

disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende solución salina, disolución de glucosa o una mezcla de solución salina y disolución de glucosa. Las disoluciones inyectables que contienen compuestos de fórmula (I) pueden formularse en un aceite para acción prolongada. Aceites apropiados para este fin son, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de soja, ésteres de glicerol sintéticos de ácidos grasos de cadena larga y mezclas de estos y otros aceites. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse portadores líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. También se incluyen preparaciones en forma sólida que se pretende que se conviertan, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente de potenciación de penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones menores, aditivos que no introducen un efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversas maneras, por ejemplo, como un parche transdérmico, como una pipeta para aplicación en la piel, como una pomada. Sales de adición de ácido o base de compuestos de fórmula (I) debido a su solubilidad en agua aumentada con respecto a la forma de base o ácido correspondiente, son más adecuadas en la preparación de composiciones acuosas.

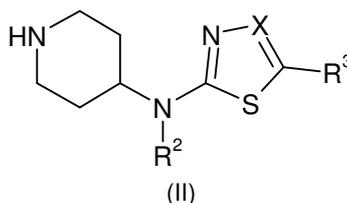
Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en una forma farmacéutica unitaria para facilitar su administración y uniformidad de dosificación. Forma farmacéutica unitaria tal como se usa en el presente documento se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, obleas, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de los mismos.

Ya que los compuestos según la invención son compuestos potentes que pueden administrarse por vía oral, son especialmente ventajosas composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos para administración por vía oral.

Con el fin de potenciar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de fórmula (I) en composiciones farmacéuticas, puede ser ventajoso emplear α -, β - o γ -ciclodextrinas o sus derivados, en particular ciclodextrinas sustituidas por hidroxialquilo, por ejemplo 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina. Además codisolventes tales como alcoholes pueden mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos según la invención en composiciones farmacéuticas.

Preparación

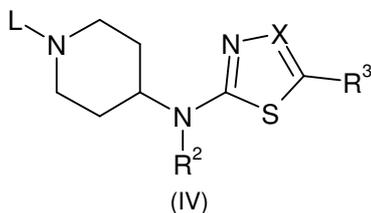
Los compuestos de fórmula (I), en la que R, R¹, R² y R³ son tal como se definieron anteriormente y X es nitrógeno, podrían prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II),



en la que R² y R³ son tal como se definieron anteriormente y X es nitrógeno, con un reactivo de fórmula R¹-CHY-R (III-a), en la que R y R¹ son tal como se definieron anteriormente e Y representa un grupo saliente tal como halógeno, por ejemplo cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfoniloxilo, por ejemplo metilsulfoniloxilo, trifluorometilsulfoniloxilo o metilfenilsulfoniloxilo en presencia de una base tal como diisopropiletilamina o 1,5,7-triazabicyclo[4,4,0]dec-5-eno soportado por polímero, en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo y en condiciones de reacción adecuadas, tales como una temperatura conveniente, mediante o bien calentamiento convencional o bien con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para garantizar la finalización de la reacción.

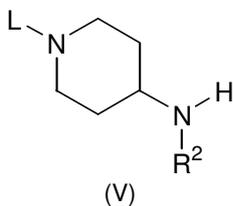
Alternativamente, los compuestos de fórmula (I), en la que R, R¹, R² y R³ son tal como se definieron anteriormente y X es nitrógeno, podrían prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) en la que R² y R³ son tal como se definieron anteriormente y X es nitrógeno, mediante *N*-alquilación reductora con un reactivo de fórmula R¹-C(=O)-R (III-b), en la que R y R¹ son tal como se definieron anteriormente, en presencia de un agente reductor adecuado tal como triacetoxiborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro soportado por polímero, un catalizador ácido adecuado, tal como ácido acético, en un disolvente inerte de reacción adecuado tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano o *N,N*-dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (II), en la que R^2 y R^3 son tal como se definieron anteriormente y X es nitrógeno, pueden prepararse mediante la desprotección del grupo protector en un producto intermedio de fórmula (IV)

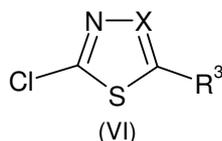


10 en la que L representa un grupo protector adecuado, tal como un benciloxicarbonilo, bencilo o *tert*-butoxicarbonilo, R^2 y R^3 son tal como se definieron anteriormente y X es nitrógeno, en condiciones adecuadas, tales como ácido clorhídrico cuando L representa un grupo benciloxicarbonilo, ácido trifluoroacético en diclorometano cuando L representa un grupo *tert*-butoxicarbonilo o reacción con cloroformiato de 1-cloroetil, en presencia de una base adecuada, tal como diisopropiletilamina, en diclorometano, cuando L representa un grupo bencilo.

15 Los compuestos de fórmula (IV), en la que R^2 y R^3 son tal como se definieron anteriormente y X es nitrógeno y L representa un grupo protector adecuado, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V),



20 en la que R^2 es tal como se definió anteriormente y L representa un grupo protector adecuado, tal como benciloxicarbonilo, bencilo o *tert*-butoxicarbonilo, con un 5-cloro-[1,3,4]tiadiazol de fórmula (VI)

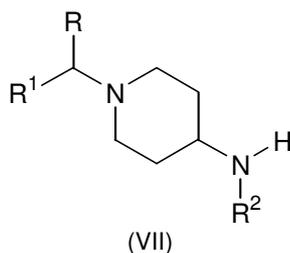


25 en la que R^3 es tal como se definió anteriormente y X es nitrógeno, en presencia de una base tal como diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo y en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, mediante o bien calentamiento convencional o bien con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para garantizar la finalización de la reacción.

30 Un 5-cloro-[1,3,4]tiadiazol de fórmula (VI) en la que R^3 es trifluorometilo y X es nitrógeno puede prepararse mediante procedimientos similares a los descritos en el documento DE 82/3218482.

35 Un 5-cloro-[1,3,4]tiadiazol de fórmula (VI) en la que R^3 es ciano y X es nitrógeno puede prepararse mediante procedimientos similares a los descritos en el documento US 5736545.

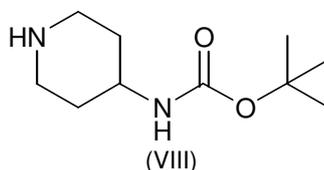
40 Los compuestos de fórmula (I), en la que R, R^1 , R^2 y R^3 son tal como se definieron anteriormente y X es nitrógeno, también pueden prepararse haciendo reaccionar un 5-cloro-[1,3,4]tiadiazol de fórmula (VI) en la que R^3 es trifluorometilo o ciano y X es nitrógeno, con un derivado de piperidina de fórmula (VII)



45 en la que R, R^1 y R^2 son tal como se definieron anteriormente, en presencia de una base adecuada tal como diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, y en condiciones de reacción adecuadas, tal

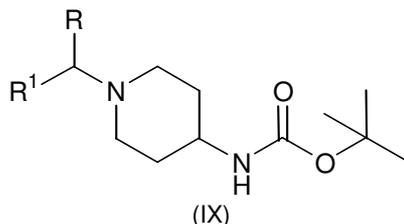
como una temperatura conveniente, mediante o bien calentamiento convencional o bien con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para garantizar la finalización de la reacción.

5 Los compuestos de fórmula (VII), en la que R y R¹ son tal como se definieron anteriormente y R² = H, pueden prepararse haciendo reaccionar éster *terc*-butílico del ácido piperidin-4-ilcarbámico (VIII)



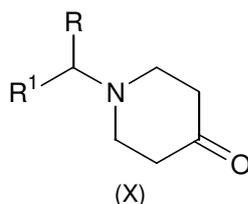
10 con un reactivo de fórmula R¹-CHY-R (III-a), en la que R y R¹ son tal como se definieron anteriormente e Y representa un grupo saliente tal como halógeno, por ejemplo cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfonyloxilo, por ejemplo metilsulfonyloxilo, trifluorometilsulfonyloxilo o metilfenilsulfonyloxilo en presencia de una base tal como diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, seguido por desprotección del grupo *terc*-butiloxycarbonilo en un producto intermedio de fórmula (IX), mediante tratamiento con un ácido, tal como ácido trifluoroacético, para dar un compuesto de fórmula (VII) en la que R² = H.

20 Alternativamente, los compuestos de fórmula (VII), en la que R y R¹ son tal como se definieron anteriormente, también podrían prepararse haciendo reaccionar éster *terc*-butílico del ácido piperidin-4-ilcarbámico, mediante *N*-alquilación reductora con un reactivo de fórmula R¹-C(=O)-R (III-b), en la que R y R¹ son tal como se definieron anteriormente, en presencia de un agente reductor adecuado tal como triacetoxiborohidruro de sodio, un catalizador ácido adecuado, tal como ácido acético, en un disolvente inerte de reacción adecuado tal como 1,2-dicloroetano, seguido por desprotección del grupo *terc*-butiloxycarbonilo en un producto intermedio de fórmula (IX), mediante tratamiento con un ácido, tal como ácido trifluoroacético, para dar un compuesto de fórmula (VII) en la que R² = H.



25 Los compuestos de fórmula (VII), en la que R² es alquilo C₁₋₄, podrían prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (X)

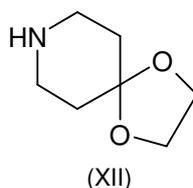
30



35 en la que R y R¹ son tal como se definieron anteriormente, con una alquilamina C₁₋₄ de fórmula R²-NH₂ (XI), en presencia de un agente reductor adecuado, tal como hidrógeno, un catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbono y en un disolvente de reacción inerte, tal como etanol.

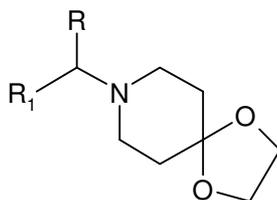
40 Los compuestos de fórmula (X), en la que R y R¹ son tal como se definieron anteriormente, pueden prepararse haciendo reaccionar 4,4-etilendioxipiperidina (XII)

45



45 con un reactivo de fórmula R¹-C(=O)-R (III-b), en la que R y R¹ son tal como se definieron anteriormente, en presencia de un agente reductor adecuado tal como triacetoxiborohidruro de sodio, un catalizador ácido adecuado,

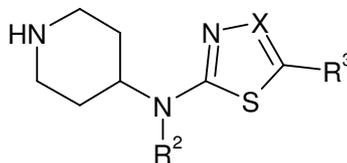
tal como ácido acético, en un disolvente inerte de reacción adecuado tal como 1,2-dicloroetano, seguido por desprotección de un producto intermedio de fórmula (XIII)



(XIII)

en la que R y R¹ son tal como se definieron anteriormente, mediante tratamiento con un ácido, tal como ácido clorhídrico.

- 10 Los compuestos de fórmula (I), en la que R, R¹, R² y R⁴ son tal como se definieron anteriormente, R³ es hidrógeno y X es carbono y R⁴ es trifluorometilo, podrían prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II),

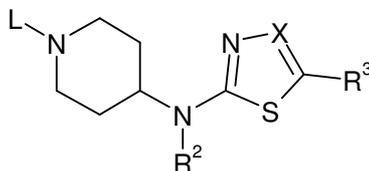


(II)

15 en la que R² y R⁴ son tal como se definieron anteriormente, R³ es hidrógeno y X es carbono, con un reactivo de fórmula R¹-CHY-R (III-a), en la que R y R¹ son tal como se definieron anteriormente e Y representa un grupo saliente tal como halógeno, por ejemplo cloro, bromo o yodo, o un grupo sulfonyloxi, por ejemplo metilsulfonyloxi, trifluorometilsulfonyloxi o metilfenilsulfonyloxi en presencia de una base tal como diisopropiletilamina, en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo y en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, mediante o bien calentamiento convencional o bien con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para garantizar la finalización de la reacción.

25 Alternativamente, los compuestos de fórmula (I), en la que R, R¹, R² y R⁴ son tal como se definieron anteriormente, R³ es hidrógeno y X es carbono, podrían prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) en la que R² y R⁴ son tal como se definieron anteriormente, R³ es hidrógeno y X es carbono, mediante N-alkilación reductora con un reactivo de fórmula R¹-C(=O)-R (III-b), en la que R y R¹ son tal como se definieron anteriormente, en presencia de un agente reductor adecuado tal como triacetoxiborohidruro de sodio, un catalizador ácido adecuado, tal como ácido acético, en un disolvente inerte de reacción adecuado tal como 1,2-dicloroetano.

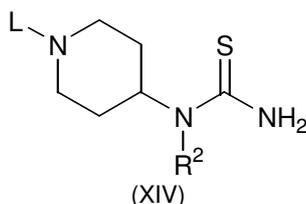
30 Los compuestos de fórmula (II), en la que R² y R⁴ son tal como se definieron anteriormente, R³ es hidrógeno y X es carbono, pueden prepararse mediante desprotección del grupo protector en un producto intermedio de fórmula (IV)



(IV)

35 en la que R² y R⁴ son tal como se definieron anteriormente, R³ es hidrógeno, X es carbono y L representa un grupo protector adecuado, tal como bencilo en condiciones adecuadas, tal como reacción con cloroformiato de 1-cloroetilo, en presencia de una base adecuada, tal como diisopropiletilamina, en diclorometano.

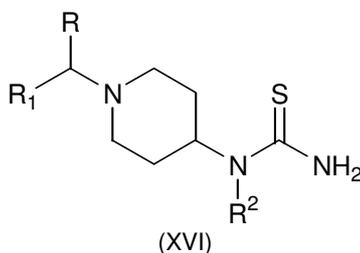
40 Los compuestos de fórmula (IV), en la que R² y R⁴ son tal como se definieron anteriormente, R³ es hidrógeno, X es carbono y L representa un grupo protector adecuado, podrían prepararse haciendo reaccionar una (piperidin-4-il)-tiourea de fórmula (XIV),



5 en la que R^2 es tal como se definió anteriormente y L representa un grupo protector adecuado, con derivado de 3-bromo-acetona de fórmula $\text{Br-CH}_2\text{-C(=O)-CH}_2\text{-R}^4$ (XV) en un disolvente adecuado tal como etanol y en condiciones de reacción adecuadas, tal como una temperatura conveniente, mediante o bien calentamiento convencional o bien con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo para garantizar la finalización de la reacción.

10 Una (piperidin-4-il)-tiourea de fórmula (XIV) en la que R^2 es tal como se definió anteriormente y L representa un grupo protector adecuado puede prepararse mediante procedimientos similares a los descritos en el documento WO 03/062215.

15 Alternativamente, los compuestos de fórmula (I), en la que R, R^1 , R^2 y R^4 son tal como se definieron anteriormente, R^3 es hidrógeno y X es carbono, se prepararon haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XVI)



20 en la que R, R^1 y R^2 son tal como se definieron anteriormente, con un derivado de 3-bromo-acetona de fórmula $\text{Br-CH}_2\text{-C(=O)-CH}_2\text{-R}^4$ (XV) en un disolvente adecuado tal como etanol, mediante o bien calentamiento convencional o bien con irradiación de microondas durante un periodo de tiempo suficiente para garantizar la finalización de la reacción.

25 Los compuestos de fórmula (XVI), en la que R, R^1 y R^2 son tal como se definieron anteriormente, pueden prepararse a partir de una piperidina de fórmula (VII) mediante procedimientos similares a los descritos en el documento WO 03/062215.

Parte experimental

30 Química

Se realizaron reacciones asistidas por microondas en un reactor monomodo: reactor de microondas Emrys™ Optimizer (Personal Chemistry A.B., actualmente Biotage). Puede encontrarse una descripción del instrumento en www.personalchemistry.com.

35 Se registraron espectros de ^1H en espectrómetros Bruker, DPX 400 o Bruker AV-500. Se expresan los desplazamientos químicos en ppm con respecto a tetrametilsilano.

40 Se realizaron determinaciones del punto de fusión en un aparato Mettler FP62.

Se suministró el gradiente de HPLC mediante un aparato HP 1100 de Agilent Technologies que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un inyector automático, un horno de columna (fijado a 40°C excepto para el método 4 en el que la temperatura se fijó a 60°C), un detector por red de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos a continuación. Se separó el flujo de la columna para un detector de EM. Se configuró el detector de EM con una fuente de ionización por electrospray. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. Se mantuvo la temperatura de la fuente a 140°C. Se realizó la adquisición de datos con el software MassLynx-Openlynx.

50 Método 1

Además del procedimiento general: se llevó a cabo HPLC en fase inversa en una columna ACE-C18 (3,0 μm , 4,6 x 30 mm) de Advanced Chromatography Technologies, con una velocidad de flujo de 1,5 ml/min., a 40°C. Las condiciones de gradiente usadas son: 80% de A (disolución de acetato de amonio 0,5 g/l), 10% de B (acetonitrilo),

10% de C (metanol), a 50% de B y 50% de C en 6,5 minutos, a 100% de B en 7 minutos y equilibrado a las condiciones iniciales en 7,5 minutos hasta 9,0 minutos. El volumen de inyección fue de 5 µl. Se adquirieron espectros de masa de alta resolución (tiempo de vuelo, TOF) sólo en modo de ionización positiva barriendo desde 100 hasta 750 en 0,5 segundos usando un tiempo de permanencia de 0,1 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue de 2,5 kV para el modo de ionización positiva y el voltaje del cono fue de 20 V. Se usó la sustancia patrón leucina-enkefalina para la calibración de masa fija.

Método 2

10 Además del procedimiento general: Se llevó a cabo HPLC en fase inversa en una columna ACE-C18 (3,0 µm, 4,6 x 30 mm) de Advanced Chromatography Technologies, con una velocidad de flujo de 1,5 ml/min., a 40°C. Las condiciones de gradiente usadas son: 80% de A (disolución de acetato de amonio 0,5 g/l), 10% de B (acetonitrilo), 10% de C (metanol) a 50% de B y 50% de C en 6,5 minutos, a 100% de B en 7 minutos y equilibrado a las condiciones iniciales en 7,5 minutos hasta 9,0 minutos. El volumen de inyección fue de 5 µl. Se adquirieron espectros de masa de baja resolución (detector ZQ; cuadrupolar) barriendo desde 100 hasta 1000 en 1,0 segundos usando un tiempo de toma de permanencia de 0,3 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue de 3 kV. El voltaje del cono fue de 20 V y 50 V para el modo de ionización positiva y de 20 V para el modo de ionización negativa.

Método 3

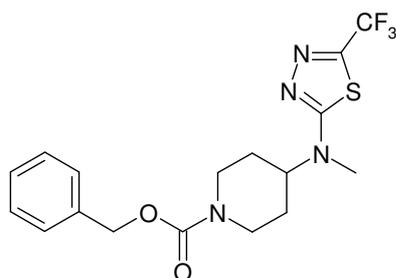
20 Además del procedimiento general: Se llevó a cabo HPLC en fase inversa en un cartucho XDB-C18 (1,8 µm, 2,1 x 30 mm) de Agilent, con una velocidad de flujo de 1 ml/min., a 60°C. Las condiciones de gradiente usadas son: 90% de A (disolución de acetato de amonio 0,5 g/l), 5% de B (acetonitrilo), 5% de C (metanol) a 50% de B y 50% de C en 6,5 minutos, a 100% de B en 7 minutos y equilibrado a las condiciones iniciales en 7,5 minutos hasta 9,0 minutos. El volumen de inyección fue de 2 µl. Se adquirieron espectros de masa de alta resolución (tiempo de vuelo, TOF) sólo en modo de ionización positiva barriendo desde 100 hasta 750 en 0,5 segundos usando un tiempo de permanencia de 0,1 segundos. El voltaje de aguja la capilar fue de 2,5 kV y el voltaje del cono fue de 20 V. Se usó la sustancia patrón leucina-enkefalina para la calibración de masa de fija.

Método 4

Igual que en el método 1 usando 10 µl de volumen de inyección.

Descripción 1

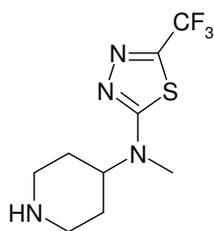
35 Éster bencílico del ácido 4-[metil-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amino]-piperidin-1-carboxílico (D1)



40 Se agitó una mezcla de 2-cloro-5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol (0,70 g, 3,72 mmol) (preparado mediante un procedimiento similar al descrito en el documento DE 82/3218482), clorhidrato de éster bencílico del ácido 4-metilamino-piperidin-1-carboxílico (1,06 g, 3,72 mmol) y diisopropiletilamina (1,60 ml, 9,30 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a 120°C durante 30 min., con irradiación de microondas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano y se extrajo con una disolución al 10% de cloruro de amonio (25 ml). Se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna abierta pequeña (gel de sílice; amoniaco al 0-0,5% en metanol (7 M) / diclorometano). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron a vacío dando D1 (0,91 g, 62%) como un sólido. C₁₇H₁₉F₃N₄O₂S requiere 400; hallado 401 (MH⁺).

Descripción 2

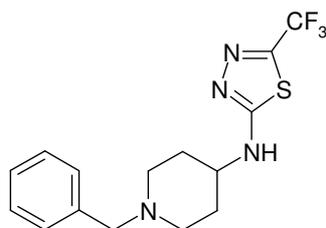
Metil-piperidin-4-il-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina (D2)



- Se agitó una disolución de éster bencílico del ácido 4-[metil-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amino]-piperidin-1-carboxílico (D1) (0,91 g, 2,27 mmol) en una disolución 6 N de ácido clorhídrico (15 ml) a 150°C durante 10 min., con irradiación de microondas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con diclorometano (25 ml). Se basificó la fase acuosa con una disolución saturada de carbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (Na₂SO₄) y se evaporó el disolvente a vacío dando D2 (0,56 g, 93%) como un sólido. C₉H₁₃F₃N₄S requiere 266; hallado 266 (MH⁺).
- ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,67 - 1,80 (m, 2 H) 1,86 (s, 2 H) 2,74 (td, *J*=12,13, 2,28 Hz, 2 H) 3,08 (s, 3 H) 3,16 - 3,26 (m, 2 H) 4,01 - 4,15 (m, 1 H).

Descripción 3

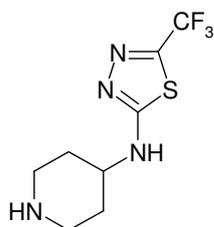
- (1-Bencil-piperidin-4-il)-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina (D3)



- Se agitó una mezcla de 2-cloro-5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol (0,42 g, 2,24 mmol) (preparado mediante un procedimiento similar al descrito en el documento DE 82/3218482), 4-aminometil-1-bencilpiperidina (0,4 ml, 1,95 mmol) y diisopropiletilamina (0,5 ml, 2,90 mmol) en acetonitrilo (6 ml) a 120°C durante 15 min., con irradiación de microondas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano y se extrajo con una disolución al 10% de cloruro de amonio (25 ml). Se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna abierta pequeña (gel de sílice; amoniaco al 0-0,5% en metanol (7 M) / diclorometano). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron a vacío dando D3 (0,368 g, 48%) como un sólido. C₁₅H₁₇F₃N₄S requiere 342; hallado 343 (MH⁺).
- ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,62 - 1,71 (m, 2 H) 2,05 - 2,24 (m, 4 H) 2,85 (s, 2 H) 3,40 - 3,51 (m, 1 H) 3,53 (s, 2 H) 5,83 (d, *J*=6,63 Hz, 1 H) 7,22 - 7,36 (m, 5 H)

Descripción 4

- Piperidin-4-il-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina (D4)



- A una disolución agitada de (1-bencil-piperidin-4-il)-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina (D3) (0,50 g, 1,46 mmol) y diisopropiletilamina (0,76 ml, 4,38 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0°C, se le añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0,47 ml, 4,38 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h y tras este periodo, se evaporó el disolvente a vacío. Se disolvió el producto en bruto en metanol (30 ml) y se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 1,5 h. Tras la evaporación del disolvente, se disolvió el producto en bruto en agua y se extrajo con dietil éter (2 x 25 ml) y diclorometano (3 x 25 ml). Se separó la fase acuosa y se evaporó a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC en fase inversa. Se recogieron las fracciones deseadas y se

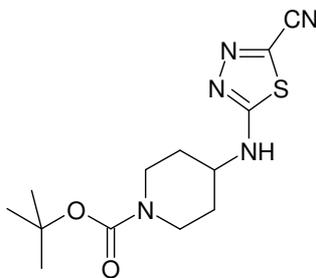
evaporaron a vacío dando D4 (0,29 g, 79%) como un sólido. $C_8H_{11}F_3N_4S$ requiere 252; hallado 253 (MH^+).

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,59 - 1,73 (m, 2 H) 2,04 - 2,14 (m, 2 H) 2,54 (s, 1 H) 2,88 - 2,97 (m, 2 H) 3,17 - 3,25 (m, 2 H) 3,88 - 3,96 (m, 1 H) 8,91 (s a, 1 H).

5

Descripción 5

Éster *tert*-butílico del ácido 4-(5-ciano-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-piperidin-1-carboxílico (D5)



10

Se agitó una mezcla de 5-cloro-[1,3,4]tiadiazol-2-carbonitrilo (0,5 g, 3,44 mmol) (preparado mediante un procedimiento similar al descrito en el documento US 5736545) y éster *tert*-butílico del ácido 4-amino-piperidin-1-carboxílico (0,69 g, 3,44 mmol) y diisopropiletilamina (0,72 ml, 4,13 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a 130°C durante 30 min., con irradiación de microondas. Tras este periodo, se evaporó el disolvente a vacío. Se disolvió el producto en bruto en diclorometano y se extrajo con una disolución saturada de cloruro de amonio. Se separó la fase orgánica, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna abierta pequeña (gel de sílice; amoniaco al 3-5% en metanol (7 M) / diclorometano). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron a vacío dando D5 (0,97 g, 63%) como un sólido de color blanco. $C_{13}H_{19}N_5O_2S$ requiere 309; hallado 308 (MH).

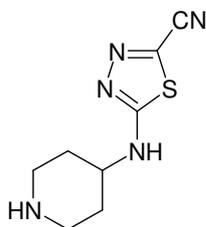
15

20

Descripción 6

5-(Piperidin-4-ilamino)-[1,3,4]tiadiazol-2-carbonitrilo (D6)

25



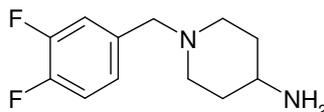
A una disolución agitada de éster *tert*-butílico del ácido 4-(5-ciano-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamino)-piperidin-1-carboxílico (D5) (0,973 g, 3,12 mmol) en diclorometano (55 ml), a 0°C, se le añadió ácido trifluoroacético (3 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 18 h más. Tras este periodo, se extrajo la mezcla de reacción con una disolución saturada de carbonato de sodio. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 25 ml). Se separó la fase orgánica, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó el disolvente a vacío dando D6 (0,60 g, 92%) como un sólido. $C_8H_{11}N_3S$ requiere 209; hallado 210 (MH^+).

30

Descripción 7

1-(3,4-Difluoro-bencil)-piperidin-4-ilamina (D7)

35



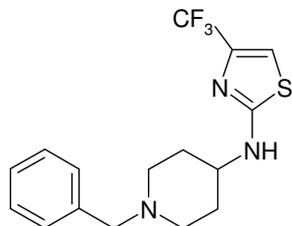
40

Se agitó una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido piperidin-4-ilcarbámico (5 g, 25,0 mmol), bromuro de 3,4-difluorobencilo (4,7 g, 22,7 mmol) y diisopropiletilamina (5,9 ml, 34,0 mmol) en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. Tras este periodo, se añadió ácido trifluoroacético (31 ml) y se agitó la reacción durante unas 2 h adicionales. Se evaporó el disolvente a vacío y se añadió una disolución saturada de carbonato de sodio. Se extrajo la mezcla con diclorometano y se secaron las fases orgánicas separadas (Na_2SO_4), se filtraron, y se evaporó el disolvente a vacío dando D7 (5,2 g, 93%) como un sólido. $C_{12}H_{16}F_2N_2$ requiere 226; hallado 227 (MH^+).

45

Descripción 8

(1-Bencil-piperidin-4-il)-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-amina (D8)



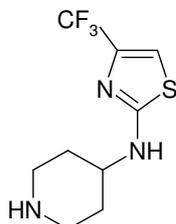
A una disolución agitada de (1-bencil-piperidin-4-il)-tiourea (0,5 g, 2,0 mmol) (preparada mediante un procedimiento similar al descrito en el documento WO 03/062215) en etanol (15 ml) se le añadió 3-bromo-1,1,1-trifluoroacetona (0,22 ml, 2,1 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 1 h. Tras la evaporación del disolvente, se cristalizó el producto en bruto en acetonitrilo dando D8 (0,61 g, 88%) como un sólido de color blanco. La base libre de $C_{16}H_{18}F_3N_3 \cdot HBr$ requiere 341; hallado 342 (MH^+).

Punto de fusión (acetonitrilo): 247,9°C.

1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 1,56 - 1,75 (m, 1,5 H) 1,92 - 2,10 (m, 1 H) 2,18 (d, $J=12,85$ Hz, 1,5 H) 3,03 - 3,22 (m, 2 H) 3,23 - 3,47 (m, 2 H) 3,70 - 3,86 (m, 0,75 H) 3,95 (s a, 0,25 H) 4,29 (d, $J=4,98$ Hz, 1,5 H) 4,34 (d, $J=4,98$ Hz, 0,5 H) 7,35 - 7,57 (m, 5 H) 8,20 (d, $J=7,26$ Hz, 0,75 H) 8,26 (d, $J=5,80$ Hz, 0,25 H) 9,43 (s a, 0,75 H) 9,51 (s a, 0,25 H).

Descripción 9

Piperidin-4-il-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-amina (D9)



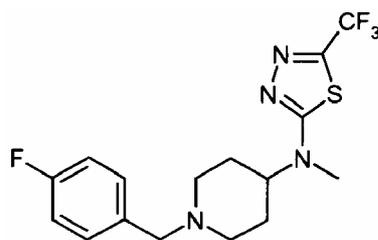
A una disolución agitada de (1-bencil-piperidin-4-il)-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-amina (D8) (0,57 g, 1,68 mmol) y diisopropiletilamina (1,04 ml, 5,88 mmol) en diclorometano (15 ml) a 0°C, se le añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (0,45 ml, 4,2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h y tras este periodo, se diluyó con diclorometano y se extrajo con una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (5 ml). Se separó la fase orgánica, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó el disolvente a vacío. Se disolvió el producto en bruto en metanol (5 ml) y se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 3 h. Tras la evaporación del disolvente, se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice; amoníaco al 5-8% en metanol (7 M) / diclorometano). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó a vacío. Se cristalizó el producto en bruto en acetonitrilo dando D9 (0,34 g, 81%) como un sólido de color blanco. $C_9H_{12}F_3N_3S$ requiere 251; hallado 252 (MH^+).

Punto de fusión (acetonitrilo): 133,0°C.

1H -RMN (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 1,38 - 1,48 (m, 2 H) 2,07 - 2,14 (m, 2 H) 2,69 - 2,76 (m, 2 H) 3,11 (dt, $J=13,01, 3,65$ Hz, 2 H) 3,42 - 3,51 (m, $J=14,36, 6,27, 4,15, 4,04$ Hz, 1 H) 5,28 (d, $J=7,26$ Hz, 1 H) 6,92 (s, 1 H).

Ejemplo 1

[1-(4-Fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-metil-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina (E1)



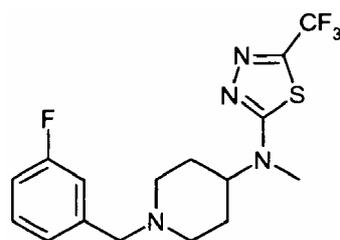
Se agitó una mezcla de metil-piperidin-4-il-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina (D2) (0,050 g, 0,19 mmol), cloruro de 4-fluorobencilo (0,029 ml, 0,24 mmol) y diisopropiletilamina (0,050 ml, 0,28 mmol) en acetonitrilo (3 ml) a 120°C durante 30 min., con irradiación de microondas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano y se extrajo con una disolución al 10% de cloruro de amonio (25 ml). Se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; amoniaco al 0-1,5% en metanol (7 M) / diclorometano) dando E1 (0,061 g, 87%) como un sólido. C₁₆H₁₈F₄N₄S requiere 374; hallado 375 (MH⁺).

Punto de fusión: 85,8°C.

¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,75 - 1,93 (m, 4 H) 2,11 (dt, *J*=11,45, 3,21 Hz, 2 H) 2,98 (s, 2 H) 3,07 (s, 3 H) 3,49 (s, 2 H) 3,91 - 4,08 (m, 1 H) 6,95 - 7,06 (m, 2 H) 7,22 - 7,33 (m, 3 H).

Ejemplo 2

[1-(3-Fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-metil-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina (E2)



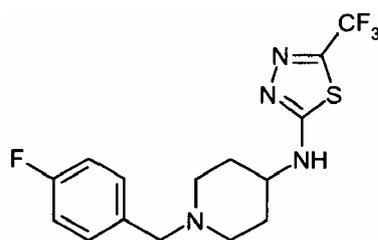
Se agitó una mezcla de metil-piperidin-4-il-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina (D2) (0,050 g, 0,19 mmol), bromuro de 3-fluorobencilo (0,030 ml, 0,24 mmol) y diisopropiletilamina (0,050 ml, 0,28 mmol) en acetonitrilo (3 ml) a 100°C durante 5 min., con irradiación de microondas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano y se extrajo con una disolución al 10% de cloruro de amonio (25 ml). Se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; amoniaco al 0-1,5% en metanol (7 M) / diclorometano) dando E2 (0,062 g, 88%) como un sólido. C₁₆H₁₈F₄N₄S requiere 374; hallado 375 (MH⁺).

Punto de fusión: 80,5°C.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,73 (s, 2 H) 1,86 (dq, *J*=12,02, 3,73 Hz, 2 H) 2,09 (td, *J*=11,71, 2,07 Hz, 2 H) 2,84 - 2,96 (m, 2 H) 3,07 (s, 3 H) 3,52 (s, 2 H) 3,81 - 3,94 (m, 1 H) 7,04 - 7,11 (m, 1 H) 7,11 - 7,18 (m, 2 H) 7,32 - 7,42 (m, 1 H).

Ejemplo 4

[1-(4-Fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina (E4)



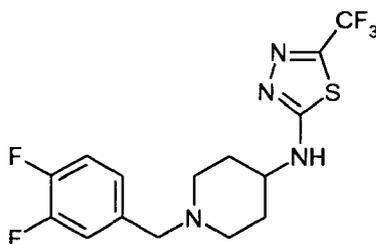
Se agitó una mezcla de piperidin-4-il-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina (D4) (0,040 g, 0,16 mmol), cloruro de 4-fluorobencilo (0,023 ml, 0,19 mmol) y diisopropiletilamina (0,042 ml, 0,24 mmol) en acetonitrilo (3 ml) a 120°C

durante 30 min., con irradiación de microondas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano y se extrajo con una disolución al 10% de cloruro de amonio (25 ml). Se separó la fase orgánica, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; amoniaco al 0-3% en metanol (7 M) / diclorometano) dando E4 (0,042 g, 73%) como un sólido. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_4\text{S}$ requiere 360; hallado 361 (MH^+).

^1H -RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,61 - 1,74 (m, 2 H) 2,05 - 2,14 (m, 2 H) 2,19 (s, 2 H) 2,80 - 2,89 (m, 2 H) 3,38 - 3,48 (m, 1 H) 3,50 (s, 2 H) 6,39 (s a, 1 H) 6,97 - 7,05 (m, 2 H) 7,24 - 7,31 (m, 2 H).

10 Ejemplo 5

[1-(3,4-Difluoro-bencil)-piperidin-4-il]-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina (E5)

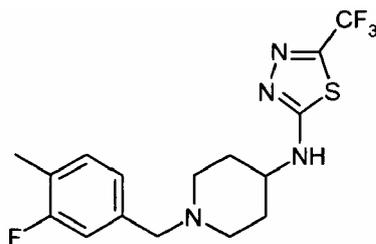


Se agitó una mezcla de piperidin-4-il-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina (D4) (0,040 g, 0,16 mmol), bromuro de 3,4-difluorobencilo (0,024 ml, 0,19 mmol) y diisopropiletamina (0,042 ml, 0,24 mmol) en acetonitrilo (3 ml) a 100°C durante 5 min., con irradiación de microondas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano y se extrajo con una disolución al 10% de cloruro de amonio (25 ml). Se separó la fase orgánica, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; amoniaco al 0-3% en metanol (7 M) / diclorometano) dando E5 (0,048 g, 80%) como un sólido. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_5\text{N}_4\text{S}$ requiere 378; hallado 379 (MH^+).

^1H -RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,61 - 1,76 (m, 2 H) 2,06 - 2,14 (m, 2 H) 2,19 (t, $J=11,09$ Hz, 2 H) 2,78 - 2,87 (m, 2 H) 3,37 - 3,46 (m, 1 H) 3,47 (s, 2 H) 6,66 (d, $J=5,18$ Hz, 1 H) 6,98 - 7,04 (m, 1 H) 7,05 - 7,13 (m, 1 H) 7,17 (ddd, $J=11,20, 7,88, 2,07$ Hz, 1 H).

Ejemplo 9

30 [1-(3-Fluoro-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina (E9)

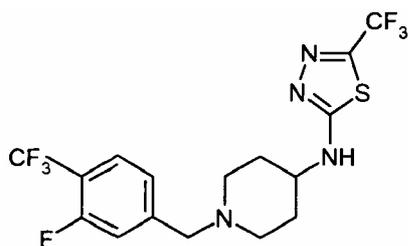


Se agitó una mezcla de piperidin-4-il-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina (D4) (0,025 g, 0,1 mmol), bromuro de 3-fluoro-4-metilbencilo (0,012 ml, 0,11 mmol) y 1,5,7-triazabicyclo[4,4,0]dec-5-eno soportado por polímero (2,9 mmol/g) (0,102 g, 0,30 mmol) en acetonitrilo (3 ml) a 80°C durante 30 min. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción a través de un cartucho Isolute SCX-2. Entonces se lavó el cartucho con metanol. Se eluyó el producto en bruto con una disolución 7 M de amoniaco en metanol. Se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; amoniaco al 5% en metanol (7 M) / diclorometano) dando E9 (0,017g, 45%) como un sólido. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_4\text{S}$ requiere 374; hallado 375 (MH^+).

^1H -RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,59 - 1,74 (m, 2 H) 2,05 - 2,22 (m, 4 H) 2,26 (d, $J=1,45$ Hz, 3 H) 2,75 - 2,89 (m, 2 H) 3,38 - 3,49 (m, 1 H) 3,48 (s, 2 H) 6,17 (d, $J=5,60$ Hz, 1 H) 6,93 - 7,02 (m, 2 H) 7,11 (t, $J=7,77$ Hz, 1 H).

Ejemplo 10

1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-bencil)-piperidin-4-il]-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina (E10)



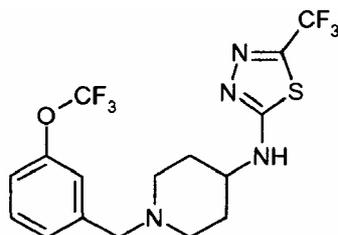
Se agitó una mezcla de piperidin-4-il-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina (D4) (0,040 g, 0,16 mmol), 3-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído (0,038 ml, 0,32 mmol), triacetoxiborohidruro soportado por polímero (2,07 mmol/g) (0,197 g, 0,95 mmol) y ácido acético (0,050 ml) en diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente durante 16 h. Tras este periodo, se filtró la mezcla de reacción a través de un cartucho Isolute SCX-2. Se lavó el cartucho con metanol. Se eluyó el producto en bruto con una disolución 7 M de amoniaco en metanol. Se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; amoniaco al 5% en metanol (7 M) / diclorometano) dando E10 (0,029 g, 43%) como un sólido de color blanco. $C_{16}H_{15}F_7N_4S$ requiere 428; hallado 429 (MH⁺).

Punto de fusión: 130,2°C.

¹H-RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,64 - 1,76 (m, 2 H) 2,07 - 2,17 (m, 2 H) 2,23 (t, *J*=10,55 Hz, 2 H) 2,74 - 2,89 (m, 2 H) 3,41 - 3,53 (m, 1 H) 3,56 (s, 2 H) 6,40 (s a, 1 H) 7,16 - 7,25 (m, 2 H) 7,54 (t, *J*=7,66 Hz, 1 H).

Ejemplo 13

[1-(3-Trifluorometoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina (E13)



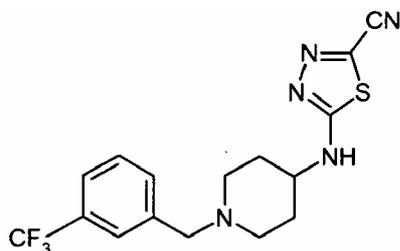
Se agitó una mezcla de piperidin-4-il-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina (D4) (0,025 g, 0,10 mmol), 3-trifluorometoxi-benzaldehído (0,034 ml, 0,29 mmol) y triacetoxiborohidruro soportado por polímero (2,07 mmol/g) (0,165 g, 0,29 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml) a temperatura ambiente durante 16 h. Tras este periodo, se filtró la mezcla de reacción a través de un cartucho Isolute SCX-2. Se lavó el cartucho con metanol. Se eluyó el producto en bruto con una disolución 7 M de amoniaco en metanol. Se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; amoniaco al 5% en metanol (7 M) / diclorometano) dando E13 (0,029 g, 68%) como un sólido de color blanco. $C_{16}H_{16}F_6N_4OS$ requiere 426; hallado 427 (MH⁺).

Punto de fusión: 116,3°C.

¹H-RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,61 - 1,70 (m, 2 H) 2,09 - 2,16 (m, 2 H) 2,21 (t, *J*=10,98 Hz, 2 H) 2,81 - 2,87 (m, 2 H) 3,46 - 3,57 (m, 1 H) 3,54 (s, 2 H) 5,75 (d, *J*=5,78 Hz, 1 H) 7,11 (d, *J*=8,09 Hz, 1 H) 7,23 (dd, 2 H) 7,34 (t, *J*=7,80 Hz, 1 H).

Ejemplo 17

5-[1-(3-Trifluorometil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-[1,3,4]tiadiazol-2-carbonitrilo (E17)

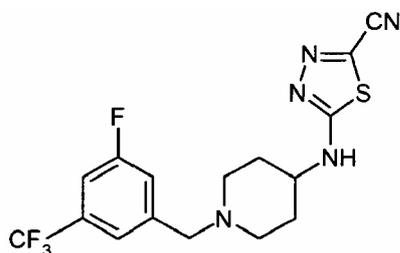


Se agitó una mezcla de 5-(piperidin-4-ilamino)-[1,3,4]tiadiazol-2-carbonitrilo (D6) (0,16 g, 0,76 mmol), 3-(trifluorometil)benzaldehído (0,152 ml, 1,14 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,24 g, 0,95 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente durante 16 h. Tras este periodo, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se extrajo con una disolución saturada de carbonato de sodio (25 ml). Se separó la fase orgánica, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; amoniaco al 1-4% en metanol (7 M) / diclorometano) dando E17 (0,025 g, 9%) como un sólido de color blanco. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_5\text{S}$ requiere 367; hallado 368 (MH^+).

^1H -RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,68 - 1,80 (m, 2 H) 2,06 - 2,15 (m, 2 H) 2,22 (t, $J=10,69$ Hz, 2 H) 2,82 - 2,92 (m, 2 H) 3,32 - 3,45 (m, 1 H) 3,58 (s, 2 H) 7,45 (t, $J=7,66$ Hz, 1 H) 7,49 - 7,55 (m, 2 H) 7,59 (s, 1 H) 7,61 - 7,68 (m, 1 H).

Ejemplo 18

5-[1-(3-Fluoro-5-trifluorometil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-[1,3,4]tiadiazol-2-carbonitrilo (E18)

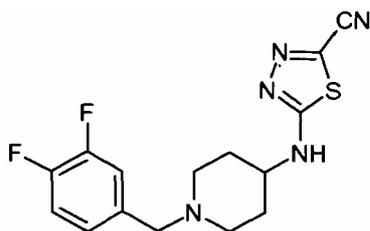


Se agitó una mezcla de 5-(piperidin-4-ilamino)-[1,3,4]tiadiazol-2-carbonitrilo (D6) (0,16 g, 0,76 mmol), bromuro de 3-fluoro-5-(trifluorometil)bencilo (0,124 ml, 0,76 mmol) y diisopropiletilamina (0,20 ml, 1,14 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) a temperatura ambiente durante 48 h. Tras este periodo, se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano y se extrajo con una disolución saturada de cloruro de amonio (25 ml). Se separó la fase orgánica, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice; amoniaco al 2-3% en metanol (7 M) / diclorometano) dando E18 (0,019 g, 7%) como un sólido. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}_5\text{S}$ requiere 385; hallado 386 (MH^+).

^1H -RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,57 - 1,70 (m, 2 H) 2,07 - 2,15 (m, 2 H) 2,22 (t, $J=11,13$ Hz, 2 H) 2,81 - 2,93 (m, 2 H) 3,19 (s, 1 H) 3,58 (s, 2 H) 3,64 - 3,73 (m, 1 H) 7,24 (d, $J=8,09$ Hz, 1 H) 7,28 (d, $J=8,96$ Hz, 1 H) 7,40 (s, 1 H).

Ejemplo 19

5-[1-(3,4-Difluoro-bencil)-piperidin-4-ilamino]-[1,3,4]tiadiazol-2-carbonitrilo (E19)



Se agitó una mezcla de 5-cloro-[1,3,4]tiadiazol-2-carbonitrilo (0,3 g, 2,06 mmol) (D6) (preparado mediante un procedimiento similar al descrito en el documento US 5736545), 1-(3,4-difluoro-bencil)-piperidin-4-ilamina (D7) (0,47 g, 2,06 mmol) y diisopropiletilamina (0,54 ml, 3,09 mmol) en acetonitrilo (5 ml) en un tubo sellado, a 80°C durante 1 h, con irradiación de microondas. Tras este periodo, se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano y se extrajo con una disolución saturada de carbonato de sodio (25 ml). Se separó la fase orgánica, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna abierta pequeña (gel de sílice; amoniaco al 0-2,5% en metanol (7 M) / diclorometano). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó a vacío. Se precipitó el producto en bruto de acetonitrilo dando E19 (0,17 g, 25%) como un sólido. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_5\text{S}$ requiere 335; hallado 336 (MH^+).

Punto de fusión (acetonitrilo): 199,4°C.

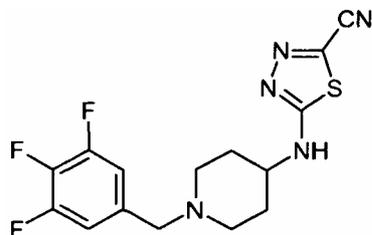
^1H -RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 1,64 - 1,83 (m, 2 H) 2,15 (d, $J=11,85$ Hz, 2 H) 2,24 (t, $J=10,11$ Hz, 2 H) 2,89

(d, $J=10,98$ Hz, 2 H) 3,46 - 3,58 (m, 3 H) 6,74 (s a, 1 H) 7,02 - 7,08 (m, 1 H) 7,09 - 7,16 (m, 1 H) 7,22 (t, $J=9,25$ Hz, 1 H).

Ejemplo 21

5

5-[1-(3,4,5-Trifluoro-bencil)-piperidin-4-ilamino]-[1,3,4]tiadiazol-2-carbonitrilo (E21)



10 Se agitó una mezcla de 5-cloro-[1,3,4]tiadiazol-2-carbonitrilo (0,3 g, 2,06 mmol) (D6) (preparado mediante un procedimiento similar al descrito en el documento US 5736545), 1-(3,4,5-trifluoro-bencil)-piperidin-4-ilamina [preparado mediante un procedimiento similar al descrito para (D7)] (0,50 g, 2,06 mmol) y diisopropiletilamina (0,54 ml, 3,09 mmol) en acetonitrilo (5 ml) en un tubo sellado, a 80°C durante 1 h, con irradiación de microondas. Tras este periodo, se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano y se extrajo con una disolución saturada de carbonato de sodio (25 ml). Se separó la fase orgánica, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna abierta pequeña (gel de sílice; amoniaco al 0-2,5% en metanol (7 M) / diclorometano). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó a vacío. Se precipitó el producto en bruto de acetonitrilo / diisopropil éter dando E21 (0,18 g, 24%) como un sólido. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{S}$ requiere 353; hallado 354 (MH^+).

20

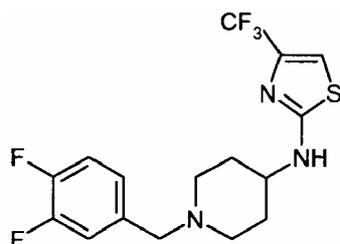
Punto de fusión (acetonitrilo / diisopropil éter): 211,3°C.

$^1\text{H-RMN}$ ((500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,47 - 1,59 (m, 2 H) 1,98 (d, $J=10,69$ Hz, 2 H) 2,15 (t, $J=10,55$ Hz, 2 H) 2,73 (d, $J=11,27$ Hz, 2 H) 3,48 (s, 2 H) 3,64 - 3,75 (m, 1 H) 7,21 - 7,32 (m, 2 H) 8,81 (s a, 1 H).

25

Ejemplo 22

[1-(3,4-Difluoro-bencil)-piperidin-4-il]-[4-trifluorometil-tiazol-2-il]-amina (E22)



30

Se agitó una mezcla de piperidin-4-il-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-amina (D9) (0,050 g, 0,2 mmol), bromuro de 3,4-difluorobencilo (0,028 ml, 0,22 mmol) y diisopropiletilamina (0,053 ml, 0,32 mmol) en acetonitrilo (1 ml) a 120°C durante 5 min., con irradiación de microondas. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano y se extrajo con agua. Se separó la fase orgánica, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna (gel de sílice; AcOEt). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó a vacío. Se disolvió el producto así obtenido en acetonitrilo (0,5 ml) y se trató con una disolución de ácido clorhídrico en dietil éter (2 M) dando la sal de clorhidrato correspondiente E22 (0,071 g, 85%) como un sólido de color blanco. La base libre de $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{N}_3\text{S}\cdot\text{HCl}$ requiere 377; hallado 378 (MH^+).

40

Punto de fusión (acetonitrilo): 238°C.

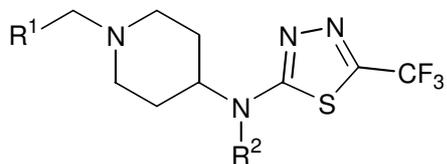
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,78 - 1,93 (m, 1,5 H) 1,95 - 2,06 (m, 0,5 H) 2,13 (m, 2 H) 2,97 - 3,11 (m, 1,5 H) 3,11 - 3,27 (m, 1 H) 3,34 (m, 1,5 H) 3,69 - 3,85 (m, 0,75 H) 3,90 - 3,98 (m, 0,25 H) 4,25 (d, $J=5,18$ Hz, 1,5 H) 4,30 (d, $J=5,39$ Hz, 0,5 H) 7,36 (d, $J=1,24$ Hz, 0,75 H) 7,41 (d, $J=1,04$ Hz, 0,25 H) 7,43 - 7,60 (m, 2 H) 7,82 (ddd, $J=11,51, 7,88, 1,97$ Hz, 1 H) 8,30 (s a, 0,75 H) 8,48 (d, $J=5,60$ Hz, 0,25 H) 11,03 (s a, 0,25 H) 11,22 (s a, 0,75 H).

45

El ejemplo (E3) se preparó a partir de (D2) y el agente alquilante correspondiente, mediante procedimientos similares a los descritos para el ejemplo (E2). Los ejemplos (E6 - E8) se prepararon a partir de (D4) y los agentes alquilantes correspondientes, mediante procedimientos similares a los descritos para el ejemplo (E5). Los ejemplos

50

(E11 – E12) se prepararon a partir de (D4) y los aldehídos correspondientes, mediante procedimientos similares a los descritos para el ejemplo (E10). Los ejemplos (E14 – E16) se prepararon a partir de (D4) y los aldehídos correspondientes, mediante procedimientos similares a los descritos para el ejemplo (E13).

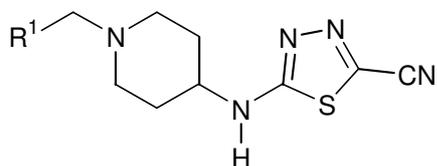


5

| Ej. | R ¹ — | R ² | Punto de fusión (°C) | Fórmula molecular | Masa en peso de base libre | MH ⁺ | TR (min.) | Método CL-EM |
|-----|------------------|----------------|----------------------|---|----------------------------|-----------------|-----------|--------------|
| E1 | | Me | 85,8 | C ₁₆ H ₁₈ F ₄ N ₄ S | 374 | 375 | 4,89 | 1 |
| E2 | | Me | 80,5 | C ₁₆ H ₁₈ F ₄ N ₄ S | 374 | 375 | 5,02 | 1 |
| E3 | | Me | 167,4 | C ₁₆ H ₁₈ F ₄ N ₄ S | 374 | 375 | 4,93 | 1 |
| E4 | | H | N. D. | C ₁₅ H ₁₆ F ₄ N ₄ S | 360 | 361 | 4,33 | 1 |
| E5 | | H | N. D. | C ₁₅ H ₁₅ F ₅ N ₄ S | 378 | 379 | 4,65 | 1 |
| E6 | | H | 125,9 | C ₁₅ H ₁₅ F ₅ N ₄ S | 378 | 379 | 4,81 | 1 |
| E7 | | H | 124,1 | C ₁₅ H ₁₆ F ₄ N ₄ S | 360 | 361 | 4,51 | 1 |
| E8 | | H | 129,4 | C ₁₅ H ₁₆ F ₄ N ₄ S | 360 | 361 | 4,43 | 1 |
| E9 | | H | N. D. | C ₁₆ H ₁₈ F ₄ N ₄ S | 374 | 375 | 4,89 | 1 |

| | | | | | | | | |
|-----|--|---|-------|---|-----|-----|------|---|
| E10 | | H | 130,2 | C ₁₆ H ₁₅ F ₇ N ₄ S | 428 | 429 | 5,22 | 1 |
| E11 | | H | 121,9 | C ₁₆ H ₁₆ F ₆ N ₄ S | 410 | 411 | 5,12 | 1 |
| E12 | | H | 151,8 | C ₁₆ H ₁₈ ClF ₃ N ₄ S | 390 | 391 | 5,53 | 1 |
| E13 | | H | 116,3 | C ₁₆ H ₁₆ F ₆ N ₄ OS | 426 | 427 | 5,34 | 2 |
| E14 | | H | N. D. | C ₁₆ H ₁₆ F ₃ N ₅ S | 367 | 368 | 4,24 | 2 |
| E15 | | H | N. D. | C ₁₆ H ₁₆ F ₃ N ₅ S | 367 | 368 | 4,23 | 2 |
| E16 | | H | 118,3 | C ₁₇ H ₂₁ F ₃ N ₄ S | 370 | 371 | 5,16 | 2 |

5 Se prepararon los ejemplos (E20 – E21) a partir de 5-cloro-[1,3,4]tiadiazol-2-carbonitrilo (D6) y los derivados de 1-(bencil)-piperidin-4-ilamina correspondientes, mediante procedimientos similares a los descritos para el ejemplo (E19). Los derivados de 1-(bencil)-piperidin-4-ilamina correspondientes se prepararon a partir de éster *terc*-butílico del ácido piperidin-4-ilcarbámico y los agentes alquilantes correspondientes, mediante procedimientos similares a los descritos para la descripción (D7).

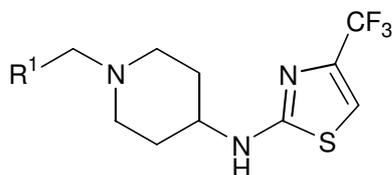


| Ej. | R ¹ — | Punto de fusión (°C) | Fórmula molecular | Masa en peso de base libre | MH ⁺ | TR (min.) | Método CL-EM |
|-----|------------------|----------------------|---|----------------------------|-----------------|-----------|--------------|
| E17 | | N. D. | C ₁₆ H ₁₆ F ₃ N ₅ S | 367 | 368 | 4,58 | 1 |

| | | | | | | | |
|-----|--|----------|---|-----|-----|------|---|
| E18 | | N. D. | C ₁₆ H ₁₅ F ₄ N ₅ S | 385 | 386 | 4,83 | 1 |
| E19 | | 199,4 | C ₁₅ H ₁₅ F ₂ N ₅ S | 335 | 336 | 3,91 | 3 |
| E20 | | Descomp. | C ₁₅ H ₁₅ F ₂ N ₅ S | 335 | 336 | 4,20 | 1 |
| E21 | | 211,3 | C ₁₅ H ₁₄ F ₃ N ₅ S | 335 | 336 | 4,27 | 3 |

Se prepararon los siguientes ejemplos adicionales (E23 – E25) a partir de (D9) y los agentes alquilantes correspondientes, mediante procedimientos similares a los descritos para el ejemplo (E22). Se aislaron los ejemplos (E22 – E25) como sal de ácido clorhídrico.

5



| Ej. | R ¹ | Punto de fusión (°C) | Fórmula molecular | Masa en peso de base libre | MH ⁺ | TR (min.) | Método CL-EM |
|-----|----------------|----------------------|---|----------------------------|-----------------|-----------|--------------|
| E22 | | 238 | C ₁₆ H ₁₆ F ₅ N ₃ S·HCl | 377 | 378 | 5,01 | 1 |
| E23 | | 214,2 | C ₁₆ H ₁₇ F ₄ N ₃ S·HCl | 359 | 360 | 4,70 | 4 |
| E24 | | 220,5 | C ₁₆ H ₁₆ F ₅ N ₃ S·HCl | 377 | 378 | 5,16 | 1 |
| E25 | | 229,2 | C ₁₇ H ₁₉ F ₄ N ₃ S·HCl | 373 | 374 | 5,08 | 1 |

Farmacología

10

Afinidad de unión *in vitro* para receptor de D_{2L} humano

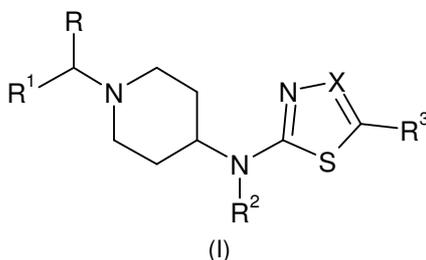
Se descongelaron membranas congeladas de células de CHO transfectadas con el receptor de dopamina D_{2L} humana, se homogeneizaron brevemente usando un homogeneizador Ultra-Turrax T25 y se diluyeron en tampón de ensayo tris-HCl que contenía NaCl, CaCl₂, MgCl₂, KCl (50, 120, 2, 1, y 5 mM respectivamente, ajustados a pH 7,7 con HCl) hasta una concentración de proteínas apropiada optimizada para unión específica y no específica. Se diluyó el radioligando [³H]espiperona (NEN, actividad específica ~70 Ci/mmol) en tampón de ensayo a una concentración de 2 nmol/L. Entonces se incubó el radioligando preparado (50 µl), junto con 50 µl de o bien el control de DMSO al 10%, butaclamol (10⁻⁶ mol/l concentración final), o bien el compuesto de interés, (30 min., 37°C) con 400 µl de la disolución de membrana preparada. Se filtró la actividad de unión a membrana a través de un colector Packard Filtermate sobre placas filtrantes que tienen filtros GF/B Unifilterplates y se lavaron con tampón tris-HCl enfriado con hielo (50 mM; pH 7,7; 6 x 0,5 ml). Se dejó que los filtros se secan antes de añadir fluido de centelleo y del recuento en un contador de centelleo Topcount. Se calcularon las curvas de unión de competencia y de unión específica en porcentaje usando el software S-Plus (Insightful). Los compuestos tuvieron un valor de pCl₅₀ (log de Cl₅₀) > 5,0.

Disociación rápida

Se sometieron a prueba los compuestos que mostraban una Cl₅₀ inferior a 10 µM en un ensayo indirecto adaptado de un método publicado por Josee E. Leysen y Walter Gommeren, Journal of Receptor Research, 1984, 4(7), 817-845, para evaluar su velocidad de disociación. En primer lugar, se incubaron los compuestos a una concentración de 4 veces su Cl₅₀ durante una hora con membranas celulares con receptor de D_{2L} humano en un volumen de 2 ml a 25°C, luego se filtraron sobre filtro de fibra de vidrio con succión usando un dispositivo Multividor de 40 pocillos. Inmediatamente después, se liberó el vacío. Se añadieron 0,4 ml de tampón precalentado (25°C) que contenía [³H]espiperona 1 nM en el filtro durante 5 minutos. Se detuvo la incubación iniciando el vacío y aumentando inmediatamente con 2 x 5 ml de tampón enfriado con hielo. Se midió la radioactividad vinculada al filtro en un espectrómetro de centelleo líquido. El principio del ensayo se basa en la suposición de que cuánto más rápido se disocia el compuesto del receptor D₂, más rápido se unirá la [³H]espiperona al receptor D₂. Por ejemplo, cuando se incuban receptores D₂ con clozapina a la concentración de 1850 nM (4 x Cl₅₀), la unión a [³H]espiperona es equivalente al 60-70% de su capacidad de unión total (medida en ausencia de fármaco) tras 5 min. de incubación en el filtro. Cuando se incuba con otros antipsicóticos, la unión a [³H]espiperona varía entre el 20 y el 50%. Puesto que se incluyó clozapina en cada serie de filtración, los compuestos sometidos a prueba se consideraron antagonistas de D₂ de disociación rápida si se desasociaban tan rápido o más que la clozapina. Los compuestos tuvieron una velocidad de disociación más rápida que la de clozapina, es decir > 50%.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



5

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una forma estereoisomérica del mismo, en la que:

10 R es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹ es fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionándose cada uno independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄,

15 alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalqueno C₅₋₇;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

20

R³ es hidrógeno, trifluorometilo o ciano;

X es N o CR⁴ en el que R⁴ es hidrógeno, trifluorometilo o ciano.

25 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R es hidrógeno;

30 R¹ es fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionándose cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, cicloalquilo C₃₋₈ y/o cicloalqueno C₅₋₇;

R² es hidrógeno o metilo;

35

X es nitrógeno y

R³ es trifluorometilo.

40 3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R es hidrógeno;

45 R¹ es fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionándose cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalqueno C₅₋₇;

R² es hidrógeno o metilo;

50

X es nitrógeno y

R³ es ciano.

55 4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R es hidrógeno;

R¹ es fenilo; fenilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionándose cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, perfluoroalquilo C₁₋₄ y trifluorometoxilo; tienilo; tienilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno y alquilo C₁₋₄; alquilo C₁₋₄; o alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, cicloalquilo C₃₋₈ o cicloalqueno C₅₋₇;

5 R² es hidrógeno o metilo;

R³ es hidrógeno; y

10 X es CR⁴ en el que R⁴ es trifluorometilo.

5. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionándose el compuesto del grupo que consiste en

15 [1-(4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-metil-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina,

[1-(3-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-metil-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina,

[1-(4-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina,

20 [1-(3,4-difluoro-bencil)-piperidin-4-il]-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina,

[1-(3-fluoro-4-metil-bencil)-piperidin-4-il]-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina,

1-(3-fluoro-4-trifluorometil-bencil)-piperidin-4-il]-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina,

25 [1-(3-trifluorometoxi-bencil)-piperidin-4-il]-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina,

5-[1-(3-trifluorometil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-[1,3,4]tiadiazol-2-carbonitrilo,

30 5-[1-(3-fluoro-5-trifluorometil-bencil)-piperidin-4-ilamino]-[1,3,4]tiadiazol-2-carbonitrilo,

5-[1-(3,4-difluoro-bencil)-piperidin-4-ilamino]-[1,3,4]tiadiazol-2-carbonitrilo,

35 5-[1-(3,4,5-trifluoro-bencil)-piperidin-4-ilamino]-[1,3,4]tiadiazol-2-carbonitrilo,

[1-(3,4-difluoro-bencil)-piperidin-4-il]-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-amina,

(1-bencil-piperidin-4-il)-(5-trifluorometil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amina y

40 (1-bencil-piperidin-4-il)-(4-trifluorometil-tiazol-2-il)-amina.

6. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1.

45 7. Compuesto según la reivindicación 1, para su uso como medicamento.

8. Compuesto según la reivindicación 7, para su uso como antipsicótico.

9. Compuesto según la reivindicación 7, para su uso como medicamento en el tratamiento o la prevención de
 50 esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a un estado médico general, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno psicótico no especificado en otra categoría; psicosis asociada con demencia; trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo no especificado en otra categoría, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno bipolar no especificado en otra
 55 categoría, trastorno del estado de ánimo debido a un estado médico general, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno del estado de ánimo no especificado en otra categoría; trastorno de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés postraumático; retraso mental; trastornos del desarrollo generalizados; trastornos por déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastornos de conducta disruptiva; trastorno de personalidad del tipo paranoide,
 60 trastorno de personalidad del tipo esquizoide, trastorno de personalidad del tipo esquizotípico; trastornos de tic, síndrome de Tourette; dependencia de sustancias; abuso de sustancias; abstinencia de sustancias; tricotilomanía.