

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 413 304**

51 Int. Cl.:

C07D 417/14	(2006.01)	C07D 213/74	(2006.01)
A61K 31/4535	(2006.01)	C07D 211/26	(2006.01)
A61K 31/4709	(2006.01)	C07D 277/24	(2006.01)
A61P 29/00	(2006.01)	A61K 31/4545	(2006.01)
A61P 1/08	(2006.01)	A61P 9/00	(2006.01)
A61K 31/427	(2006.01)	A61P 37/00	(2006.01)
A61P 25/00	(2006.01)	A61P 1/00	(2006.01)
A61P 19/10	(2006.01)		
A61P 33/00	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2009 E 09737098 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2013 EP 2344486**

54 Título: **Derivados de carbamatos de alquiltiazoles, su preparación y su utilización como inhibidores de la enzima FAAH**

30 Prioridad:

23.07.2008 FR 0804179

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

16.07.2013

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris , FR**

72 Inventor/es:

**ABOUABDELLAH, AHMED;
GÖRLITZER, JOCHEN;
HAMLEY, PETER y
RAVET, ANTOINE**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 413 304 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).

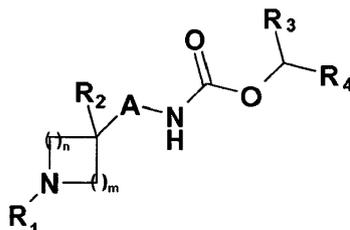
DESCRIPCION

Derivados de carbamatos de alquiltiazoles, su preparación y su utilización como inhibidores de la enzima FAAH

La invención tiene por objeto los derivados de carbamatos de alquiltiazoles, su preparación y su aplicación en terapéutica.

- 5 Todavía existe una necesidad de encontrar y desarrollar productos inhibidores de la enzima FAAH. Los compuestos de la invención responden a este objetivo.

Los compuestos de la invención responden a la fórmula general (I):



(I)

en la que

- 10 R_2 representa un átomo de hidrógeno, de flúor o un grupo hidroxilo, ciano, trifluorometilo, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, NR₈R₉ ;
- n representa un número entero igual a 1, 2 ó 3 y m representa un número entero igual a 1 ó 2;
- A representa un enlace covalente o un grupo alquileo-C₁₋₈;
- R_1 representa un grupo R₅ sustituido opcionalmente con uno o varios grupos R₆ y/o R₇ ;
- 15 R_5 representa un grupo elegido entre un fenilo, piridinilo, piridacinilo, pirimidinilo, piracinilo, triacinilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalacinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naftiridinilo ;
- R_6 representa un átomo de halógeno, un grupo ciano, -CH₂CN, nitro, hidroxilo, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, tioalquilo-C₁₋₆, haloalquilo-C₁₋₆, haloalcoxi-C₁₋₆, halotioalquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, cicloalquilo-C₃₋₇-alquileo-C₁₋₃, cicloalquilo-C₃₋₇-(alquileo-C₁₋₃)-O-, NR₈R₉, NR₈COR₉, NR₈CO₂R₉, NR₈SO₂R₉, NR₈SO₂NR₈R₉, COR₈, CO₂R₈, CONR₈R₉, SO₂R₈, SO₂NR₈R₉ o -O-(alquileo C₁₋₃)-O-;
- 20 R_7 representa un grupo elegido entre un furanilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazol, tiadiazol, fenilo, piridinilo, piridacinilo, pirimidinilo, piracinilo, triazina, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalacinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naftiridinilo, imidazopirimidinilo, tienopirimidinilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, isoxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, feniloxi, benciloxi, pirimidinooxi; pudiendo estar el o los grupos R₇ sustituidos con uno o varios grupos R₆ idénticos o diferentes el uno del otro ;
- 25 R_3 representa un átomo de hidrógeno, de flúor, un grupo alquilo-C₁₋₆ o un grupo trifluorometilo ;
- R_4 representa un tiazol sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C₁₋₆, haloalquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, cicloalquilo-C₃₋₇-alquileo-C₁₋₃, haloalcoxi-C₁₋₆, ciano, NR₈R₉, NR₈COR₉, NR₈CO₂R₉, NR₈SO₂R₉, NR₈SO₂NR₈R₉, COR₈, CO₂R₈, CONR₈R₉, SO₂R₈, SO₂NR₈R₉, -O-(alquileo-C₁₋₃)-O-, fenilo, feniloxi, benciloxi, piridinilo, piridacinilo, triacinilo o pirimidinilo; pudiendo estar los grupos fenilo, feniloxi, piridinilo, piridacinilo, triacinilo y pirimidinilo sustituidos con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, nitro, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, tioalquilo-C₁₋₆, haloalquilo-C₁₋₆, haloalcoxi-C₁₋₆, halotioalquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, cicloalquilo-C₃₋₇-alquileo-C₁₋₃;
- 30 R_8 y R_9 representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₆,
- 35 o forman con el o los átomos a los que están unidos,
- 40 en el caso de NR₈R₉, un ciclo elegido entre los ciclos azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, azepina, oxazepina o piperacina, estando este ciclo sustituido opcionalmente con un grupo alquilo-C₁₋₆ o bencilo ;

en el caso de NR_8COR_9 , un ciclo lactama ; en el caso de $\text{NR}_8\text{CO}_2\text{R}_9$, un ciclo oxazolidinona, oxazinona u oxazepinona; en el caso de $\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_9$, un ciclo sultama ; en el caso de $\text{NR}_8\text{SO}_2\text{NR}_8\text{R}_9$, un ciclo dióxido de tiazolidina o dióxido de tiadiacinano.

Los compuestos siguientes, descritos en el documento EP1780210, están excluidos de la fórmula general (I) :

- 5
- 2-(3-[[2-(4-clorofenil)-4-metiltiazol-5-il]metoxicarbonilamino]piperidin-1-il)benzoato de metilo;
 - ácido 2-(3-[[2-(4-clorofenil)-4-metiltiazol-5-il]metoxicarbonilamino]piperidin-1-il)benzoico ;
 - 3-(3-[[2-(4-clorofenil)-4-metiltiazol-5-il]metoxicarbonilamino]piperidin-1-il)benzoato de metilo;
 - ácido 3-(3-[[2-(4-clorofenil)-4-metiltiazol-5-il]metoxicarbonilamino]piperidin-1-il)benzoico.

10 Del documento FR 2 854 633 se conocen derivados de piperidinil- y piperacinil-alquilcarbonatos que presentan una actividad inhibidora de la enzima FAAH.

Entre los compuestos de fórmula general (I), un primer subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R_2 representa un átomo de hidrógeno.

Entre los compuestos de fórmula general (I), un segundo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que n representa un número entero igual a 1 ó 2 y m representa un número entero igual a 2.

15 Entre los compuestos de fórmula general (I), un tercer subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que A representa un grupo alquileo- C_{1-8} , más particularmente un grupo metileno o etileno.

Entre los compuestos de fórmula general (I), un trigésimo cuarto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R_1 representa un grupo R_5 sustituido opcionalmente con uno o varios grupos R_6 y/o R_7 ;

R_5 representa un grupo piridinilo o quinolinilo ;

20 R_6 representa un átomo de halógeno, más particularmente un átomo de cloro o de flúor, un grupo ciano, $-\text{CH}_2\text{CN}$, alquilo- C_{1-6} , más particularmente metilo, isopropilo, isobutilo, alcoxi- C_{1-6} , más particularmente metoxi, etoxi, haloalquilo- C_{1-6} , más particularmente trifluorometilo, cicloalquilo- C_{3-7} , más particularmente ciclohexilo, cicloalquil- C_{3-7} -alquileo- C_{1-3} -O-, más particularmente ciclopropil- CH_2 -O-, NR_8R_9 , NR_8COR_9 , $\text{NR}_8\text{CO}_2\text{R}_9$, $\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_9$, CONR_8R_9 , SO_2R_8 o $\text{SO}_2\text{NR}_8\text{R}_9$;

25 R_7 representa un grupo elegido entre un tienilo, isoxazolilo, pirazolilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pudiendo estar el o los grupos R_7 sustituidos con uno o varios grupos R_6 idénticos o diferentes el uno del otro ;

30 R_8 y R_9 representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} , más particularmente metilo, etilo, propilo, terc-butilo, o forman con el o los átomos a los que están unidos un ciclo elegido entre los ciclos pirrolidina, piperidina, morfolina.

Entre los compuestos de fórmula general (I), un quinto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R_3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo- C_{1-6} , más particularmente metilo, o un grupo trifluorometilo.

35 Entre los compuestos de fórmula general (I), un sexto sub-grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que R_4 representa un tiazol opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, más particularmente de cloro, un grupo alquilo- C_{1-6} , más particularmente metilo, haloalquilo- C_{1-6} , más particularmente trifluorometilo, piridinilo, CONR_8R_9 ; R_8 y R_9 representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_{1-6} , más particularmente un metilo.

40 Entre los compuestos de fórmula general (I), un séptimo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos de fórmula general (I) en la que a la vez R_1 y/o R_2 y/o R_3 y/o R_4 y/o n y/o m y/o A son tales como se han definido en los grupos anteriores.

Entre los compuestos de fórmula general (I), pueden citarse los compuestos siguientes (nomenclatura IUPAC generada por el programa informático AutoNom) :

- 45
1. 6'-[Tiofen-3-il-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-metilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
 2. 2-[(6'-Tiofen-3-il-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
 3. 6'-[(4-Metil-tiofen-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-metilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
 4. 2-[6'-(4-Metil-tiofen-3-il)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo

5. 2-[6'-(5-Ciano-tiofen-2-il)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
6. 2-[6'-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de tiazol-2-ilmetilo
7. 6'-[2-Metil-2H-pirazol-3-il)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-metilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
8. 2-[6'-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
- 5 9. 2-[6'-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de tiazol-2-ilmetilo
10. 2-[6'-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
11. 2-[5'-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
12. 2-[5'-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
13. 2-[6'-(1-Isobutil-1H-pirazol-4-il)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de tiazol-2-ilmetilo
- 10 14. 6'-[(1-Isobutil-1H-pirazol-4-il)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-metilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
15. 2-[6'-(1-Isobutil-1H-pirazol-4-il)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
16. 2-[5'-(1-Isobutil-1H-pirazol-4-il)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
17. 6'-[(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-metilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
18. 2-[6'-(3,5-Dimetil-isoxazol-4-il)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
- 15 19. (4"-Metoxi-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2';6',3"]terpiridin-4-il)-metilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
20. 2-(4"-Metoxi-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2';6',3"]terpiridin-4-il)-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
21. 2-(5"-Fluoro-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2';6',3"]terpiridin-4-il)-etilcarbamato de tiazol-2-ilmetilo
22. 2-(5"-Fluoro-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2';6',3"]terpiridin-4-il)-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
23. 2-(5"-Fluoro-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2';5',3"]terpiridin-4-il)-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
- 20 24. 2-(6"-Etoxi-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2';6',3"]terpiridin-4-il)-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
25. (6'-Pirimidin-5-il-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-metilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
26. {1-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-pirrolidin-3-il}-metilcarbamato de tiazol-2-ilmetilo
27. {1-[5-(4-Fluoro-fenil)-piridin-2-il]-pirrolidin-3-il}-metilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
28. {2-[5'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-2-ilmetilo
- 25 29. (+/-)-{2-[5'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de 2,2,2-trifluoro-1-tiazol-2-il-etilo
30. {2-[5'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
31. (+/-)-{2-[5'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de 2,2,2-trifluoro-1-tiazol-4-il-etilo
- 30 32. {2-[5'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de 2-metil-tiazol-4-ilmetilo
33. {2-[5'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo
34. (+/-)-{2-[5'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de 2,2,2-trifluoro-1-tiazol-5-il-etilo
35. {2-[5'-(4-Cloro-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-2-ilmetilo
- 35 36. {2-[5'-(4-Ciano-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-2-ilmetilo
37. {2-[5'-(4-Ciano-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo
38. {2-[5'-(4-Etoxi-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-2-ilmetilo
39. {2-[5'-(4-Etoxi-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo

40. {2-[5'-(4-Etoxi-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo
41. {2-[5'-(3-Ciano-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-2-ilmetilo
42. {2-[5'-(3-Cloro-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-2-ilmetilo
43. {2-[5'-(3-Carbamoil-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
- 5 44. {2-[5'-(3-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-2-ilmetilo
45. [6'-(3-Trifluorometil-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-metilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
46. {2-[6'-(3-Trifluorometil-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
47. [6'-(4-Cloro-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-metilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
48. {2-[6'-(4-Cloro-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
- 10 49. {2-[6'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-2-ilmetilo
50. (+/-)-{2-[6'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de 2,2,2-trifluoro-1-tiazol-2-il-etilo
51. {2-[6'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
- 15 52. (+/-)-{2-[6'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de 2,2,2-trifluoro-1-tiazol-4-il-etilo
53. {2-[6'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de 2-metil-tiazol-4-ilmetilo
54. {2-[6'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo
55. (+/-)-{2-[6'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de 2,2,2-trifluoro-1-tiazol-5-il-etilo
- 20 56. [6'-(4-Metoxi-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-metilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
57. {2-[6'-(4-Metoxi-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
58. [6'-(3-Acetilamino-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-metilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
59. {2-[6'-(3-Acetilamino-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
60. [6'-(3-Cloro-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-metilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
- 25 61. {2-[6'-(3-Cloro-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
62. [6'-m-Tolil-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-metilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
63. [2-(6'-o-Tolil-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)]-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
64. [6'-(2-Cloro-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-metilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
65. [6'-(3,5-Difluoro-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-metilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
- 30 66. {2-[6'-(3,5-Difluoro-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
67. [6'-(3,4,5-Trimetoxi-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-metilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
68. {2-[6'-(2,4-Dimetoxi-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
69. [6'-(4-Isopropil-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-metilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
70. {2-[6'-(4-Isopropil-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
- 35 71. [6'-(3-Isopropil-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-metilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
72. {2-[6'-(3-Isopropil-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
73. [6'-(4-Ciclohexil-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-metilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
74. {2-[6'-(4-Ciclohexil-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo

75. [6'-(3-Dimetilcarbamoil-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-metilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
76. {2-[6'-(3-Dimetilcarbamoil-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
77. {2-[6'-(4-Sulfamoil-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
- 5 78. [6'-(4-Carbamoil-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-metilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
79. {2-[6'-(4-Carbamoil-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
80. [6'-(3-Carbamoil-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-metilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
81. {2-[6'-(3-Carbamoil-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
82. [6'-(3-Etilcarbamoil-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-metilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
- 10 83. {2-[6'-(3-Etilcarbamoil-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
84. [6'-(3-Propilcarbamoil-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-metilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
85. {2-[6'-(4-Metanosulfonilamino-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
- 15 86. 4-{4-[(Tiazol-4-ilmetoxicarbonilamino)-metil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-6'-il}-fenilcarbamato de metilo
87. 4-{4-[2-(Tiazol-4-ilmetoxicarbonilamino)-etil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-6'-il}-fenilcarbamato de metilo
88. {2-[6'-(3-Pirrolidin-1-il-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
89. [6'-(2-Morfolin-4-il-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-metilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
- 20 90. {2-[6'-(2-Morfolin-4-il-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
91. {2-[6'-(3-Etoxi-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
92. {2-[6'-(4-Ciclopropilmetoxi-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
93. [6'-(3-Ciclopropilmetoxi-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-metilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
- 25 94. {2-[6'-(3-Ciclopropilmetoxi-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
95. [6'-(4-Cianometil-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-metilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
96. [6'-(3-Cianometil-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-metilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
- 30 97. {6'-[4-(Piperidina-1-sulfonil)-fenil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-metilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
98. {2-[6'-[4-(Piperidina-1-sulfonil)-fenil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
99. [6'-(4-Acetilamino-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-metilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
100. {2-[6'-(4-Acetilamino-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
- 35 101. {2-[6'-(3-Metanosulfonil-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
102. [6'-(3-Etanosulfonil-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-metilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
103. {2-[6'-(3-Etanosulfonil-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
104. {2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-2-ilmetilo
105. {2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]}-etilcarbamato de 4-trifluorometil-tiazol-2-ilmetilo
- 40 106. (+/-)-{2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]}-etilcarbamato de 2,2,2-trifluoro-1-tiazol-2-il-etilo

107. (+/-)-{2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]}-etilcarbamato de 1-tiazol-4-il-etilo
108. (+/-)-{2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]}-etilcarbamato de 2,2,2-trifluoro-1-tiazol-4-il-etilo
109. {2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
110. {2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]}-etilcarbamato de 2-metil-tiazol-4-ilmetilo
- 5 111. {2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]}-etilcarbamato de 2-trifluorometil-tiazol-4-ilmetilo
112. {2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]}-etilcarbamato de 2-cloro-tiazol-4-ilmetilo
113. {2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]}-etilcarbamato de 2-piridin-3-il-tiazol-4-ilmetilo
114. {2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]}-etilcarbamato de 2-piridin-4-il-tiazol-5-ilmetilo
115. {2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo
- 10 116. (+/-)-{2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]}-etilcarbamato de 2,2,2-trifluoro-1-tiazol-5-il-etilo
117. {2-[1-(6-Fluoro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo
118. {2-[1-(7-Fluoro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]}-etilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo
119. (6'-Naftalen-1-il-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
120. [2-(6'-Naftalen-1-il-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)]-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
- 15 121. (6'-Naftalen-2-il-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
122. (6'-Naftalen-2-il-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
123. (6'-Quinolin-4-il-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
124. [2-(6'-Quinolin-4-il-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)]-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
125. (6'-Quinolin-6-il-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
- 20 126. [2-(6'-Quinolin-6-il-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)]-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
127. (6'-Isoquinolin-4-il-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
128. [2-(6'-Isoquinolin-4-il-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)]-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
129. (6'-Isoquinolin-5-il-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
130. (6'-Isoquinolin-5-il-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo
- 25 131. 2-[5'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 2-carbamoil-tiazol-4-ilmetilo
132. 2-[5'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 2-metilcarbamoil-tiazol-4-ilmetilo
- 30 133. 2-[5'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 4-carbamoil-tiazol-2-ilmetilo
134. 2-[5'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 4-metilcarbamoil-tiazol-2-ilmetilo

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

35 Los compuestos de fórmula general (I) pueden contener uno o varios carbonos asimétricos. Dichos compuestos pueden existir en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Los compuestos de fórmula general (I) pueden existir igualmente en forma de estereoisómeros cis (Z) o trans (E). Estos estereoisómeros, enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

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

Estas sales se preparan ventajosamente con ácidos aceptables farmacéuticamente, si bien las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo para la purificación o el aislamiento de los compuestos de fórmula (I), forman parte igualmente de la invención.

En el marco de la invención, se entiende por :

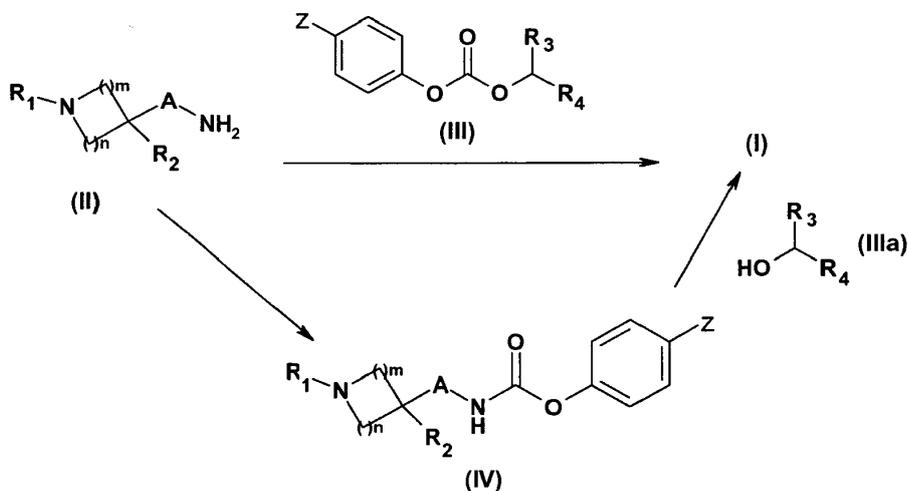
- 5 • C_{t-z} , en el que t y z pueden tomar los valores de 1 a 8, una cadena carbonada que puede tener de t a z átomos de carbono, por ejemplo C_{1-3} una cadena carbonada que puede tener de 1 a 3 átomos de carbono ;
- alquilo, un grupo alifático saturado, lineal o ramificado; por ejemplo un grupo alquilo C_{1-6} representa una cadena carbonada de 1 a 6 átomos de carbono, lineal o ramificada, más particularmente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo ;
- 10 • alquileno, un grupo alquilo divalente saturado, lineal o ramificado, por ejemplo un grupo alquileno- C_{1-3} representa una cadena carbonada divalente de 1 a 3 átomos de carbono, lineal o ramificada, más particularmente metileno, etileno, 1-metiletileno o propileno ;
- cicloalquilo, un grupo alquilo cíclico, por ejemplo un grupo cicloalquilo- C_{3-7} representa un grupo carbonado cíclico de 3 a 7 átomos de carbono, más particularmente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo ;
- 15 • alcoxi, un grupo -O-alquilo de cadena alifática saturada, lineal o ramificada ;
- tioalquilo, un grupo -S-alquilo de cadena alifática saturada, lineal o ramificada ;
- haloalquilo, un grupo alquilo en el que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de halógeno ;
- 20 • haloalcoxi, un grupo alcoxi en el que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de halógeno ;
- halotioalquilo, un grupo tioalquilo en el que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de halógeno ;
- átomo de halógeno, flúor, cloro, bromo o yodo ;
- 25 • « (+/-) » designa un compuesto en forma de mezcla racémica.

Los compuestos de la invención pueden prepararse según diferentes métodos, ilustrados por los esquemas siguientes.

- 30 Así, un primer método (esquema 1) consiste en hacer reaccionar una amina de fórmula general (II), en la que A, R_1 , R_2 , m y n son tales como se han definido en la fórmula general (I) definida anteriormente, con un carbonato de fórmula general (III) en la que Z representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitro, R_3 y R_4 son tales como se han definido en la fórmula general (I) definida anteriormente, en presencia de una base tal como trietilamina, piridina, N,N-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina, en un disolvente tal como tolueno o dicloroetano, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

- 35 Una variante de obtención de los compuestos de fórmula general (I) (esquema 1) consiste en hacer reaccionar una amina de fórmula general (II), tal como se ha definido anteriormente, con cloroformiato de fenilo o de 4-nitro-fenilo, en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente tal como diclorometano o tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente, para dar lugar al derivado carbamato de fórmula general (IV), en la que A, R_1 , R_2 , m y n son tales como se han definido en la fórmula general (I) definida anteriormente, y Z representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitro. El derivado carbamato de fórmula general (IV) así obtenido se transforma en compuesto de fórmula general (I), por acción de un alcohol de fórmula general $HOCHR_3R_4$ (IIIa), en la que R_3 y R_4 son tales como se han definido en la fórmula general (I) definida anteriormente, en presencia de una base tal como trietilamina, piridina, N,N-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina, en un disolvente tal como tolueno o dicloroetano, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.
- 40

Esquema 1



Un segundo método (esquema 2) consiste en hacer reaccionar en primer lugar una amina de fórmula general (IIa), en la que A, R₂, m y n son tales como se han definido en la fórmula general (I) definida anteriormente, y PG representa un grupo protector tal como Boc (terc-butiloxicarbonilo), Cbz (benciloxicarbonilo), bencilo o benzhidrilo, con un carbonato de fórmula general (III) tal como se ha definido anteriormente, en las condiciones descritas anteriormente durante la reacción de la amina de fórmula general (II) con el carbonato de fórmula general (III), seguido de una reacción de desprotección, por ejemplo en presencia de una disolución de ácido clorhídrico (5N) en isopropanol o dioxano, para obtener el intermedio de fórmula general (Ia), en la que A, R₂, R₃, R₄, m y n son tales como se han definido en la fórmula general (I).

Una variante de obtención de los intermedios de fórmula general (Ia) (esquema 2) consiste en hacer reaccionar una amina de fórmula general (IIa), tal como se ha definido anteriormente, con cloroformiato de fenilo o de 4-nitro-fenilo, en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente tal como diclorometano o tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente, para dar lugar al derivado carbamato de fórmula general (IVa), en la que A, R₂, m y n son tales como se han definido en la fórmula general (I) definida anteriormente, PG es tal como se ha definido anteriormente y Z representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitro. El derivado carbamato de fórmula general (IVa) así obtenido se transforma en compuesto de fórmula general (Ia), por acción de un alcohol de fórmula general HOCHR₃R₄ (IIIa), tal como se ha definido anteriormente, en presencia de una base tal como trietilamina, piridina N,N-dimetilaminopiridina o diisopropiletilamina, en un disolvente tal como tolueno o dicloroetano, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, seguido de una reacción de desprotección, por ejemplo en presencia de una disolución de ácido clorhídrico (5N) en isopropanol o dioxano.

El compuesto de fórmula general (I) se obtiene por reacción del compuesto de fórmula general (Ia) con un derivado de fórmula general (V), en la que R₁ es tal como se ha definido en la fórmula general (I) y U₁ representa un átomo de halógeno o un grupo O-triflato, utilizando las condiciones de reacciones de sustitución nucleófila aromática o heteroaromática, por ejemplo mediante una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina o N,N-dimetilaminopiridina en un disolvente tal como diclorometano, dicloroetano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dioxano o tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente. Esta transformación puede realizarse igualmente utilizando las condiciones de N-arilación o N-heteroarilación de Buchwald, por ejemplo mediante un catalizador de Paladio o de Cobre.

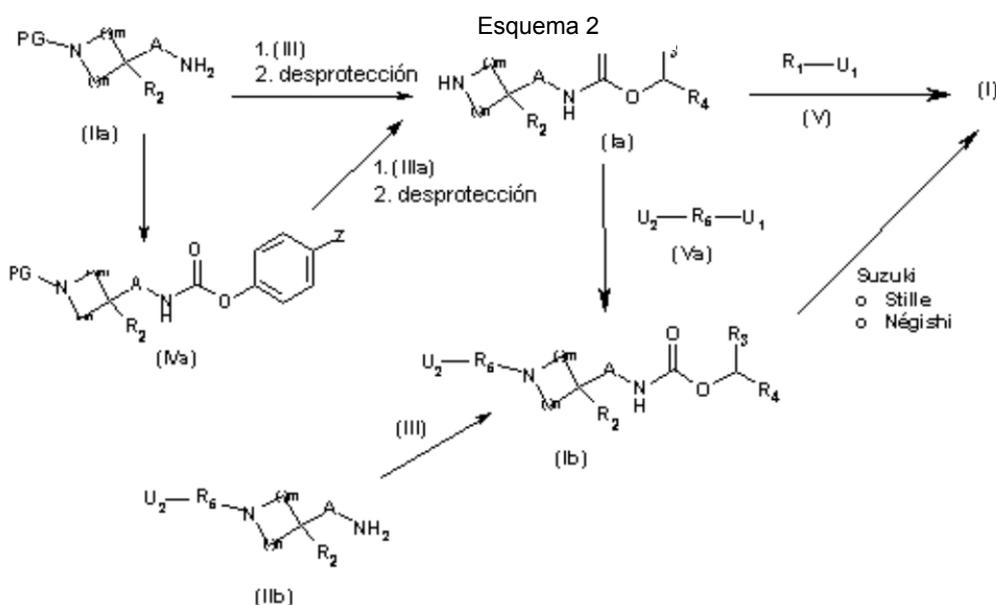
Según el esquema 2, los compuestos de fórmula general (I), en la que R₁ representa un grupo R₅ sustituido principalmente con un grupo R₆ de tipo alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇ o cicloalquilo-C₃₋₇-alquilenilo-C₁₋₃, o con un grupo R₇ tal como se ha definido en la fórmula general (I) definida anteriormente, pueden prepararse igualmente según una reacción de acoplamiento, catalizada mediante un metal de transición, por ejemplo Paladio (0), realizada sobre el compuesto de fórmula general (Ib), en la que A, R₂, R₃, R₄, R₅, m y n son tales como se han definido en la fórmula general (I) y U₂ representa un átomo de cloro, de bromo, de yodo o un grupo triflato, estando U₂ en la posición en la que se desea introducir el grupo R₆ o R₇ (esquema 2):

bien por una reacción de tipo Suzuki, por ejemplo mediante un ácido borónico de alquilo, de cicloalquilo, de arilo o de heteroarilo,

bien según una reacción de tipo Stille, por ejemplo utilizando un derivado tri-alkilestannoso de arilo o de heteroarilo bien por una reacción de tipo Negishi, por ejemplo utilizando un derivado zincato de halogenuro de alquilo, de cicloalquilo, de arilo o de heteroarilo.

5 El intermedio de fórmula general (Ib) tal como se ha definido anteriormente se obtiene previamente haciendo reaccionar una amina de fórmula general (Ia) tal como se ha definido anteriormente con un derivado de fórmula general (Va) en la que R_5 , U_1 y U_2 son tales como se han definido anteriormente utilizando las reacciones de sustitución nucleófila aromática, heteroaromática o de N-arilación, N-heteroarilación de Buchwald, por ejemplo mediante un catalizador de Paladio o de Cobre.

10 Una variante de obtención de los intermedios de fórmula general (Ib) (esquema 2) consiste en hacer reaccionar en primer lugar una amina de fórmula general (IIb), en la que A, R_5 , R_2 , m y n son tales como se han definido en la fórmula general (I) definida anteriormente, y U_2 es tal como se ha definido anteriormente, con un carbonato de fórmula general (III) tal como se ha definido anteriormente, en las condiciones descritas anteriormente durante la reacción de la amina de fórmula general (II) con el carbonato de fórmula general (III), para obtener el intermedio de fórmula general (Ib), en la que A, R_5 , R_2 , R_3 , R_4 , m y n son tales como se han definido en la fórmula general (I), y U_2 es tal como se ha definido anteriormente.

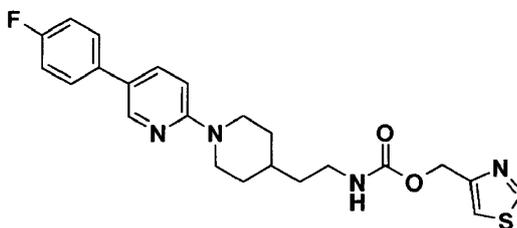


20 Los compuestos de fórmulas generales (II), (IIa), (IIb), (III), (IIIa), (V) y (Va) así como los demás reactivos están disponibles comercialmente o descritos en la bibliografía, o bien pueden prepararse según los métodos descritos en ésta o que son conocidos por el experto en la técnica. Principalmente, el carbonato de fórmula general (III) puede prepararse según cualquier método descrito en la bibliografía, por ejemplo por reacción de un alcohol de fórmula general $HOCHR_3R_4$ (IIIa), en la que R_3 y R_4 son tales como se han definido en la fórmula general (I) tal como se ha definido anteriormente, con cloroformiato de fenilo o de 4-nitrofenilo, en presencia de una base tal como trietilamina, N-metilmorfolina o diisopropiletilamina, en un disolvente tal como diclorometano o tetrahidrofurano, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente.

25 Los ejemplos siguientes ilustran la preparación de algunos compuestos de la invención. Estos ejemplos no hacen más que ilustrar la invención. Los microanálisis, los espectros de IR y de RMN y/o los análisis por LS-MS (Cromatografía Líquida acoplada con Espectroscopía de Masas) confirman las estructuras y las purzas de los compuestos obtenidos.

30 PF(°C) representa el punto de fusión en grados Celsius. Los números indicados entre paréntesis en los títulos de los ejemplos corresponden a los de la 1a columna de la tabla siguiente.

La nomenclatura UICPA (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada– IUPAC en inglés) se utilizó para la denominación de los compuestos en los ejemplos siguientes.

Ejemplo 1 (Compuesto N°30)**2-[5'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo**

1.1. 2-(5'-Bromo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-etanol

5 En un autoclave, se introducen 11 g (46,43 mmoles) de 2,5-dibromopiridina, 6 g (46,43 mmoles) de piperidin-4-il-etanol y 6,74 g (48,76 mmoles) de carbonato de potasio en 8 ml de DMSO. Se calienta a 160°C durante 20 horas.

Se deja que vuelva a temperatura ambiente y se recoge la mezcla de reacción con acetato de etilo y agua. Se separa la fase acuosa, se extrae dos veces con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas juntas con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentra el filtrado bajo presión reducida.

10

Se obtienen así 11 g de producto en forma de aceite utilizado tal cual en la etapa siguiente.

1.2. 2-[5'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etanol

Bajo atmósfera inerte, se introducen 3,6 g (12,62 mmoles) de 2-(5'-Bromo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-etanol, preparado en la etapa 1.1., 3,53 g (25,25 mmoles) de ácido 4-fluorofenilborónico, 5,23 g (37,87 mmoles) de carbonato de potasio y 4,88 g (15,15 mmoles) de bromuro de tetrabutilamonio en suspensión en 20 ml de agua. Se añaden 0,142 g (0,63 mmoles) de Pd(OAc)₂. Se lleva la mezcla de reacción a reflujo durante 24 horas.

15

Se deja que vuelva a temperatura ambiente, se separan las sales por filtración sobre celite, se recoge el filtrado con acetato de etilo, se separa la fase acuosa, se extrae dos veces con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas reunidas con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de evaporar el disolvente, el resto obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 50/50 de acetato de etilo y de ciclohexano.

20

Se obtienen así 1,6 g de producto en forma de polvo blanco.

PF (°C) = 118-120°C

1.3. 2-{2-[5'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etil}-isoindol-1,3-diona

25 A una disolución de 2 g (6,66 mmoles) de 2-[5'-(4-Fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etanol, preparado en la etapa 1.2., de 2,096 g (7,99 mmoles) de trifetilfosfina y de 1,077 g (7,32 mmoles) de ftalimida en 40 ml de tetrahidrofurano, enfriada a aproximadamente -2°C, se añade gota a gota, bajo atmósfera inerte, una disolución de 1,61 g (7,99 mmoles) de diisopropilazodicarboxilato (DIAD) en 4 ml de tetrahidrofurano manteniendo la temperatura del medio de reacción entre -2°C y 0°C. Se continúa la agitación a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 12 horas.

30

Se concentra bajo presión reducida y se recoge el resto con diclorometano y agua. Se separa la fase acuosa y se extrae 2 veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas y se lavan sucesivamente con una disolución acuosa de ácido clorhídrico (1N), una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se purifica el resto obtenido de esta manera por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 20/80 de acetato de etilo y ciclohexano.

35

Se obtienen así 2,1 g del producto esperado en forma de polvo blanco.

PF (°C) = 180-182°C

1.4. 2-[5'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilamina

40 A una disolución de 1,3 g (3,03 mmoles) de 2-{2-[5'-(4-Fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etil}-isoindol-1,3-diona, preparada en la etapa 1.3., en 30 ml de etanol, se añaden lentamente a temperatura ambiente 0,485 g (15,13 mmoles) de hidrazina monohidrato. Se lleva la mezcla de reacción a reflujo durante tres horas.

Se deja que vuelva a temperatura ambiente, se separa el insoluble por filtración y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se recoge el resto con 20 ml de éter y se deja con agitación a temperatura ambiente durante una hora. Se separa de nuevo el insoluble y se concentra el filtrado bajo presión reducida.

Se obtienen así 0,70 g del producto esperado en forma de polvo blanco.

5 PF (°C) = 88-94°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 8,3 (d, 1H) ; 7,55 (dd, 1H); 7,35 (m, 2H) ; 7,05 (d, 1H); 7,1 (d, 1H) ; 6,65 (d, 1H) ; 4,25 (s ancho, 2H); 3,0-2,8 (m, 4H); 1,8 (m, 2H) ; 1,6-1,1 (m, 5H).

1.5. 2-[5'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de tiazol-4-ilmetilo

10 Se calienta a 70°C durante 12 horas, una disolución de 0,3 g (1,07 mmoles) de 2-[5'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilamina, preparada en la etapa 1.4., de 0,35 g (1,18 mmoles) de (4-nitro-fenil)-carbonato de tiazol-4-ilmetilo (WO2008/013834) y de 0,21 g (1,61 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina en 5 ml de 1,2-dicloroetano.

15 Se deja que vuelva a temperatura ambiente, se separa el insoluble por filtración y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se recoge el resto con diclorometano y agua, se separa la fase acuosa, se extrae tres veces con diclorometano, se lavan las fases orgánicas reunidas con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de evaporar el disolvente, se purifica el resto obtenido por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 95/5 de diclorometano y de metanol.

Se obtienen así 0,3 g de producto puro en forma de polvo blanco.

LC-MS : M+H = 441

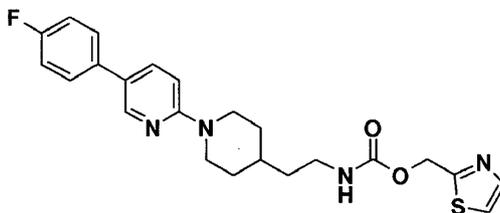
20 PF(°C) : 130-132°C

RMN de ¹H (DMSO) δ (ppm) : 9,1 (s, 1H) ; 8,45 (s, 1H) ; 7,85 (d, 1H) ; 7,7 (m, 4H) ; 7,3 (m, 2H) ; 6,95 (d, 1H); 5,15 (s, 2H); 4,30 (d ancho, 2H); 3,1 (m, 2H); 2,8 (m, 2H) ; 1,8 (m, 2H) ; 1,6 (m, 1H); 1,4 (m, 2H) ; 1,1 (m, 2H).

Ejemplo 2 (Compuesto N°28)

2-[5'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de tiazol-2-ilmetilo

25



30 Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 1 (etapa 1.4.). A partir de 0,3 g (1,07 mmoles) de 2-[5'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilamina, descrita en el ejemplo 1 (etapa 1.3.), de 0,35 g (1,18 mmoles) de (4-nitro-fenil)-carbonato de tiazol-2-ilmetilo (EP486948A2), y después de cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 98/2 de diclorometano y de metanol, se obtienen 0,25 g de producto puro en forma de polvo blanco.

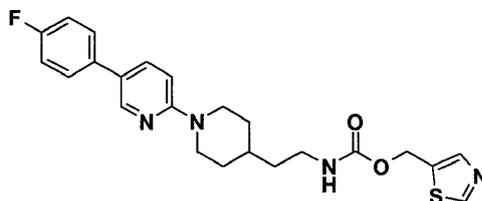
LC-MS : M+H = 441

PF(°C) : 131-133°C

RMN de ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,45 (s, 1H) ; 7,80 (m, 3H); 7,65 (dd, 2H) ; 7,45 (m, 1H) ; 7,25 (dd, 2H); 6,9 (d, 1H); 5,30 (s, 2H) ; 4,30 (d ancho, 2H); 3,1 (m, 2H); 2,8 (m, 2H) ; 1,75 (m, 2H); 1,6 (m, 1H) ; 1,4 (m, 2H) ; 1,1 (m, 2H).

35 **Ejemplo 3 (Compuesto N°33)**

2-[5'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo



Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 1 (etapa 1.4.). A partir de 0,16 g (0,53 mmoles) de 2-[5'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilamina, descrita en el ejemplo 1 (etapa 1.3.), de 0,22 g (0,8 mmoles) de (4-nitro-fenil)-carbonato de tiazol-5-ilmetilo, y después de cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 40/60 de acetato de etilo y de ciclohexano, se obtienen 0,180 g de producto puro en forma de polvo blanco.

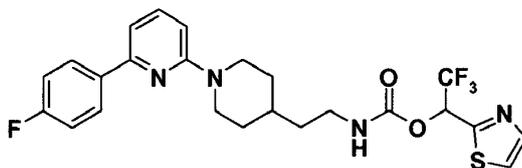
LC-MS : M+H = 441

PF(°C) : 100-102°C

RMN de ^1H (DMSO) δ (ppm) : 9,1 (s, 1H) ; 8,4 (s ancho, 1H) ; 7,9 (s, 1H) ; 7,8 (dd, 1H) ; 7,60 (dd, 2H) ; 7,20 (m, 3H) ; 6,90 (d, 1H) ; 5,2 (s, 2H) ; 4,30 (d ancho, 2H) ; 3 (m, 2H) ; 2,75 (m, 2H) ; 1,8-1,1 (m, 7H).

10 Ejemplo 4 (Compuesto N°50)

(+/-)-2-[6'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 2,2,2-trifluoro-1-tiazol-2-iletilo



4.1. 2-[6'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etanol

15 Bajo atmósfera inerte, se introducen 3,6 g (12,62 mmoles) de 2-(6'-bromo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-etanol (WO2004/099176), 3,53 g (25,25 mmoles) de ácido 4-fluorofenilborónico, 5,23 g (37,87 mmoles) de carbonato de potasio y 4,88 g (15,15 mmoles) de bromuro de tetrabutilamonio en suspensión en 20 ml de agua. Se añaden 0,142 g (0,63 mmoles) de Pd(OAc)₂. Se lleva la mezcla de reacción a reflujo durante 24 horas.

20 Se deja que vuelva a temperatura ambiente, se separan las sales por filtración sobre celite, se recoge el filtrado con acetato de etilo, se separa la fase acuosa, se extrae dos veces con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas reunidas con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de evaporar el disolvente, el resto obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 99/1 de diclorometano y de metanol.

Se obtienen 3,6 g de producto en forma de polvo blanco.

25 PF (°C) = 96-100°C

4.2. 2-{2-[6'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etil}-isoindol-1,3-diona

30 Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 1 (etapa 1.2.). A partir de 2 g (6,66 mmoles) de 2-[6'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etanol, preparado en la etapa 4.1., de 2,096 g (7,99 mmoles) de trifenilfosfina, de 1,077 g (7,32 mmoles) de ftalimida, de 1,61 g (7,99 mmoles) de diisopropilazodicarboxilato (DIAD), y después de cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 15/85 de acetato de etilo y de ciclohexano, se obtienen 1,4 g de producto puro en forma de polvo blanco.

PF (°C) = 112-114°C

4.3. 2-[6'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilamina

35 Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 1 (etapa 1.3.). A partir de 1,3 g (3,03 mmoles) de 2-{2-[6'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etil}-isoindol-1,3-diona, preparada en la etapa 4.2. y de 0,485 g (15,13 mmoles) de hidrazina monohidrato, se obtienen 0,8 g de producto en forma de un líquido incoloro utilizado tal cual en la etapa siguiente.

RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm) : 8,2 (d, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 7,75 (dd, 1H) ; 7,35 (t ancho, 2H) ; 7,2 (d, 1H) ; 6,75 (d, 1H) ; 4,75 (d ancho, 2H) ; 3,2-3,0 (m, 4H) ; 2,15 (m, 2H) ; 1,8-1,3 (m, 5H).

40 4.4. 2-[6'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 4-nitro-fenilo

45 A una disolución de 5 g (16,7 mmoles) de 2-[6'-(4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilamina, preparada en la etapa 4.3., de 4,32 g (33,40 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina y de 0,10 g (0,84 mmoles) de N,N-dimetilaminopiridina en 80 ml de diclorometano, enfriada a aproximadamente 0°C, se añaden en pequeñas partes 3,7 g (18,37 mmoles) de clorofornato de 4-nitrofenilo. Se continúa la agitación a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 2 horas.

Se añade agua al medio de reacción, se separa la fase acuosa, se extrae varias veces con diclorometano, se lavan las fases orgánicas reunidas con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentra el filtrado bajo presión reducida.

Después de cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 98/2 de diclorometano y de metanol, se obtienen 4,6 g de producto puro en forma de polvo blanco.

PF(°C) : 138-142°C

4.5. 2,2,2-Trifluoro-1-tiazol-2-il-etanol

A una disolución de 2 g (17,68 mmoles) de tiazol-2-carboxaldehído, de 0,88 ml (0,88 mmoles) de una disolución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF, en 88 ml de THF, se añaden lentamente a aproximadamente 0° (baño de hielo) 2,7 g (19,44 mmoles) de trifluorometiltrimetilsilano (TMS-CF₃). Se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añaden al medio de reacción 25 ml de una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1N y de acetato de etilo. Se separa la fase acuosa, se extrae dos veces con acetato de etilo, se lavan sucesivamente las fases orgánicas reunidas con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de evaporar el disolvente, el resto obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 98/2 de diclorometano y de metanol.

Se obtienen 2,33 g de producto en forma de sólido beige.

PF(°C) : 90-92°C 4.6. (+/-)-2-[6'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 2,2,2-trifluoro-1-tiazol-2-iletilo

Se calienta a 80°C durante 12 horas, una disolución de 0,465 g (1 mmol) de 2-[6'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 4-nitro-fenilo, preparado en la etapa 4.4. , de 0,19 g (1,5 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina, de 0,006 g (0,05 mmoles) de N,N-dimetilaminopiridina y de 0,20 g (1,1 mmoles) de 2,2,2-trifluoro-1-tiazol-2-il-etanol, obtenido en la etapa 4.5., en 5 ml de 1,2-dicloroetano.

Se deja que vuelva a temperatura ambiente, se separa el insoluble por filtración y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se recoge el resto con diclorometano y agua, se separa la fase acuosa, se extrae dos veces con diclorometano, se lavan sucesivamente las fases orgánicas reunidas con una disolución acuosa de sosa 1N y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de evaporar el disolvente, se purifica el resto obtenido por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 98/2 de diclorometano y de metanol.

Se obtienen así 0,23 g de producto puro en forma de polvo blanco.

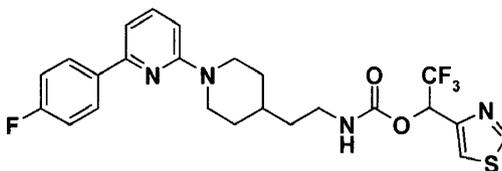
LC-MS : M+H = 509

PF(°C) : 121-123°C

RMN de ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,1 (m, 3H) ; 7,95 (m, 2H) ; 7,6 (t, 1H) ; 7,3 (t, 2H) ; 7,20 (d, 1H) ; 6,80 (d, 1H) ; 6,60 (m, 1H) ; 4,40 (d ancho, 2H) ; 3,1 (m, 2H) ; 2,8 (m, 2H) ; 1,75 (d ancho, 2H) ; 1,55 (m, 1H) ; 1,4 (m, 2H) ; 1,1 (m, 2H).

Ejemplo 5 (Compuesto N° 52)

(+/-)-2-[6'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 2,2,2-trifluoro-1-tiazol-4-iletilo



5.1. 2,2,2-Trifluoro-1-tiazol-4-il-etanol

Se procede según el método descrito en el ejemplo 4 (etapa 4.5.). A partir de 1 g (8,84 mmoles) de tiazol-4-carboxaldehído, de 0,10 ml (0,10 mmoles) de una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio 1M en THF, de 1,38 g (9,72 mmoles) de trifluorometiltrimetilsilano (TMS-CF₃), y después de cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 98/2 de diclorometano y de metanol, se obtienen 0,54 g de producto puro en forma de aceite incoloro.

5.2. (+/-)-2-[6'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 2,2,2-trifluoro-1-tiazol-4-iletilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 4 (etapa 4.6.). A partir de 0,183 g (1 mmol) de 2-[6'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 4-nitro-fenilo, descrito en el ejemplo 4 (etapa

4.4.), de 0,19 g (1,5 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina, de 0,006 g (0,05 mmoles) de N,N-dimetilaminopiridina, de 0,51 g (1,1 mmoles) de 2,2,2-trifluoro-1-tiazol-4-il-etanol, obtenido en la etapa 5.1., y después de cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 40/60 de acetato de etilo y de ciclohexano, seguido de una cristalización en una mezcla de dietiléter y de hexano, se obtienen 0,240 g de producto puro en forma de polvo blanco.

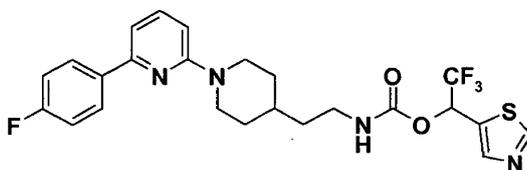
5 LC-MS : M+H = 509

PF(°C) : 79-83°C

RMN de ¹H (DMSO) δ (ppm) : 9,2 (s, 1H) ; 8,1 (dd, 2H) ; 8 (s, 1H) ; 7,85 (t ancho, 1H) ; 7,6 (dd, 1H) ; 7,35 (t, 2H) ; 7,15 (d, 1H) ; 6,80 (d, 1H) ; 6,45 (m, 1H) ; 4,40 (d ancho, 2H) ; 3,15 (m, 2H) ; 2,8 (m, 2H) ; 1,75 (d ancho, 2H) ; 1,55 (m, 1H) ; 1,4 (m, 2H) ; 1,1 (m, 2H).

10 Ejemplo 6 (Compuesto N°55)

(+/-)-2-[6'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 2,2,2-trifluoro-1-tiazol-5-iletilo



6.1. 2,2,2-Trifluoro-1-tiazol-5-il-etanol

15 Se procede según el método descrito en el ejemplo 4 (etapa 4.5.). A partir de 2 g (17,68 mmoles) de tiazol-5-carboxaldehído, de 0,88 ml (0,88 mmoles) de una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio 1M en THF, de 2,765 g (19,44 mmoles) de trifluorometiltrimetilsilano (TMS-CF₃), y después de cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 98/2 de diclorometano y de metanol, se obtienen 2,23 g de producto puro en forma de aceite incoloro.

6.2. (+/-)-2-[6'-(4-Fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 2,2,2-trifluoro-1-tiazol-5-iletilo

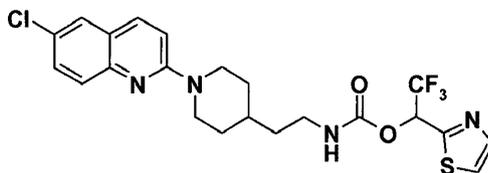
20 Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 4 (etapa 4.6.). A partir de 0,464 g (1 mmol) de 2-[6'-(4-fluoro-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de 4-nitro-fenilo, descrito en el ejemplo 4 (etapa 4.4.), de 0,19 g (1,5 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina, de 0,006 g (0,05 mmoles) de N,N-dimetilaminopiridina, de 0,201 g (1,1 mmoles) de 2,2,2-trifluoro-1-tiazol-5-il-etanol, obtenido en la etapa 6.1., y después de cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 98/2 de diclorometano y de metanol, se obtienen 0,240 g de producto puro en forma de goma.

25 LC-MS : M+H = 509

RMN de ¹H (DMSO) δ (ppm) : 9,3 (s, 1H) ; 8,2 (s, 1H) ; 8,1 (dd, 2H) ; 7,85 (t ancho, 1H) ; 7,6 (dd, 1H) ; 7,25 (dd, 2H) ; 7,15 (d, 1H) ; 6,90 (m, 1H) ; 6,80 (d, 1H) ; 4,40 (d ancho, 2H) ; 3,15 (m, 2H) ; 2,8 (m, 2H) ; 1,75 (d ancho, 2H) ; 1,55 (m, 1H) ; 1,4 (m, 2H) ; 1,1 (m, 2H).

30 Ejemplo 7 (Compuesto N°106)

(+/-)-2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamato de 2,2,2-trifluoro-1-tiazol-2-iletilo



7.1. Metanosulfonato de 2-[1-(6-cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilo

35 A una disolución de 4 g (13,76 mmoles) de 2-[1-(6-Cloroquinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etanol (WO2004/099176), de 3,55 g (27,51 mmoles) de diisopropiletilamina y de 0,84 g (6,88 mmoles) de N,N-dimetilaminopiridina en 30 ml de diclorometano, enfriada a aproximadamente 0°C, se añade gota a gota, bajo atmósfera inerte, una disolución de 2,36 g (20,63 mmoles) de cloruro de mesilo en 3 ml de diclorometano. Se continúa la agitación a 0°C durante dos horas y a temperatura ambiente durante una hora.

40 Se añade agua al medio de reacción, se separa la fase acuosa, se extrae varias veces con diclorometano, se lavan las fases orgánicas reunidas con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentra el filtrado bajo presión reducida.

Se obtienen así 5,1 g de producto en forma de aceite utilizado tal cual en la etapa siguiente.

7.2. 2-[4-(2-Azido-etil)-piperidin-1-il]-6-cloro-quinolina

5 Se lleva a reflujo durante 4 horas, bajo atmósfera inerte, una disolución de 5 g (13,55 mmoles) de metanosulfonato de 2-[1-(6-cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilo, preparado en la etapa 7.1. y de 1,76 g (27,11 mmoles) de nitrogenuro de sodio en 30 ml de N,N-dimetilformamida.

10 Se deja que vuelva a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. Se recoge el resto con diclorometano y agua, se separa la fase acuosa, se extrae dos veces con diclorometano, se lavan las fases orgánicas reunidas con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de evaporar el disolvente, se obtienen 3,8 g de producto en forma de aceite utilizado tal cual en la etapa siguiente.

7.3. 2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilamina

A una disolución de 3,5 g (11,08 mmoles) de 2-[4-(2-azido-etil)-piperidin-1-il]-6-cloro-quinolina, obtenida en la etapa 7.2. en 100 ml de THF/Agua (1/1), se añaden en pequeñas partes, a temperatura ambiente, 4,36 g (16,62 mmoles) de trifenilfosfina. Se continúa la agitación a temperatura ambiente durante diez horas.

15 Se concentra bajo presión reducida. Se añade acetato de etilo, se separa la fase acuosa, se extrae tres veces con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas reunidas con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Después de cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 90/10/1 de diclorometano, de metanol y de amoniaco al 28%, se obtienen 1,77 g de producto puro en forma de aceite que cristaliza a temperatura ambiente.

20 PF (°C) : 68-70°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7,7 (d, 1H) ; 7,5 (m, 2H) ; 7,35 (m, 1H) ; 6,95 (d, 1H) ; 4,45 (d ancho, 2H); 2,9 (td ancho, 2H) ; 2,7 (t, 2H) ; 1,7 (m, 2H); 1,6-1,1 (m, 5H).

7.4. 2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etil-carbamato de 4-nitro-fenilo

25 Se procede según el método descrito en el ejemplo 4 (etapa 4.4.). A partir de 5 g (17,25 mmoles) de 2-[1-(6-cloroquinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilamina, preparada en la etapa 7.3., de 3,825 g (18,98 mmoles) de cloroformiato de 4-nitrofenilo, de 4,46 g (34,51 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina, de 0,105 g (0,86 mmoles) de N,N-dimetilaminopiridina, y después de trituración en una mezcla de diisopropiléter y de hexano, se obtienen 7,8 g de producto puro en forma de polvo blanco.

PF(°C) : 80-84°C

30 7.5. (+/-)-2-[1-(6-Cloro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamato de 2,2,2-trifluoro-1-tiazol-2-iletilo

35 Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 4 (etapa 4.6.). A partir de 0,455 g (1 mmol) de 2-[1-(6-cloroquinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etil-carbamato de 4-nitrofenilo, obtenido en la etapa 7.4., de 0,19 g (1,5 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina, de 0,006 g (0,05 mmoles) de N,N-dimetilaminopiridina, de 0,201 g (1,1 mmoles) de 2,2,2-trifluoro-1-tiazol-2-il-etanol, descrito en el ejemplo 5 (etapa 5.5.), y después de cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 98/2 de diclorometano y de metanol, seguido de una cristalización en una mezcla de dietiléter y de hexano, se obtienen 0,3 g de producto puro en forma de polvo blanco.

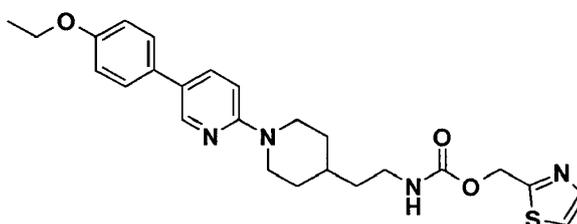
LC-MS : M+H = 499

PF(°C) : 114-116°C

40 RMN de ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,1 (t, 1H) ; 8 (m, 2H) ; 7,8 (s, 1H) ; 7,5 (m, 3H) ; 7,30 (d, 1H) ; 6,60 (m, 1H) ; 4,55 (d ancho, 2H); 3,15 (m, 2H) ; 2,9 (m, 2H); 1,8 (d ancho, 2H); 1,55 (m, 1H) ; 1,4 (m, 2H) ; 1,1 (m, 2H).

Ejemplo 8 (Compuesto N° 38)

2-[5'-(4-Etoxi-fenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de tiazol-2-ilmetilo



8.1. 2-(5'-Bromo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-etilcarbamato de terc-butilo

En un autoclave, se introducen 10,37 g (43,80 mmoles) de 2,5-dibromopiridina, 10 g (43,80 mmoles) de 2-piperidin-4-il-etilcarbamato de terc-butilo y 6,05 g (43,8 mmoles) de carbonato de potasio. Se calienta a 130°C durante 12 horas.

- 5 Se deja que vuelva a temperatura ambiente y se recoge la mezcla de reacción con cloroformo y una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. Se separa la fase acuosa, se extrae dos veces con cloroformo, se lavan las fases orgánicas reunidas con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Después de cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 95/5 de diclorometano y de metanol, se obtienen 6,9 g de producto puro en forma de polvo blanco.

10 PF(°C) : 108-110°C

8.2. 2-(5'-Bromo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-etilamina

- 15 A una disolución de 6,9 g (17,95 mmoles) de 2-(5'-bromo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-etilcarbamato de terc-butilo, obtenido en la etapa 8.1., en 100 ml de diclorometano, enfriada con un baño de hielo/agua, se añaden lentamente 20,47 g (179,54 mmoles) de ácido trifluoroacético. Se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se vierte la mezcla de reacción en una mezcla de agua helada y de amoníaco al 28 %. Se decanta, se extrae dos veces la fase acuosa con diclorometano, se lavan las fases orgánicas reunidas con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida.

Se obtienen 4,9 g de producto en forma de aceite, que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

20 8.3. 2-(5'-Bromo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-etilcarbamato de tiazol-2-ilmetilo

- 25 Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 1 (etapa 1.4.). A partir de 4,3 g (15,13 mmoles) de 2-(5'-bromo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-etilamina, obtenida en la etapa 8.2., de 4,66 g (16,64 mmoles) de (4-nitro-fenil)-carbonato de tiazol-2-ilmetilo (EP486948A2), de 2,93 g (22,70 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina, de 0,09 g (0,76 mmoles) de N,N-dimetilaminopiridina, y después de cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 20/80 de acetato de etilo y de ciclohexano, se obtienen 2,6 g de producto puro en forma de polvo blanco.

8.4. 2-[5'-(4-Etoxi-fenil)-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il]-etilcarbamato de tiazol-2-ilmetilo

- 30 Bajo atmósfera inerte, se introducen 0,425 g (1 mmol) de 2-(5'-bromo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipiridinil-4-il)-etilcarbamato de tiazol-2-ilmetilo, obtenido en la etapa 8.3., 0,2 g (1,2 mmoles) de ácido 4-etoxifenilborónico, 0,977 g (3 mmoles) de carbonato de cesio en suspensión en 5 ml de una mezcla 9/1 de tetrahydrofurano y de agua. Se añaden 0,082 g (0,1 mmoles) de PdCl₂dppf.CH₂Cl₂. Se calienta a aproximadamente 75°C durante 12 horas.

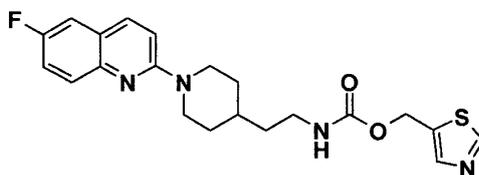
- 35 Se deja que vuelva a temperatura ambiente, se separan las sales por filtración sobre celite, se recoge el filtrado con acetato de etilo y agua, se separa la fase acuosa, se extrae dos veces con acetato de etilo, se lavan las fases orgánicas reunidas con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de evaporar el disolvente, el resto obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 98/2 de diclorometano y de metanol. El sólido obtenido se recristaliza en isopropanol.

Se obtienen 0,39 g de producto en forma de polvo blanco.

LC-MS : M+H = 467

PF(°C) : 157-159°C

- 40 RMN de ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,40 (s, 1H) ; 7,85 (d, 1H) ; 7,75 (m, 2H) ; 7,55 (d, 2H) ; 7,45 (t, 1H) ; 7 (d, 2H) ; 6,9 (d, 1H) ; 5,30 (s, 2H) ; 4,30 (d ancho, 2H) ; 4,1 (q, 2H) ; 3,1 (m, 2H) ; 2,8 (t, 2H) ; 1,8 (d, 2H) ; 1,7 (m, 1H) ; 1,4 (m, 2H) ; 1,3 (t, 3H) ; 1,1 (m, 2H).

Ejemplo 9 (Compuesto N°117)**2-[1-(6-Fluoro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo**

- 45 9.1. 4-[2-(4-Nitro-fenoxycarbonilamino)-etil]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 1 (etapa 1.4.). A partir de 5 g (21,90 mmoles) de 4-(2-amino-etil)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, de 4,63 g (23 mmoles) de cloroformiato de 4-nitro-fenilo, de 5,66 g (43,80 mmoles) de diisopropiletilamina y de 0,134 g (1,09 mmoles) de N,N-dimetilaminopiridina, se obtienen 8,6 g de producto en forma de aceite utilizado tal cual en la etapa siguiente.

5 9.2. 4-[2-(Tiazol-5-ilmetoxicarbonilamino)-etil]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Se procede según el modo de operación descrito en el ejemplo 4 (etapa 4.6.). A partir de 8,6 g (21,86 mmoles) de 4-[2-(4-nitro-fenoxicarbonilamino)-etil]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, obtenido en la etapa 9.1., de 2,77 g (24,04 mmoles) de tiazol-2-il-metanol, de 5,65 g (43,72 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina y de 0,134 g (1,09 mmoles) de N,N-dimetilaminopiridina, se obtienen 3,6 g de producto en forma de aceite utilizado tal cual en la etapa siguiente.

10 9.3. Hidrocloruro de 2-piperidin-4-il-etilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo

A una disolución de 3,6 g (9,74 mmoles) de 4-[2-(tiazol-5-ilmetoxicarbonilamino)-etil]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, obtenido en la etapa 9.2., en 97 ml de dietiléter, enfriada con un baño de hielo/agua, se añaden lentamente 40 ml (160 mmoles) de una disolución de ácido clorhídrico 4N en dioxano. Se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 12 horas.

Después de evaporar bajo presión reducida, se obtienen 2,4 g de producto en forma de hidrocloruro utilizado tal cual en la etapa siguiente.

15 9.4. 2-[1-(6-Fluoro-quinolin-2-il)-piperidin-4-il]-etilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo

En un tubo sellado, se introducen 0,09 g (0,39 mmoles) de 2-bromo-6-fluoro-quinolina, 0,1 g (0,33 mmoles) de hidrocloruro de 2-piperidin-4-il-etilcarbamato de tiazol-5-ilmetilo, obtenido en la etapa 9.3. y 0,2 ml (1,14 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina. Se calienta a 100°C durante 12 horas.

Se deja que vuelva a temperatura ambiente y se recoge la mezcla de reacción con diclorometano y una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se separa la fase acuosa, se extrae dos veces con diclorometano, se lavan las fases orgánicas reunidas con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentra el filtrado bajo presión reducida. Después de cromatografía en gel de sílice eluyendo con una mezcla 95/5 de diclorometano y de metanol, se obtienen 0,039 g de producto puro en forma de polvo blanco.

LC-MS : M+H = 415

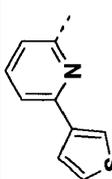
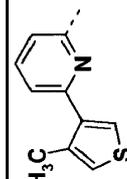
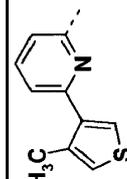
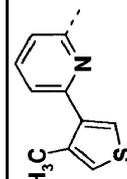
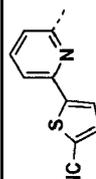
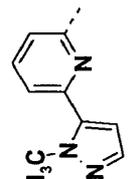
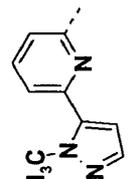
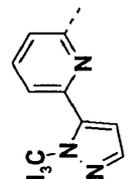
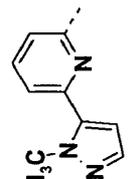
PF(°C) : 100-102°C

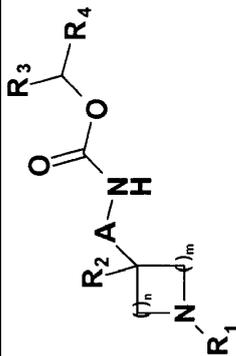
30 RMN de ¹H (DMSO) δ (ppm) : 9,1 (s, 1H) ; 8 (d, 1H) ; 7,9 (s, 1H) ; 7,7 (m, 1H) ; 7,60 (dd, 1H) ; 7,5 (m, 1H) ; 7,30 (m, 2H) ; 5,3 (s, 2H) ; 4,50 (d ancho, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,85 (t, 2H) ; 1,9 (d ancho, 2H) ; 1,60 (m, 1H) ; 1,4 (m, 2H) ; 1,1 (m, 2H).

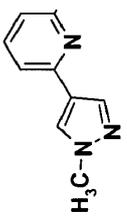
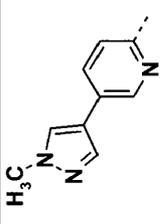
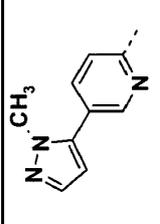
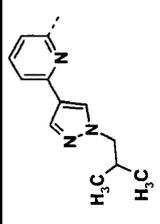
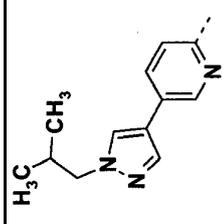
La tabla 1 siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención. En esta tabla:

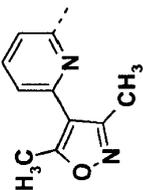
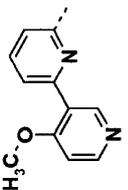
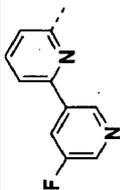
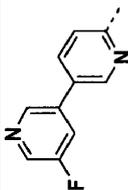
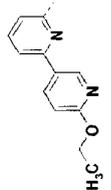
- 35 • en la columna « base o sal », « base » representa un compuesto en forma de base libre, « CF₃COOH » representa un compuesto en forma de trifluoroacetato, « HCl » representa un compuesto en forma de hidrocloruro ;
- en la columna « A », « 1 » corresponde a un -CH₂-, « 2 » corresponde a un -CH₂-CH₂- ;
- todos los compuestos que contienen un carbono asimétrico están en forma de mezcla racémica.

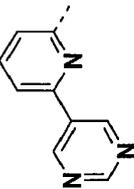
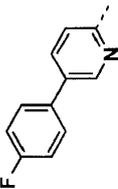
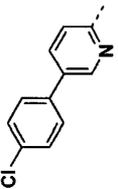
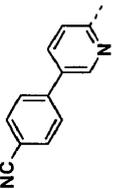
Tabla 1

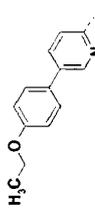
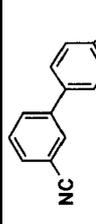
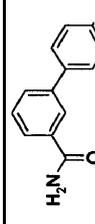
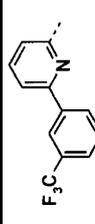
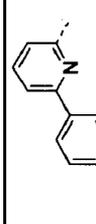
Nº	R ₁	m	N	A	R ₂	R ₃	R ₄	Base o sal	PF(°C) ó M+H
1.		2	2	1	H	H	tiazol-4-ilo	CF ₃ COOH	415
2.		2	2	2	H	H	tiazol-4-ilo	CF ₃ COOH	429
3.		2	2	1	H	H	tiazol-4-ilo	CF ₃ COOH	429
4.		2	2	2	H	H	tiazol-4-ilo	CF ₃ COOH	443
5.		2	2	2	H	H	tiazol-4-ilo	CF ₃ COOH	454
6.		2	2	2	H	H	tiazol-2-ilo	HCl	125-127°C
7.		2	2	1	H	H	tiazol-4-ilo	CF ₃ COOH	413
8.		2	2	2	H	H	tiazol-4-ilo	base	94-95°C
9.		2	2	2	H	H	tiazol-2-ilo	base	90°C (desc.)

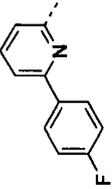
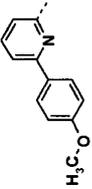
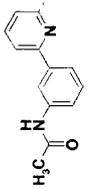
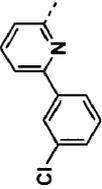
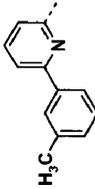


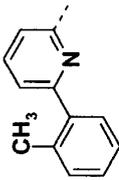
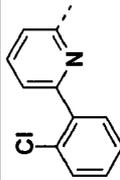
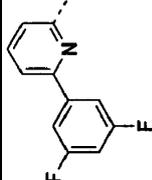
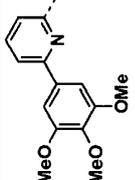
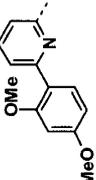
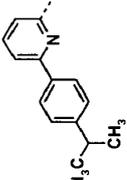
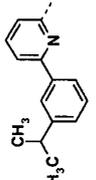
N°	R ₁	m	N	A	R ₂	R ₃	R ₄	Base o sal	PF(°C) ó M+H
10.		2	2	2	H	H	tiazol-4ilo	base	117-119°C
11.		2	2	2	H	H	tiazol-4ilo	base	153-155°C
12.		2	2	2	H	H	tiazol-4ilo	base	107-109°C
13.		2	2	2	H	H	tiazol-2ilo	base	132-134°C
14.		2	2	1	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	455
15.		2	2	2	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	469
16.		2	2	2	H	H	tiazol-4ilo	base	132-134°C

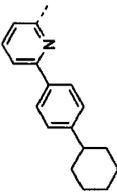
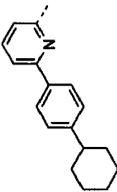
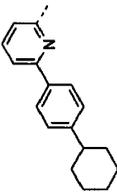
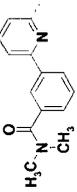
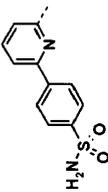
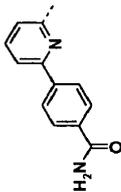
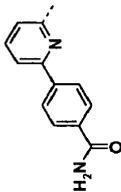
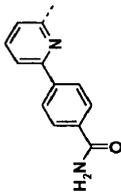
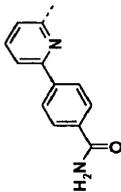
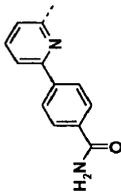
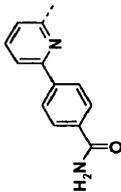
N°	R ₁	m	N	A	R ₂	R ₃	R ₄	Base o sal	PF(°C) ó M+H
17.		2	2	1	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	428
18.		2	2	2	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	442
19.		2	2	1	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	413
20.		2	2	2	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	454
21.		2	2	2	H	H	tiazol-2ilo	base	124-126°C
22.		2	2	2	H	H	tiazol-4ilo	base	123-125°C
23.		2	2	2	H	H	tiazol-4ilo	base	133-135°C.
24.		2	2	2	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	468

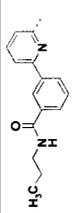
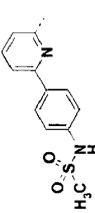
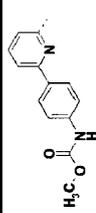
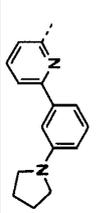
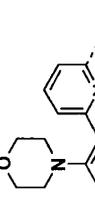
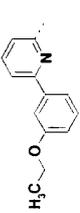
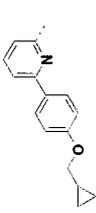
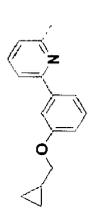
N°	R ₁	m	N	A	R ₂	R ₃	R ₄	Base o sal	PF(°C) ó M+H
25.		2	2	1	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	411
26.		2	1	1	H	H	tiazol-2ilo	base	96-98°C
27.		2	1	1	H	H	tiazol-4ilo	base	106-108°C
28.		2	2	2	H	H	tiazol-2ilo	base	131-133°C
29.		2	2	2	H	CF ₃	tiazol-2ilo	base	132-134°C
30.		2	2	2	H	H	tiazol-4ilo	base	130-132°C
31.		2	2	2	H	CF ₃	tiazol-4ilo	base	120-122°C
32.		2	2	2	H	H	2-CH ₃ -tiazol-4ilo	base	149-151°C
33.		2	2	2	H	H	tiazol-5ilo	base	100-102°C
34.		2	2	2	H	CF ₃	tiazol-5ilo	base	165-167°C
35.			2	2	2	H	H	tiazol-2ilo	base
36.		2	2	2	H	H	tiazol-2ilo	base	189-191°C
37.		2	2	2	H	H	tiazol-5ilo	base	147-149°C

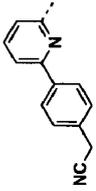
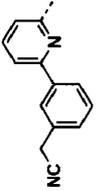
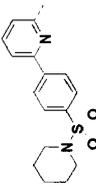
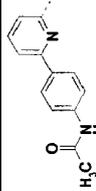
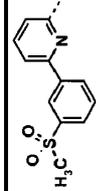
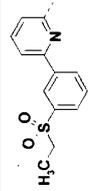
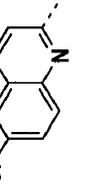
N°	R ₁	m	N	A	R ₂	R ₃	R ₄	Base o sal	PF(°C) ó M+H
38.		2	2	2	H	H	tiazol-2ilo	base	157-159°C
39.		2	2	2	H	H	tiazol-4ilo	base	160-162°C
40.		2	2	2	H	H	tiazol-5ilo	base	170-172°C
41.		2	2	2	H	H	tiazol-2ilo	base	114-116°C
42.		2	2	2	H	H	tiazol-2ilo	base	101-103°C
43.		2	2	2	H	H	tiazol-4ilo	base	195-197°C
44.		2	2	2	H	H	tiazol-2ilo	base	101-103°C
45.		2	2	1	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	477
46.		2	2	2	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	491
47.		2	2	1	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	443

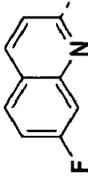
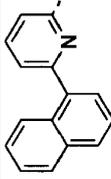
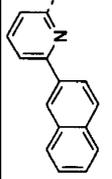
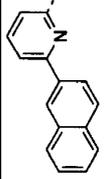
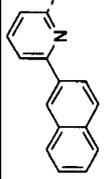
N°	R ₁	m	N	A	R ₂	R ₃	R ₄	Base o sal	PF(°C) ó M+H
48.		2	2	2	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	457
49.		2	2	2	H	H	tiazol-2ilo	base	95-97 °C
50.		2	2	2	H	CF ₃	tiazol-2ilo	base	121-123°C
51.		2	2	2	H	H	tiazol-4ilo	base	118-120°C
52.		2	2	2	H	CF ₃	tiazol-4ilo	base	79-83°C
53.		2	2	2	H	H	2-CH ₃ -tiazol-4ilo	base	127-129°C
54.		2	2	2	H	H	tiazol-5ilo	base	78-82°C
55.		2	2	2	H	CF ₃	tiazol-5ilo	base	509
56.		2	2	1	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	439
57.		2	2	2	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	453
58.		2	2	1	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	466
59.		2	2	2	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	480
60.		2	2	1	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	443
61.		2	2	2	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	457
62.		2	2	1	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	423

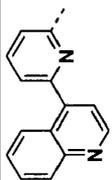
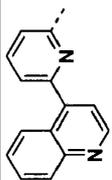
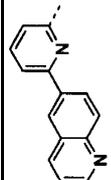
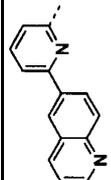
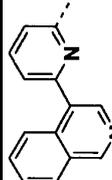
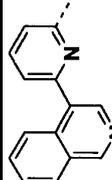
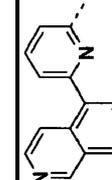
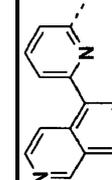
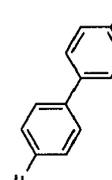
N°	R ₁	m	N	A	R ₂	R ₃	R ₄	Base o sal	PF(°C) ó M+H
63.		2	2	2	H	H	tiazol-4-ilo	CF ₃ COOH	437
64.		2	2	1	H	H	tiazol-4-ilo	CF ₃ COOH	443
65.		2	2	1	H	H	tiazol-4-ilo	CF ₃ COOH	445
66.		2	2	2	H	H	tiazol-4-ilo	CF ₃ COOH	459
67.		2	2	1	H	H	tiazol-4-ilo	CF ₃ COOH	499
68.		2	2	2	H	H	tiazol-4-ilo	CF ₃ COOH	483
69.		2	2	1	H	H	tiazol-4-ilo	CF ₃ COOH	451
70.		2	2	2	H	H	tiazol-4-ilo	CF ₃ COOH	465
71.		2	2	1	H	H	tiazol-4-ilo	CF ₃ COOH	451
72.		2	2	2	H	H	tiazol-4-ilo	CF ₃ COOH	465

N°	R ₁	m	N	A	R ₂	R ₃	R ₄	Base o sal	PF(°C) ó M+H
73.		2	2	1	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	491
74.		2	2	2	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	505
75.		2	2	1	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	480
76.		2	2	2	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	494
77.		2	2	2	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	502
78.		2	2	1	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	452
79.		2	2	2	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	466
80.		2	2	1	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	452
81.		2	2	2	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	466
82.		2	2	1	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	480
83.		2	2	2	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	494

N°	R ₁	m	N	A	R ₂	R ₃	R ₄	Base o sal	PF(°C) ó M+H
84.		2	2	1	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	494
85.		2	2	2	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	516
86.		2	2	1	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	482
87.		2	2	2	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	496
88.		2	2	2	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	492
89.		2	2	1	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	494
90.		2	2	2	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	508
91.		2	2	2	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	467
92.		2	2	2	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	493
93.		2	2	1	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	479
94.		2	2	2	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	493

N°	R ₁	m	N	A	R ₂	R ₃	R ₄	Base o sal	PF(°C) ó M+H
95.		2	2	1	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	448
96.		2	2	1	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	448
97.		2	2	1	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	556
98.		2	2	2	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	570
99.		2	2	1	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	466
100		2	2	2	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	479
101		2	2	2	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	501
102		2	2	1	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	501
103		2	2	2	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	515
104		2	2	2	H	H	tiazol-2ilo	base	121-123°C
105		2	2	2	H	H	4-CF ₃ -tiazol-2ilo	base	128-129°C
106		2	2	2	H	CF ₃	tiazol-2ilo	base	114-116°C
107		2	2	2	H	CH ₃	tiazol-4ilo	base	142-144°C
108		2	2	2	H	CF ₃	tiazol-4ilo	base	111-113°C

N°	R ₁	m	N	A	R ₂	R ₃	R ₄	Base o sal	PF(°C) ó M+H
<u>109</u>		2	2	2	H	H	tiazol-4ilo	base	126-128°C
<u>110</u>		2	2	2	H	H	2-CH ₃ -tiazol-4ilo	base	142-144°C
<u>111</u>		2	2	2	H	H	2-CF ₃ -tiazol-4ilo	base	148-150°C
<u>112</u>		2	2	2	H	H	2-Cl-tiazol-4ilo	base	130-132°C
113		2	2	2	H	H	2-(piridin-3il)-tiazol-4ilo	base	152-154°C
114		2	2	2	H	H	2-(piridin-4il)-tiazol-5ilo	base	155-157°C
<u>115</u>		2	2	2	H	H	tiazol-5ilo	base	132-134°C
116		2	2	2	H	CF ₃	tiazol-5ilo	base	131-133°C
117		2	2	2	H	H	tiazol-5ilo	base	100-102°C
118		2	2	2	H	H	tiazol-5ilo	base	115-117°C
119		2	2	1	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	459
120		2	2	2	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	473
121		2	2	1	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	459
122		2	2	2	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	473

N°	R ₁	m	N	A	R ₂	R ₃	R ₄	Base o sal	PF(°C) ó M+H
123		2	2	1	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	460
124		2	2	2	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	474
125		2	2	1	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	460
126		2	2	2	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	474
127		2	2	1	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	460
128		2	2	2	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	474
129		2	2	1	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	460
130		2	2	2	H	H	tiazol-4ilo	CF ₃ COOH	474
131		2	2	2	H	H	2-CONH ₂ -tiazol-4ilo	base	230-232°C
132		2	2	2	H	H	2-CONHCH ₃ -tiazol-4ilo	base	184-186°C
133		2	2	2	H	H	4-CONH ₂ -tiazol-2ilo	base	199-201°C
134		2	2	2	H	H	4-CONHCH ₃ -tiazol-2ilo	base	177-178°C

Métodos LC-MS (M+H) :

Acetonitrilo + 0,5% ácido trifluoroacético / H₂O + 0,05% ácido trifluoroacético

Columnas : Waters Xbridge C18 4 o YMC Jsphere 33*2 Caudal: 1ml/min

Los compuestos de la invención han sido objeto de ensayos farmacológicos que permiten determinar su efecto inhibidor de la enzima FAAH (Fatty Acid Amido Hydrolase).

La actividad inhibidora se puso de manifiesto en un ensayo radioenzimático basado en la medida del producto de hidrólisis de la anandamida [etanolamina 1-³H] por la FAAH (Life Sciences (1.995), 56, 1.999-2.005 y Journal of Biochemical and Biophysical Methods (2.004), 60 (2), 171-177). Así, se extirpan los cerebros de ratón (menos el cerebelo) y se conservan a -80°C. Los homogenados de membrana se preparan extemporáneamente por homogeneización de los tejidos mediante un aparato Precellys® en el tampón de reacción (Tris-HCl 10 mM pH=8, NaCl 150 mM y ácido etilen-diamino-tetraacético (AEDT) 1 mM). La reacción enzimática se realiza en placas de filtración Multiscreen 96 pocillos en un volumen final de 70 µl. El tampón de reacción enriquecido con albúmina de suero bovino sin ácidos grasos (BSA, 1 mg/ml) se utiliza para la reacción enzimática, la dilución de los compuestos y de la anandamida [etanolamina 1-³H]. Se añaden sucesivamente a los pocillos, tampón de reacción que contiene BSA (43 µl/pocillo), los compuestos diluidos ensayados a diferentes concentraciones (7 µl/pocillo que contiene 1% de DMSO) y la preparación de membrana (10 µl/pocillo es decir 200 µg de tejido por ensayo). Después de 20 minutos de preincubación de los compuestos con la enzima a 25°C, la reacción se inicia por la adición de anandamida [etanolamina 1-³H] (actividad específica de 15-20 Ci/mmol) diluida con anandamida fría (10 µl/pozo, concentración final 10 µM, 0,01 µCi por ensayo). Después de 20 minutos de incubación a 25°C, se detiene la reacción enzimática por adición de una disolución de carbón activo 5 M preparada en un tampón de NaCl 1,5 M y HCl 0,5 M (50 µl/pozo). La mezcla se agita 10 minutos, después se recupera la fase acuosa que contiene la etanolamina [1-³H] por filtración a vacío y se cuenta por centelleo líquido.

En estas condiciones, los compuestos más activos de la invención presentan CI₅₀ (concentración que inhibe el 50 % de la actividad enzimática control de la FAAH) comprendidas entre 0,001 y 1 µM, por ejemplo los compuestos n°28 y 30 tienen CI₅₀ respectivas de 0,003 y 0,007 µM.

Parece, por lo tanto, que los compuestos según la invención poseen una actividad inhibidora de la enzima FAAH.

La actividad in vivo de los compuestos de la invención se ha evaluado en un ensayo de analgesia.

Así, la administración intraperitoneal (i.p.) de PBQ (fenilbenzoquinona, 2 mg/kg en una disolución de cloruro de sodio al 0,9 % que contiene 5 % de etanol) a ratas macho OF1 de 25 a 30 g, provoca estiramientos abdominales, 30 torsiones o contracciones de media durante el periodo de 5 a 15 minutos después de la inyección. Los compuestos ensayados se administran por vía oral (p.o.) o por vía intraperitoneal (i.p.) en suspensión en Tween 80 al 0,5 %, 60 minutos ó 120 minutos antes de la administración de la PBQ. En estas condiciones, los compuestos más potentes de la invención reducen de 35 a 80 % el número de estiramientos inducidos por la PBQ, en un intervalo de dosis comprendido entre 1 y 30 mg/kg. Por ejemplo, los compuestos n° 28 y n° 30 de la tabla reducen, respectivamente, en 33% y 80% el número de estiramientos inducidos por PBQ, a la dosis 30 mg/kg p.o. a 120 minutos.

La enzima FAAH (Chemistry and Physics of Lipids, (2000), 108, 107-121) cataliza la hidrólisis de los derivados endógenos de amidas y de ésteres de diferentes ácidos grasos, tales como N-araquidonoiletanolamina (anandamida), N-palmitoil-etanolamina, N-oleoil-etanolamina, oleamida ó 2-araquidonoilglicerol. Estos derivados ejercen diferentes actividades farmacológicas interaccionando, entre otros, con los receptores cannabinoides y vanilloides.

Los compuestos de la invención bloquean esta vía de degradación y aumentan el nivel tisular de estas sustancias endógenas. A este respecto, se pueden utilizar en la prevención y el tratamiento de las patologías en las que están implicados los cannabinoides endógenos y/o cualesquiera otros sustratos metabolizados por la enzima FAAH. Por ejemplo, se pueden citar las enfermedades y las afecciones siguientes : el dolor, principalmente los dolores agudos o crónicos de tipo neurógeno: migraña, dolores neuropáticos incluyendo las formas asociadas a los virus del herpes y a la diabetes y a la quimioterapia, dolores agudos o crónicos asociados con las enfermedades inflamatorias : artritis, artritis reumatoide, artrosis, espondilitis, gota, vascularitis, enfermedad de Crohn, síndrome del colon irritable, dolores agudos o crónicos periféricos, vértigos, vómitos, náuseas en particular las derivadas de una quimioterapia, trastornos del comportamiento alimentario, en particular anorexias y caquexias de varias naturalezas, patologías neurológicas y psiquiátricas: temblores, discinesias, distonías, espasticidad, comportamientos compulsivos y obsesivos, síndrome de Tourette, todas las formas de depresión y ansiedad de cualquier naturaleza y origen, trastornos del humor, psicosis, enfermedades neurodegenerativas agudas y crónicas: enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, corea de Huntington, lesiones asociadas con la isquemia cerebral y con los traumatismos craneales y medulares, epilepsia, trastornos del sueño incluyendo apneas del sueño, enfermedades cardiovasculares, en particular hipertensión, arritmias cardíacas, arterioesclerosis, crisis cardíaca, isquemias cardíacas, isquemia renal, tumores malignos: tumores benignos de la piel, papilomas y tumores cerebrales, tumores de la próstata, tumores cerebrales (glioblastomas, meduloepiteliomas, meduloblastomas, neuroblastomas, tumores de origen embrionario, astrocitomas, astroblastomas, ependiomas, oligodendrogliomas, tumor del plexo, neuroepiteliomas, tumor de la epifisis, ependimoblastomas, meningiomas malignos, sarcomatosis, melanomas malignos, schwannomas), trastornos del sistema inmunitario, principalmente enfermedades autoinmunitarias: psoriasis, lupus eritematoso, enfermedades del tejido conjuntivo o conectivitis, síndrome de Sjögren, espondilartritis anquilosante, espondilartritis no diferenciada, enfermedad de Behcet, anemias autoinmunes hemolíticas, esclerosis en placas, esclerosis lateral amiotrófica, amilosis, rechazo de implantes, enfermedades que

5 afectan a la línea plasmocitaria, enfermedades alérgicas: hipersensibilidad inmediata o retardada, rinitis o conjuntivitis alérgicas, dermatitis de contacto, enfermedades infecciosas parasitarias, víricas o bacterianas: SIDA, meningitis, enfermedades inflamatorias, principalmente enfermedades articulares: artritis, artritis reumatoide, artrosis, espondilitis, gota, vascularitis, enfermedad de Crohn, síndrome del colon irritable, osteoporosis, afecciones oculares: hipertensión ocular, glaucoma, afecciones pulmonares : enfermedades de las vías respiratorias, broncoespasmos, tos, asma, bronquitis crónica, obstrucción crónica de las vías respiratorias, enfisema, enfermedades gastrointestinales : síndrome del colon irritable, trastornos inflamatorios intestinales, úlceras, diarreas, incontinencia urinaria e inflamación vesical.

10 La utilización de los compuestos según la invención, en el estado de base, de sal de adición a un ácido, de hidrato o de solvato farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento destinado a tratar las patologías mencionadas anteriormente forma parte integrante de la invención.

15 La invención tiene igualmente por objeto los medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal de adición a un ácido o incluso un hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I). Estos medicamentos encuentran su empleo en terapéutica, principalmente en el tratamiento de las patologías mencionadas anteriormente.

20 Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, al menos un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de un compuesto según la invención o una sal de adición a un ácido o un hidrato o un solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto y opcionalmente uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

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

25 En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratecal, intranasal, transdérmica, pulmonar, ocular o rectal, el principio activo de fórmula (I) anterior o su sal de adición a un ácido, solvato o hidrato opcional, puede administrarse en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o enfermedades anteriores.

30 Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos, chicles y disoluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración subcutánea, intramuscular o intravenosa, y las formas de administración rectal o vaginal. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, pomadas o lociones.

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

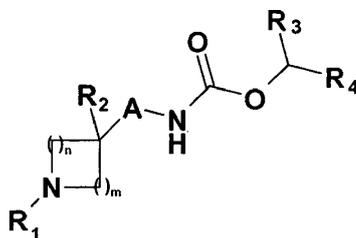
Compuesto según la invención	50,0 mg
Manitol	223,75 mg
Croscarmelosa sódica	6,0 mg
Almidón de maíz	15,0 mg
Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg

35 Dichas formas unitarias se dosifican para permitir una administración diaria de 0,01 a 20 mg de principio activo por kg de peso corporal, según la forma galénica.

40 Se pueden dar casos particulares en los que son apropiadas dosificaciones mayores o menores, perteneciendo igualmente dichas dosificaciones a la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente es determinada por el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

REIVINDICACIONES

1 Compuesto que responde a la fórmula (I)



(I)

en la que

5 R₂ representa un átomo de hidrógeno, de flúor o un grupo hidroxilo, ciano, trifluorometilo, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, NR₈R₉ ;

n representa un número entero igual a 1, 2 ó 3 y m representa un número entero igual a 1 ó 2;

A representa un enlace covalente o un grupo alquileo-C₁₋₈ ;

R₁ representa un grupo R₅ sustituido opcionalmente con uno o varios grupos R₆ y/o R₇ ;

10 R₅ representa un grupo elegido entre un fenilo, piridinilo, piridacinilo, pirimidinilo, piracinilo, triacinilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalacinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naftiridinilo ;

R₆ representa un átomo de halógeno, un grupo ciano, -CH₂CN, nitro, hidroxilo, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, tioalquilo-C₁₋₆, haloalquilo-C₁₋₆, haloalcoxi-C₁₋₆, halotioalquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, cicloalquilo-C₃₋₇-alquileo-C₁₋₃, cicloalquilo-C₃₋₇-(alquileo-C₁₋₃)-O-, NR₈R₉, NR₈COR₉, NR₈CO₂R₉, NR₈SO₂R₉, NR₈SO₂NR₈R₉, COR₈, CO₂R₈, CONR₈R₉, SO₂R₈, SO₂NR₈R₉ o -O-(alquileo C₁₋₃)-O- ;

15 R₇ representa un grupo elegido entre un furanilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazol, tiadiazol, fenilo, piridinilo, piridacinilo, pirimidinilo, piracinilo, triazina, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalacinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naftiridinilo, imidazopirimidinilo, tienopirimidinilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, isoxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, feniloxi, benciloxi, pirimidinixi; pudiendo estar el o los grupos R₇ sustituidos con uno o varios grupos R₆ idénticos o diferentes el uno del otro ;

R₃ representa un átomo de hidrógeno, de flúor, un grupo alquilo-C₁₋₆ o un grupo trifluorometilo ;

25 R₄ representa un tiazol sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C₁₋₆, haloalquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, cicloalquilo-C₃₋₇-alquileo-C₁₋₃, haloalcoxi-C₁₋₆, ciano, NR₈R₉, NR₈COR₉, NR₈CO₂R₉, NR₈SO₂R₉, NR₈SO₂NR₈R₉, COR₈, CO₂R₈, CONR₈R₉, SO₂R₈, SO₂NR₈R₉, -O-(alquileo-C₁₋₃)-O-, fenilo, feniloxi, benciloxi, piridinilo, piracinilo, piridacinilo, triacinilo o pirimidinilo; pudiendo estar los grupos fenilo, feniloxi, piridinilo, piracinilo, piridacinilo, triacinilo y pirimidinilo sustituidos con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, nitro, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, tioalquilo-C₁₋₆, haloalquilo-C₁₋₆, haloalcoxi-C₁₋₆, halotioalquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, cicloalquilo-C₃₋₇-alquileo-C₁₋₃;

30 R₈ y R₉ representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₆,

o forman con el o los átomos a los que están unidos,

en el caso de NR₈R₉, un ciclo elegido entre los ciclos azetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, azepina, oxazepina o piperacina, estando este ciclo sustituido opcionalmente con un grupo alquilo-C₁₋₆ o bencilo ;

35 en el caso de NR₈COR₉, un ciclo lactama; en el caso de NR₈CO₂R₉, un ciclo oxazolidinona, oxazinona u oxazepinona;

en el caso de NR₈SO₂R₉, un ciclo sultama ; en el caso de NR₈SO₂NR₈R₉, un ciclo dióxido de tiazolidina o dióxido de tiadiazinano ;

en estado de base o de sal de adición de un ácido;

40 estando excluidos los compuestos siguientes:

- 2-(3-[[2-(4-clorofenil)-4-metiltiazol-5-il]metoxicarbonilamino]piperidin-1-il)benzoato de metilo ;
- ácido 2-(3-[[2-(4-clorofenil)-4-metiltiazol-5-il]metoxicarbonilamino]piperidin-1-il)benzoico ;
- 3-(3-[[2-(4-clorofenil)-4-metiltiazol-5-il]metoxicarbonilamino]piperidin-1-il)benzoato de metilo ;
- ácido 3-(3-[[2-(4-clorofenil)-4-metiltiazol-5-il]metoxicarbonilamino]piperidin-1-il)benzoico.

5 2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado por que R₂ representa un átomo de hidrógeno; en forma de base o de sal de adición a un ácido.

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2 caracterizado porque n representa un número entero igual a 1 ó 2 y m representa un número entero igual a 2 ; en forma de base o de sal de adición a un ácido.

10 4. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 caracterizado porque A representa un grupo alquileo-C₁₋₈; en forma de base o de sal de adición a un ácido.

5. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 caracterizado porque R₁ representa un grupo R₅ sustituido opcionalmente con uno o varios grupos R₆ y/o R₇ ;

R₅ representa un grupo piridinilo o quinolinilo ;

15 R₆ representa un átomo de halógeno, un grupo ciano, -CH₂CN, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, haloalquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₇, cicloalquilo-C₃₋₇-alquileo-C₁₋₃-O-, NR₈R₉, NR₈COR₉, NR₈CO₂R₉, NR₈SO₂R₉, CONR₈R₉, SO₂R₈ o SO₂NR₈R₉;

R₇ representa un grupo elegido entre un tienilo, isoxazolilo, pirazolilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, naftalenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pudiendo estar el o los grupos R₇ sustituidos con uno o varios grupos R₆ idénticos o diferentes el uno del otro ;

20 R₈ y R₉ representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₆, o forman con el o los átomos a los que están unidos un ciclo elegido entre los ciclos pirrolidina, piperidina, morfolina ; en forma de base o de sal de adición a un ácido.

6. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 caracterizado porque R₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo-C₁₋₆ o un grupo trifluorometilo; en forma de base o de sal de adición a un ácido.

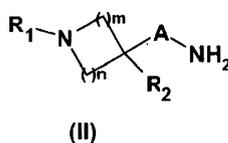
25 7. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque

R₄ representa un tiazol sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo-C₁₋₆, haloalquilo-C₁₋₆, piridinilo, CONR₈R₉; R₈ y R₉ representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo-C₁₋₆ ;

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

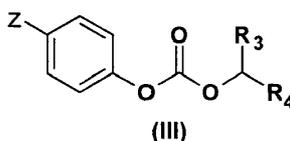
30 8. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende la etapa que consiste en

hacer reaccionar una amina de fórmula general (II),



en la que A, R₁, R₂, m y n son tales como se han definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1,

35 con un carbonato de fórmula general (III)

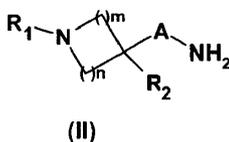


en la que Z representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitro, R₃ y R₄ son tales como se han definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1,

en presencia de una base, en un disolvente a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

9. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende la etapa que consiste en

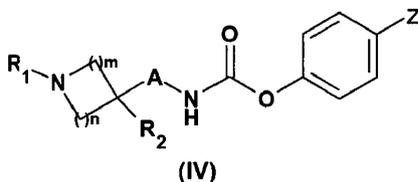
- 5 hacer reaccionar una amina de fórmula general (II),



en la que A, R₁, R₂, m y n son tales como se han definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1, con cloroformiato de fenilo o de 4-nitro-fenilo,

en presencia de una base, en un disolvente a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente,

- 10 para dar lugar al derivado carbamato de fórmula general (IV),



en la que A, R₁, R₂, m y n son tales como se han definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1, y Z representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitro ;

- 15 en transformar el derivado carbamato de fórmula general (IV) así obtenido en compuesto de fórmula general (I), por acción de un alcohol de fórmula general HOCHR₃R₄ (IIIa), en la que R₃ y R₄ son tales como se han definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1,

en presencia de una base, en un disolvente a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente.

- 20 10. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el estado de base o de sal de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, para su utilización como medicamento.

11. Composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el estado de base o de sal de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y opcionalmente uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 25 12. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en forma de base o de sal de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o tratar una patología en la que están implicados los cannabinoides endógenos.

- 30 13. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el estado de base o de sal de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o a tratar los dolores agudos o crónicos, vértigos, vómitos, náuseas, trastornos del comportamiento alimentario, patologías neurológicas y psiquiátricas, enfermedades neurodegenerativas agudas o crónicas, epilepsia, trastornos del sueño, enfermedades cardiovasculares, isquemia renal, tumores malignos, trastornos del sistema inmunitario, enfermedades alérgicas, enfermedades infecciosas parasitarias, víricas o bacterianas, enfermedades inflamatorias, osteoporosis, afecciones oculares, afecciones pulmonares, enfermedades gastrointestinales o incontinencia urinaria.