

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 383**

51 Int. Cl.:

A61K 31/454	(2006.01)	A61P 5/46	(2006.01)
A61K 31/4545	(2006.01)	A61P 9/10	(2006.01)
C07D 417/04	(2006.01)	A61P 13/00	(2006.01)
C07D 417/14	(2006.01)	A61P 17/06	(2006.01)
A61P 3/06	(2006.01)	A61P 19/10	(2006.01)
A61P 3/04	(2006.01)	A61P 25/22	(2006.01)
A61P 1/18	(2006.01)	A61P 25/24	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01)	A61P 25/28	(2006.01)
A61P 9/12	(2006.01)	A61P 27/06	(2006.01)
A61P 3/08	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.04.2009 E 09741800 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013 EP 2271405**

54 Título: **Derivados de nip-tiazol como inhibidores de la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa**

30 Prioridad:

05.05.2008 EP 08290424

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

03.12.2013

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**LERICHE, CAROLINE;
CARNIATO, DENIS;
ROCHE, DIDIER;
CHARON, CHRISTINE y
DOARE, LILIANE**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 432 383 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de nip-tiazol como inhibidores de la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a derivados de Nip-tiazol de la reivindicación 1 como inhibidores selectivos de la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11- β -HSD-1) y al uso de dichos compuestos para el tratamiento y/o prevención del síndrome metabólico, diabetes, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, glaucoma, osteoporosis, trastornos cognitivos, ansiedad, depresión, trastornos inmunitarios, hipertensión y otras enfermedades y afecciones.

Técnica previa

10 Las hidroxiesteroide deshidrogenasas (HSD) regulan la ocupación y activación de los receptores de hormonas esteroideas convirtiendo a las hormonas esteroideas en sus metabolitos inactivos. Para una revisión reciente, véase Nobel y col., Eur. J. Biochem. 2001, 268: 4113-4125.

15 Se conocen muchas clases de HSD. Las 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasas (11- β -HSD) catalizan la interconversión de glucocorticoides activos (como cortisol y corticoesterona) y sus formas inertes (como cortisona y 11-deshidrocorticoesterona). La isoforma 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11- β -HSD-1) se expresa ampliamente en hígado, tejido adiposo, cerebro, pulmón y otros tejidos glucocorticoides, mientras que la expresión de la isoforma 2 (11- β -HSD-2) se limita a tejidos que expresan el receptor mineralocorticoide, como riñón, intestino y placenta. Por tanto, la inhibición de la 11- β -HSD-2 se asocia con efectos adversos graves, como hipertensión.

20 El exceso de cortisol se asocia con numerosos trastornos, como diabetes, obesidad, dislipidemia, resistencia a la insulina e hipertensión. La administración de inhibidores de la 11- β -HSD-1 disminuye el nivel de cortisol y otros 11- β -hidroxiesteroides en los tejidos diana, reduciendo de este modo los efectos de cantidades excesivas de cortisol y de otros 11- β -hidroxiesteroides. De este modo, 11- β -HSD-1 es una posible diana para el tratamiento asociado con diversos trastornos que pueden mejorar reduciendo la acción glucocorticoide. Por tanto, la inhibición de 11- β -HSD-1 puede usarse para prevenir, tratar o controlar enfermedades mediadas por niveles anormalmente altos de cortisol y otros 11- β -hidroesteroides, como diabetes, obesidad, hipertensión o dislipidemia. La inhibición de la actividad 11- β -HSD-1 en el cerebro, por ejemplo para la reducción de los niveles de cortisol, también puede ser útil para tratar o reducir la ansiedad, la depresión, el deterioro cognitivo o la disfunción cognitiva relacionada con la edad (Seckl, y col., Endocrinology, 2001, 142: 1371-1376).

30 El cortisol es una hormona antiinflamatoria importante y muy conocida que también actúa como antagonista a la acción de la insulina en el hígado, con lo que se reduce la sensibilidad a la insulina, dando lugar a un aumento de la gluconeogénesis y a niveles elevados de glucosa en el hígado. Los pacientes que ya presentan intolerancia a la glucosa tienen mayor probabilidad de desarrollar diabetes de tipo 2 en presencia de niveles anormalmente altos de cortisol (Long y col., J. Exp. Med. 1936, 63: 465-490; Houssay, Endocrinology 1942, 30: 884-892). Además, se ha demostrado suficientemente que 11- β -HSD-1 tiene una función importante en la regulación del efecto glucocorticoide local y de producción de glucosa en el hígado (Jamieson y col., J. Endocrinol. 2000, 165: 685-692). En la publicación de Walker y col., J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995, 80: 3155-3159, se describió que la administración de carbenoxolona, un inhibidor inespecífico de la 11- β -HSD-1, daba lugar a la mejora de la sensibilidad hepática a la insulina en humanos.

40 Adicionalmente, el hipotético mecanismo de acción de la 11- β -HSD-1 en el tratamiento de la diabetes ha sido apoyado por diversos experimentos realizados en ratones y ratas. Estos estudios mostraron que los niveles de ARNm y las actividades de dos enzimas clave en la producción hepática de glucosa, la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK) y la glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa), se reducían tras la administración de inhibidores de la 11- β -HSD-1. Además, se demostró que los niveles de glucemia y la producción hepática de glucosa se reducían en ratones que no expresan 11- β -HSD-1. Datos adicionales recopilados usando este modelo de ratones que no expresan el gen correspondiente también confirmaron que la inhibición de 11- β -HSD-1 no causará hipoglucemia, ya que los niveles basales de PEPCK y G6Pasa se regulaban independientemente de los glucocorticoides (Kotelevtsev y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997, 94: 14924-14929).

50 Por tanto, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la 11- β -HSD-1 es eficaz para el tratamiento, control y mejora de los síntomas de la diabetes, especialmente diabetes no dependiente de insulina (DMNDI, diabetes mellitus de tipo 2) y la administración regular de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la 11- β -HSD-1 retrasa o previene la aparición de diabetes, especialmente en humanos.

El efecto de niveles elevados de cortisol también se ha observado en pacientes que presentaban síndrome de Cushing, que es una enfermedad metabólica caracterizada por niveles elevados de cortisol en el torrente sanguíneo. Los pacientes con síndrome de Cushing desarrollan a menudo DMNDI.

- Niveles excesivos de cortisol se han asociado con la obesidad, quizás debido a un aumento de la gluconeogénesis hepática. La obesidad abdominal se asocia estrechamente con la intolerancia a la glucosa, diabetes, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia y otros factores del síndrome metabólico, como hipertensión arterial, VLDL elevadas y HDL reducidas (Montague y col., Diabetes, 2000, 49: 883-888). En sujetos obesos, la actividad de la 11- β -HSD-1 en el tejido adiposo está notablemente aumentada y se correlaciona positivamente con la masa corporal. También se ha publicado que la inhibición de la 11- β -HSD-1 en preadipocitos (células estromales) daba lugar a una disminución de su velocidad de diferenciación en adipocitos. Se prevé que esto tenga como resultado la disminución de la expansión (posiblemente reducción) de los depósitos de grasa epiloica, lo que puede inducir una reducción de la obesidad central (Bujalska, y col., Lancet 1997, 349: 1210-1213).
- Por tanto, la administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de la 11- β -HSD-1 es útil para el tratamiento o control de la obesidad. El tratamiento prolongado con un inhibidor de la 11- β -HSD-1 también es útil para el retraso o prevención de la aparición de obesidad, especialmente si el paciente utiliza un inhibidor de la 11- β -HSD-1 en combinación con dieta controlada y ejercicio.
- Reduciendo la resistencia a la insulina y manteniendo la glucemia a concentraciones normales, los compuestos de la presente invención también son útiles para el tratamiento y prevención de las afecciones que acompañan a la diabetes de tipo 2 y de la resistencia a la insulina, como el síndrome metabólico, obesidad, hipoglucemia reactiva y dislipidemia diabética.
- Se prevé que la inhibición de la 11- β -HSD-1 en adipocitos maduros atenué la secreción del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1, por sus siglas en inglés), que es un factor de riesgo cardiovascular independiente, como se recoge en Halleux y col., J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999, 84: 4097-4105. Además, se ha encontrado que existe una correlación entre la actividad glucocorticoide y determinados factores de riesgo cardiovascular. Esto sugiere que una reducción de los efectos glucocorticoides podría ser beneficioso para el tratamiento o prevención de determinadas enfermedades cardiovasculares (Walker y col., Hypertension 1998, 31: 891-895 y Fraser y col., Hypertension 1999, 33: 1364-1368).
- Puesto que la hipertensión y la dislipidemia contribuyen al desarrollo de la aterosclerosis, y la inhibición de la actividad 11- β -HSD-1 y la reducción de la cantidad de cortisol son beneficiosas para el tratamiento o control de la hipertensión, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la 11- β -HSD-1 de la presente invención también puede ser especialmente beneficioso para tratar, controlar, retrasar o prevenir la aparición de la aterosclerosis.
- La enzima 11- β -HSD-1 también ha sido implicada en el proceso de control del apetito y, por tanto, se considera que tiene una función adicional en los trastornos relacionados con el peso. Es sabido que la adrenalectomía atenúa el efecto del ayuno tanto sobre el aumento de la ingesta de alimento como sobre la expresión del neuropéptido Y hipotalámico. Esto sugiere que los glucocorticoides actúan estimulando la ingesta de alimentos y que la inhibición de la 11- β -HSD-1 en el cerebro puede aumentar la sensación de saciedad dando lugar, por tanto, a una disminución de dicha ingesta de alimentos (Woods y col., Science 1998, 280: 1378-1383).
- Otro posible efecto terapéutico asociado con la modulación de la 11- β -HSD-1 es la que está relacionada con diversas enfermedades pancreáticas. Se ha publicado que la inhibición de la 11- β -HSD1 en células β pancreáticas murinas aumenta la secreción de insulina estimulada por glucosa (Davani y col., J. Biol. Chem. 2000, 275: 34841-34844). Esto sigue al descubrimiento previo de que los glucocorticoides son responsables de la reducción de la liberación de insulina pancreática *in vivo* (Billaudel y col., Horm. Metab. Res. 1979, 11: 555-560). Por tanto, se sugiere que la inhibición de la 11- β -HSD-1 podría producir otros efectos beneficiosos para el tratamiento de la diabetes distintos a los efectos previstos sobre el hígado y a la reducción de la grasa corporal.
- Niveles excesivos de cortisol en el cerebro también pueden dar lugar a pérdida o disfunción neuronal mediante la potenciación de las neurotoxinas. La administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de 11- β -HSD-1 da lugar a la reducción, mejora, control o prevención de la disfunción cognitiva asociada con el envejecimiento y la disfunción neuronal. La disfunción cognitiva se ha asociado con el envejecimiento y con niveles excesivos de cortisol en el cerebro (véase J. R. Seckl y B. R. Walker, Endocrinology, 2001, 142: 1371-1376 y las referencias citadas en ésta). La enzima 11- β -HSD-1 también regula la actividad glucocorticoide en el cerebro y, por tanto, contribuye a la neurotoxicidad (Rajan y col., Neuroscience 1996, 16: 65-70; Seckl y col., Neuroendocrinol. 2000, 18: 49-99). Es sabido que el estrés y/o los glucocorticoides influyen sobre la función cognitiva (de Quervain y col., Nature 1998, 394: 787-790) y resultados no publicados indican una mejora significativa de la memoria en ratas tratadas con un inhibidor inespecífico de la 11- β -HSD-1. Estas publicaciones, además de los efectos conocidos de los glucocorticoides sobre el cerebro, sugieren que la inhibición de la 11- β -HSD-1 en el cerebro puede tener un efecto terapéutico positivo frente a la ansiedad, la depresión y afecciones relacionadas (Tronche y col., Nature Genetics 1999, 23: 99-103). La enzima 11- β -HSD-1 reactiva la 11-deshidrocorticosterona a corticosterona en las células del hipocampo y puede potenciar la neurotoxicidad de la quinasa, dando lugar a deficiencias en el aprendizaje relacionadas con la edad. Por tanto, se considera que los inhibidores selectivos de la 11- β -HSD-1 protegen frente al deterioro de la función del hipocampo con la edad (Yau y col., Proc Natl. Acad. Sci. USA 2001, 98: 4716-4721). Así, se ha planteado la hipótesis de que la inhibición de la 11- β -HSD-1 en el cerebro humano podría proteger frente a los efectos nocivos mediados por glucocorticoides sobre la función neuronal, como la disfunción cognitiva, la depresión y el aumento del apetito.

Adicionalmente, se considera que la 11- β -HSD-1 participa en la inmunomodulación en base a la percepción general de que los glucocorticoides deprimen el sistema inmunitario. Se sabe que existe una interacción dinámica entre el sistema inmunitario y el eje HPS (hipotálamo-pituitaria-suprarrenal) (Rook, Baillier's Clin. Endocrinol. Metab. 2000, 13: 576-581) y los glucocorticoides ayudan al equilibrio entre las respuestas mediadas por células y las respuestas humorales.

- 5 El aumento de la actividad glucocorticoide, que puede estar inducida por el estrés, se asocia con una respuesta humoral y, como tal, la inhibición de la 11- β -HSD-1 puede dar lugar a un cambio en la respuesta hacia una reacción mediada por células. En determinados estados patológicos, como tuberculosis, lepra y psoriasis e, incluso en condiciones de estrés excesivo, una actividad glucocorticoide elevada cambia la respuesta inmunitaria a una respuesta humoral, cuando de hecho una respuesta mediada por células puede ser más beneficiosa para el paciente. La
- 10 inhibición de la actividad de la 11- β -HSD-1 y, por otro lado, la consiguiente reducción de los niveles de glucocorticoides, cambian la respuesta inmunitaria hacia una respuesta mediada por células (D. Mason, Immunology Today, 1991, 12: 57-60 y G.A.Vt. Rook, Baillier's Clin. Endocrinol. Metab., 1999, 13: 576-581). Se deduce, por tanto, que una utilidad alternativa de la inhibición de la 11- β -HSD-1 podría ser potenciar una respuesta inmunitaria temporal asociada con la inmunización para asegurarse de que puede obtenerse una respuesta mediada por células.
- 15 Publicaciones recientes sugieren que los niveles de receptores diana para glucocorticoides y de HSD están conectados con la susceptibilidad al glaucoma (J. Stokes y col., Invest. Ophthalmol. 2000, 41: 1629-1638). Adicionalmente, se ha descrito recientemente una conexión entre la inhibición de la 11- β -HSD-1 y la reducción de la presión intraocular (Walker y col., póster P3-698 en el Congreso de la Sociedad de Endocrinología, 12-15 de junio, 1999, San Diego). Se ha demostrado que la administración de carbenoxolona, un inhibidor inespecífico de la 11- β -HSD-1, da lugar a una
- 20 reducción del 20% en la presión intraocular en pacientes normales. En el ojo, 11- β -HSD-1 se expresa exclusivamente en las células basales del epitelio de la córnea, en el epitelio no pigmentado de la córnea (sitio de producción acuosa), en el músculo ciliar y en los músculos del esfínter y dilatador del iris. Por el contrario, la isoenzima distante 11-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2 («11- β -HSD-2») se expresa en gran medida en el epitelio ciliar no pigmentado y en el endotelio de la córnea. No se han encontrado HSD en la malla trabecular, que es el sitio de drenaje.
- 25 Por tanto, se ha sugerido que la 11- β -HSD-1 participa en la producción acuosa y la inhibición de la actividad de la 11- β -HSD-1 es útil para reducir la presión intraocular en el tratamiento del glaucoma.

Los glucocorticoides también tienen una función esencial en el desarrollo y función óseos, aunque son perjudiciales para dicho desarrollo y función cuando se presentan en exceso. La pérdida ósea inducida por glucocorticoides deriva parcialmente de la supresión de la proliferación de osteoblastos y de la síntesis de colágeno, como se recoge en C. H. Kim y col., J. Endocrinol. 1999, 162: 371-379. Se ha publicado que los efectos perjudiciales de los glucocorticoides sobre la formación del nódulo óseo pueden aminorarse administrando carbenoxolona que es un inhibidor inespecífico de la 11- β -HSD-1 (C. G. Bellows y col., Bone 1998, 23: 119-125). Publicaciones adicionales sugieren que la 11- β -HSD-1 puede ser responsable de proporcionar niveles elevados de actividad glucocorticoide en los osteoclastos y, por tanto, del aumento de la resorción ósea (M. S. Cooper y col., Bone 2000, 27: 375-381). Estos datos sugieren que la inhibición de 11- β -HSD-1 puede tener efectos beneficiosos frente a la osteoporosis a través de uno o más mecanismos que pueden actuar en paralelo.

Inhibidores de la 11- β -HSD-1 se conocen, por ejemplo, por los documentos WO 04/10629, WO 03/065983, WO 04/089896, WO 04/089380, WO 04/065351, WO 04/033427 o WO 04/041264. Para una revisión reciente véanse M. Wamil y J.R. Seckl (Drug Discovery Today; junio 2007, páginas 504-520) y C.D. Boyle, T.J. Kowalski y L. Zhang (Annual reports in medicinal chemistry; 2006, 41, 127-140). Sin embargo, no se describen Nip-tiazoles como inhibidores activos de la 11- β -HSD-1.

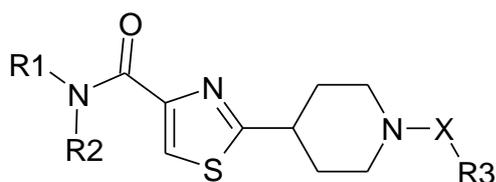
Derivados de tiazol se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2007/11805, WO 2007/123269, WO 2007/104557, WO 2007/104558, EP 1832 586, WO 2007/014290, WO 2007/016979, WO 2006/032322, WO 2005/116653, WO 2005/074934, WO 2004/058751, WO 2004/058750, WO 2004/041815, WO 2001/74788, WO 97/15567, WO 2005/113522, US 2005/0250784, US 2005/0234033, WO 2005/049018, WO 02/088093, WO 98/46599, WO 98/28282, WO 96/25414, US 2006/247253, US 2006/069102, FR 2865733, FR 2856685, Leban J y col., (Bioorg Med Chem Let 2007, 17: 5858-5862) y Xing L y col., (J Comp Molec Design 2004, 18: 333-344).

Sin embargo, la descripción de estas publicaciones no abarca a los derivados de Nip-tiazol de la presente invención ni el uso de los compuestos descritos como inhibidores de la 11- β -HSD-1.

50 Descripción de la invención

La presente invención tiene el objetivo de proporcionar nuevos derivados de tiazol, definidos más adelante, que actúan de inhibidores de la 11- β -HSD-1.

En un aspecto, el objetivo de la presente invención se ha resuelto sorprendentemente proporcionando



derivados de tiazol y su uso como inhibidores de la 11- β -HSD-1 que se seleccionan entre el grupo compuesto por:

- a) 3,3-dimetil-1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-butan-1-ona
- b) (octahidro-quinolin-1-il)-{2-[1-(piridin-3-carbonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-metanona
- 5 c) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-ciclohexanocarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- d) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-ciclopentanocarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- e) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-ciclobutanocarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- f) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-ciclopropanocarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- g) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(3-ciclopentil-propionil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- 10 h) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(2-etil-butiril)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- i) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(3,3-dimetil-butiril)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- j) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(3-metil-butiril)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- k) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-isobutiril-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- l) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-pentanoil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- 15 m) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-propionil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- n) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-acetil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- o) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(piridin-3-carbonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- p) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(4-trifluorometoxi-benzoil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- q) [2-(1-ciclohexanocarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- 20 r) [2-(1-ciclopentanocarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- s) [2-(1-ciclobutanocarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- t) [2-(1-ciclopropanocarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- u) 3-ciclopentil-1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-propan-1-ona
- v) 2-etil-1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-butan-1-ona
- 25 w) 3-metil-1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-butan-1-ona
- x) 2-metil-1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-propan-1-ona
- y) 1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pentan-1-ona
- z) 1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-propan-1-ona

ES 2 432 383 T3

- aa) 1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-etanona
- bb) (octahidro-quinolin-1-il)-{2-[1-(4-trifluorometoxi-benzoil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-metanona
- cc) {2-[1-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- dd) {2-[1-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- 5 ee) 1-{4-[4-(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-2-(4-metoxi-fenil)-etanona
- ff) éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- gg) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(2-fenil-butiril)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- hh) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-{1-[2-(4-metoxi-fenil)-acetil]-piperidin-4-il}-tiazol-4-carboxílico
- ii) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- 10 jj) éster terc-butílico del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- kk) 1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-2-fenil-butan-1-ona
- ll) 2-(4-metoxi-fenil)-1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-etanona
- mm) 1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-2-fenoxi-etanona
- nn) éster terc-butílico del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 15 oo) 2-fenil-1-{4-[4-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-butan-1-ona
- pp) 2-(4-metoxi-fenil)-1-{4-[4-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-etanona
- qq) 2-fenoxi-1-{4-[4-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-etanona
- rr) éster terc-butílico del ácido 4-[4-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- ss) ciclohexil-metil-amida del ácido 2-[1-(2-fenil-butiril)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- 20 tt) ciclohexil-metil-amida del ácido 2-{1-[2-(4-metoxi-fenil)-acetil]-piperidin-4-il}-tiazol-4-carboxílico
- uu) ciclohexil-metil-amida del ácido 2-[1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- vv) sec-butilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- ww) terc-butilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- xx) propilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 25 yy) etilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- zz) ciclopentilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- aaa) isopropilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- bbb) pentilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- ccc) sec-butilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 30 ddd) terc-butilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- eee) propilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

- fff) etilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- ggg) ciclopentilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- hhh) isopropilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- iii) pentilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 5 jijj) 4-metoxi-bencilamida del ácido 4-[4-(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- kkk) (4-butil-fenil)-amida del ácido 4-[4-(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- lll) ácido 3-({4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carbonil}-amino)-propiónico
- mmm) (4-butil-fenil)-amida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- nnn) 4-metoxi-bencilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 10 ooo) ácido 3-({4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carbonil}-amino)-propiónico
- ppp) (4-butil-fenil)-amida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- qqq) 4-metoxi-bencilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- rrr) ácido 3-({4-[4-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carbonil}-amino)-propiónico
- sss) (4-butil-fenil)-amida del ácido 4-[4-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 15 tt) 4-metoxi-bencilamida del ácido 4-[4-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- uuu) ácido 3-({4-[4-(ciclohexil-metil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carbonil}-amino)-propiónico
- vvv) (4-butil-fenil)-amida del ácido 4-[4-(ciclohexil-metil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- www) 4-metoxi-bencilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-metil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- xxx) (octahidro-quinolin-1-il)-[2-(1-trifluorometanosulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-metanona
- 20 yyy) {2-[1-(butano-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- zzz) (octahidro-quinolin-1-il)-[2-[1-(propano-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il]-metanona
- aaaa) [2-(1-etanosulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- bbbb) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-trifluorometanosulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- cccc) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(butano-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- 25 dddd) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(propano-2-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- eeee) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(propano-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- ffff) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-etanosulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- gggg) (octahidro-quinolin-1-il)-[2-[1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il]-metanona
- hhhh) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- 30 iiiii) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- jjjj) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(4-fluoro-bencenosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico

ES 2 432 383 T3

- kkkk) (octahidro-quinolin-1-il)-{2-[1-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-metanona
- llll) {2-[1-(4-fluoro-bencenosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- mmmm) {2-[1-(4-fluoro-bencenosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- nnnn) (4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-il)-[2-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-metanona
- 5 oooo) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(2-piridin-4-il-etanosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- pppp) piperidin-1-il-{2-[1-(2-piridin-4-il-etanosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-metanona
- qqqq) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- rrrr) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(4-terc-butil-bencenosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- ssss) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- 10 tttt) {2-[1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- uuuu) {2-[1-(4-terc-butil-bencenosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- vvvv) [2-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- www) {2-[1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-piperidin-1-il)-metanona
- xxxx) {2-[1-(4-terc-butil-bencenosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-piperidin-1-il)-metanona
- 15 yyyy) [2-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-piperidin-1-il)-metanona
- zzzz) ciclohexil-metil-amida del ácido 2-[1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- aaaa) ciclohexil-metil-amida del ácido 2-[1-(4-terc-butil-bencenosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- bbbb) ciclohexil-metil-amida del ácido 2-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- cccc) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-ciclohexilmetil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- 20 dddd) [2-(1-ciclohexilmetil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- eeee) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(2-ciclohexil-etil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- ffff) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- gggg) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-cianometil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- hhhh) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-carbamoilmetil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- 25 iiiii) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-pentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- jjjj) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-isobutil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- kkkk) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(3-metil-butil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- llll) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-butil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- mmmm) {2-[1-(2-ciclohexil-etil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- 30 nnnn) (octahidro-quinolin-1-il)-{2-[1-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-metanona
- oooo) {4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-acetonitrilo

ppppp) 2-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-acetamida

qqqqq) (octahidro-quinolin-1-il)-[2-(1-pentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-metanona

rrrrr) [2-(1-isobutil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona

sssss) {2-[1-(3-metil-butil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona

5 ttttt) [2-(1-butil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona

y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluido sus mezclas en todas las proporciones.

Todos los compuestos de a) a ttttt) anteriores se denominan en lo sucesivo en este documento compuestos de la (presente) invención.

10 La nomenclatura utilizada en este documento para definir los compuestos, especialmente los compuestos según la invención, en general se basa en las normas de la organización IUPAC para compuestos químicos y, especialmente, para compuestos orgánicos.

Los términos indicados para la explicación de los compuestos anteriores de la invención tienen siempre el siguiente significado, salvo que se indique otra cosa en la descripción o en las reivindicaciones:

15 El término «no sustituido» significa que el radical, grupo o resto correspondiente no presenta sustituyentes.

El término «sustituido» significa que el radical, grupo o resto correspondiente tiene uno o más sustituyentes. Cuando un radical tiene varios sustituyentes y se especifica una selección de diversos sustituyentes, estos sustituyentes se seleccionan independientemente entre sí y no es necesario que sean idénticos.

20 Los términos «alquilo» o «A», así como otros grupos que tienen el prefijo «alc» o «alq», a los fines de esta invención hacen referencia a radicales de hidrocarburos acíclicos saturados o insaturados que pueden ser cadenas ramificadas o lineales y, preferiblemente, tienen de 1 a 8 átomos de carbono, es decir, alcanilos C₁₋₈, alqueniilos C₂₋₈ y alquiniilos C₂₋₈. Los alqueniilos tienen al menos un doble enlace C-C y los alquiniilos al menos un triple enlace C-C. Los alquiniilos también pueden tener adicionalmente al menos un doble enlace C-C. Ejemplos de radicales alquilo adecuados son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, terc-pentilo, 2- o 3-metil-pentilo, n-hexilo, 2-hexilo, isohexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo, n-tetradecilo, n-hexadecilo, n-octadecilo, n-icosanilo, n-docosanilo, etilenil (vinilo), propenilo (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, octadienilo, octadecenilo, octadec-9-enilo, icosenilo, 25 icos-11-enilo, (Z)-icos-11-enilo, docosnilo, docos-13-enilo, (Z)-docos-13-enilo, etinilo, propinilo (-CH₂-C≡CH, -C≡C-CH₃), butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo y octinilo. Es especialmente preferido el alquilo C₁₋₄. Un radical alquilo C₁₋₄ es, por ejemplo, un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o terc-butilo.

30 El término «cicloalquilo» a los fines de esta invención se refiere a grupos/radicales de hidrocarburos cíclicos no aromáticos saturados y parcialmente insaturados, que tienen de 1 a 3 anillos que contienen de 3 a 20, preferiblemente de 3 a 12, más preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono. El radical cicloalquilo también puede ser parte de un sistema bi o policíclico, donde, por ejemplo, el radical cicloalquilo se fusiona con un radical arilo, heteroarilo o heterociclilo como se define en este documento mediante cualquier miembro posible y deseado del anillo. La unión a los compuestos de fórmula general (I) puede efectuarse a través de cualquier miembro posible del anillo del radical cicloalquilo. Ejemplos de radicales cicloalquilo adecuados son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo y ciclooctadienilo. Son especialmente preferidos el cicloalquilo C₃₋₉ y el cicloalquilo C₄₋₈. Un radical cicloalquilo C₄₋₈ es, por ejemplo, un ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

35 El término «heterociclilo» a los fines de esta invención se refiere a un sistema mono o policíclico de 3 a 20, preferiblemente de 5 o 6 a 14 átomos de anillo que comprende átomos de carbono y 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, especialmente nitrógeno, oxígeno y/o azufre que son idénticos o diferentes. El sistema cíclico puede ser saturado, mono o poliinsaturado, aunque no puede ser aromático. En el caso de un sistema cíclico compuesto por al menos dos anillos, los anillos pueden estar fusionados, formando radicales espiro o conectados de otro modo. Estos radicales «heterociclilo» pueden estar unidos a través de cualquier miembro del anillo. El término «heterociclilo» también incluye sistemas en los que el heterociclo es parte de un sistema bi o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, como aquel en el que el heterociclo está fusionado con un grupo «arilo», «cicloalquilo», «heteroarilo» o «heterociclilo» según se define en este documento mediante cualquiera miembro deseado y posible del anillo del radical heterociclilo. La unión a los compuestos de fórmula general (I) puede efectuarse a través de cualquier miembro posible del anillo del radical heterociclilo. Son ejemplos de radicales «heterociclilo» adecuados pirrolidinilo,

tiapirrolidinilo, piperidinilo, piperacinilo, oxapiperacinilo, oxapiperidinilo, oxadiazolilo, tetrahidrofurilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tetrahidrotiofenilo y dihidropiranilo.

5 El término «arilo» a los fines de esta invención se refiere a un sistema de hidrocarburos aromáticos mono o policíclicos que tiene de 3 a 14, preferiblemente de 5 a 14, más preferiblemente de 6 a 10 átomos de carbono. El término «arilo» también incluye sistemas en los que el ciclo aromático es parte de un sistema bi o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, como aquel en el que el ciclo aromático está fusionado con un grupo «arilo», «cicloalquilo», «heteroarilo» o «heterociclo» según se define en este documento mediante cualquiera miembro deseado y posible del anillo del radical arilo. La unión a los compuestos de fórmula general (I) puede efectuarse a través de cualquier miembro posible del anillo del radical arilo. Son ejemplos adecuados de radicales «arilo» fenilo, bifenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo y antraceno, aunque del mismo modo indanilo, indenilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. El arilo más preferido es el fenilo.

10 El término «heteroarilo» a los fines de esta invención se refiere a un radical de hidrocarburo aromático mono o policíclico de 3 a 15, preferiblemente de 5 a 14, más preferiblemente de 5, 6 o 7 átomos que comprende al menos 1, cuando es apropiado también 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, preferiblemente nitrógeno, oxígeno y/o azufre, donde los heteroátomos son idénticos o diferentes. El número de átomos de nitrógeno es, preferiblemente 0, 1, 2 o 3, y el de átomos de oxígeno y azufre es independientemente 0 o 1. El término «heteroarilo» también incluye sistemas en los que el ciclo aromático es parte de un sistema bi o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, como aquel en que el ciclo aromático se fusiona con un grupo «arilo», «cicloalquilo», «heteroarilo» y «heterociclo» según se define en este documento a través de cualquier miembro deseado y posible del anillo del radical heteroarilo. La unión a los compuestos de fórmula general (I) puede efectuarse a través de cualquier miembro posible del anillo del radical heteroarilo. Son ejemplos de «heteroarilo» adecuado pirrolilo, tienilo, furilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridacinilo, piracinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazolilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, ftalazinilo, indazolilo, indolicinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, pteridinilo, carbazolilo, fenacinilo, fenoxacinilo, fenotiacinilo y acridinilo.

25 A los fines de la presente invención, los términos «alquilocicloalquilo», «cicloalquilalquilo», «alquilheterociclo», «heterociclolalquilo», «alquilarilo», «arilalquilo», «alquilheteroarilo» y «heteroarilalquilo» significan que alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo son cada uno como se define anteriormente y el radical cicloalquilo, heterociclo, arilo o heteroarilo está unido a los compuestos de la fórmula general (I) a través de un radical alquilo, preferiblemente el radical alquilo C₁₋₈, más preferiblemente, el radical alquilo C₁₋₄.

30 El término «alquiloxi» o «alcoxi» para los fines de esta invención se refiere a un radical alquilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión de los compuestos de fórmula general (I) es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos metoxi, etoxi y n-propiloxi, propoxi e isopropoxi. Se prefiere el «alquiloxi C₁₋₄» que tiene el número indicado de átomos de carbono.

35 El término «cicloalquiloxi» o «cicloalcoxi» para los fines de esta invención se refiere a un radical cicloalquilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión de los compuestos de fórmula general (I) es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi. Se prefiere el «cicloalquiloxi C₃₋₉» que tiene el número indicado de átomos de carbono.

40 El término «heterocicloxi» a los fines de esta invención se refiere a un radical heterociclo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión de los compuestos de fórmula general (I) es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos pirrolidiniloxi, tiapirrolidiniloxi, piperidiniloxi y piperaciniloxi.

El término «ariloxi» para los fines de esta invención se refiere a un radical arilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión de los compuestos de fórmula general (I) es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos feniloxi, 2-naftiloxi, 1-naftiloxi, bifeniloxi e indaniloxi. Se prefiere feniloxi.

45 El término «heteroariloxi» a los fines de esta invención se refiere a un radical heteroarilo según la definición anterior que está unido a un átomo de oxígeno. La unión de los compuestos de fórmula general (I) es a través del átomo de oxígeno. Son ejemplos pirroliloxi, tieniloxi, furiloxi, imidazoliloxi y tiazoliloxi.

50 Los términos «halógeno», «átomo de halógeno», «sustituyente halógeno» o «Hal» a los fines de esta invención se refieren a uno o, cuando sea pertinente, a varios átomos de flúor (F, fluoro), bromo (Br), cloro (Cl) o yodo (I). Las designaciones «dihalógeno», «trihalógeno» y «perhalógeno» se refieren respectivamente a dos, tres y cuatro sustituyentes, donde cada sustituyente puede seleccionarse independientemente entre el grupo compuesto por flúor, cloro, bromo y yodo. «Halógeno» preferiblemente significa un átomo de flúor, cloro o bromo. El más preferido es el flúor cuando los halógenos son sustituyentes en un grupo alquilo (haloalquilo) o alcoxi (p. ej., CF₃ y CF₃O).

El término «hidroxilo» significa un grupo OH.

El término «composición», como en composición farmacéutica, a los fines de esta invención pretende abarcar un producto que comprende el principio (o principios) activo y el principio (o principios) inerte que constituye el vehículo, así como cualquier producto que sea el resultado, directo o indirecto, de la combinación, formación de complejos o agregación de cualquiera de dos o más de los principios, o de la disociación de uno o más de los principios, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los principios. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición obtenida mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los términos «administración de» y «administrar» un compuesto deben entenderse como proporcionar un compuesto de la invención o un profármaco de un compuesto de la invención al individuo que lo necesite.

Según se usa en este documento, el término «cantidad eficaz» se refiere a cualquier cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que, de hecho, el investigador o el médico está buscando. Adicionalmente, el término «cantidad terapéuticamente eficaz» significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, produce una mejora del tratamiento, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto adverso, o una disminución de la velocidad de progresión de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar una función fisiológica normal.

Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, bien como una mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la invención pueden tener centros asimétricos en cualquier de los átomos de carbono. Por consiguiente, pueden existir en forma de sus racematos, en forma de los enantiómeros y/o diastereómeros puros o en forma de mezclas de estos enantiómeros y/o diastereómeros. Las mezclas pueden tener cualquier proporción de mezcla deseada de los estereoisómeros.

Así, por ejemplo, los compuestos de la invención, que tienen uno o más centros de quiralidad y que aparecen como mezclas de racematos o diastereómeros, pueden fraccionarse mediante métodos conocidos *per se* en sus isómeros ópticos puros, es decir, enantiómeros o diastereómeros. La separación de los compuestos de la invención puede realizarse mediante separación en columna en fases quirales o no quirales o mediante la recristalización a partir de un solvente ópticamente activo opcional, con el uso de un ácido o base ópticamente activo o mediante la derivatización con un reactivo ópticamente activo, como por ejemplo, un alcohol ópticamente activo, y la posterior eliminación del radical.

Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de sus isómeros de enlace doble como isómeros E o Z «puros» o en forma de mezclas de estos isómeros de enlace doble.

Cuando sea posible, los compuestos de la invención pueden estar en forma de tautómeros, como tautómeros cetoenol.

Asimismo, es posible que los compuestos de la invención estén en forma de cualquier profármaco deseado como, por ejemplo, ésteres, carbonatos, carbamatos, ureas, amidas o fosfatos, en cuyo caso la forma biológica y realmente activa se libera solo mediante el metabolismo. Cada compuesto que puede convertirse *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, los compuestos de la invención) es un profármaco incluido en el alcance y el espíritu de la invención.

En la técnica se conocen diversas formas de profármacos y se describen por ejemplo en:

- (i) Wermuth CG y col., capítulo 31: 671-696, *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press 1996;
- (ii) Bundgaard H, *Design of Prodrugs*, Elsevier 1985 y
- (iii) Bundgaard H, Capítulo 5: 131-191, *A Textbook of Drug Design and Development*, Harwood Academic Publishers 1991.

Además es sabido que las sustancias químicas se convierten en sus metabolitos en el organismo donde pueden mostrar del mismo modo apropiado el efecto biológico deseado, en ocasiones incluso de forma más pronunciada.

Cualquier compuesto biológicamente activo que sufra una conversión *in vivo* por efecto del metabolismo a partir de los compuestos de la invención es un metabolito incluido en el alcance y el espíritu de la invención.

Los compuestos de la invención pueden, si tienen un grupo suficientemente básico como, por ejemplo, una amina secundaria o terciaria, convertirse en sales con ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención se forman preferiblemente con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yódico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido carbónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido sulfoacético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido

5 succínico, ácido tartárico, ácido racémico, ácido málico, ácido embónico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido taurocólico, ácido glutárico, ácido esteárico, ácido glutámico o ácido aspártico. Las sales que se forma son, entre otras, clorhidratos, cloruros, bromhidratos, bromuros, yoduros, sulfatos, fosfatos, metanosulfonatos, tosilatos, carbonatos, bicarbonatos, formatos, acetatos, sulfoacetatos, triflatos, oxalatos, malonatos, maleatos, succinatos, tartratos, malatos, embonatos, mandelatos, fumaratos, lactatos, citratos, glutaratos, estearatos, aspartatos y glutamatos. La estequiometría de las sales formadas a partir de los compuestos de la invención puede ser, además, múltiple integral o no integral de una.

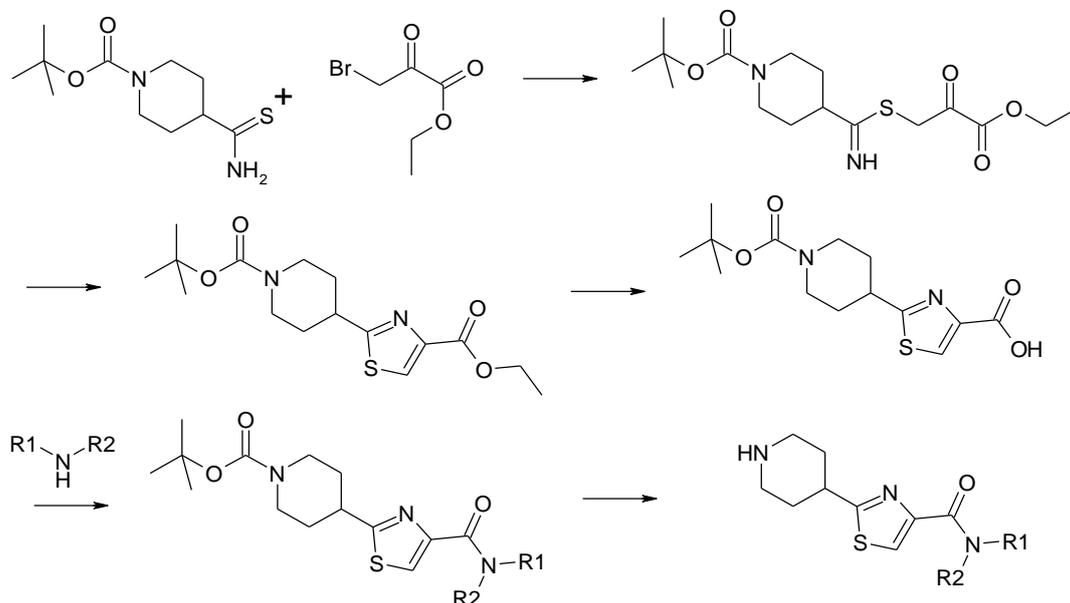
10 Los compuestos de la invención pueden, si contienen un grupo suficientemente ácido como, por ejemplo, el grupo carboxi, ácido sulfónico, ácido fosfórico o un grupo fenólico, convertirse con bases inorgánicas y orgánicas en sus sales fisiológicamente toleradas. Ejemplos de bases inorgánicas adecuadas son amonio, hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido cálcico, y de bases orgánicas son etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina, t-butilamina, t-octilamina, deshidroabietilamina, ciclohexilamina, dibenciletilendiamina y lisina. La estequiometría de las sales formadas a partir de los compuestos de la invención pueden ser, además, múltiple integral o no integral de una.

15 Así mismo, es posible que los compuestos de la invención estén en forma de sus solvatos y, en especial, sus hidratos que pueden obtenerse por ejemplo, mediante cristalización a partir de un solvente o de una solución acuosa. Además, es posible que uno, dos, tres o cualquier cantidad de solvato o moléculas de agua se combinen con los compuestos de la invención para proporcionar solvatos e hidratos.

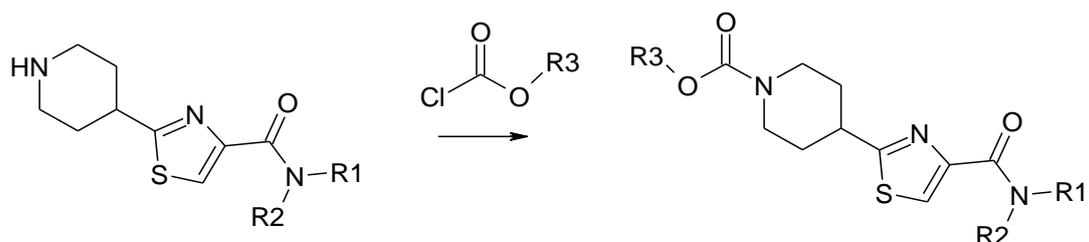
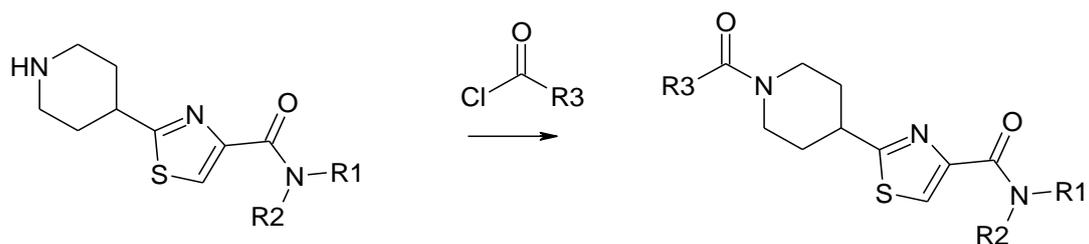
Mediante el término «solvato» se hace referencia a un hidrato, alcoholato u otro solvato de cristalización.

20 Es sabido que las sustancias químicas forman sólidos que se encuentran en diferentes estados y que se denominan formas polimórficas o modificaciones. Las diversas modificaciones de una sustancia polimórfica pueden diferir en gran medida en sus propiedades físicas. Los compuestos de la invención pueden existir en diversas formas polimórficas y determinadas modificaciones pueden, además, ser metaestables. Todas estas formas polimórficas de los compuestos se considerarán como pertenecientes a la invención.

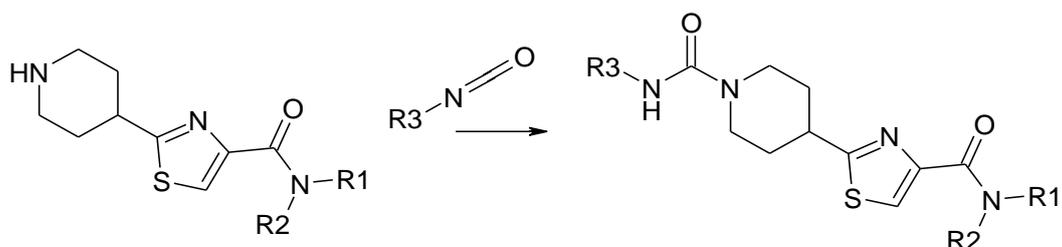
25 Los compuestos de la reivindicación 1 se pueden preparar mediante los métodos generales A, B y C mostrados a continuación. En todos los métodos preparativos, todas las materias primas son conocidas o pueden prepararse fácilmente a partir de materias primas conocidas.



Método A: Conjugación de piperacina a 1 eq de cloruro de acilo o cloruro de carboxilo en un solvente polar entre -20 y 50°C, más preferiblemente entre 0 y 20°C.

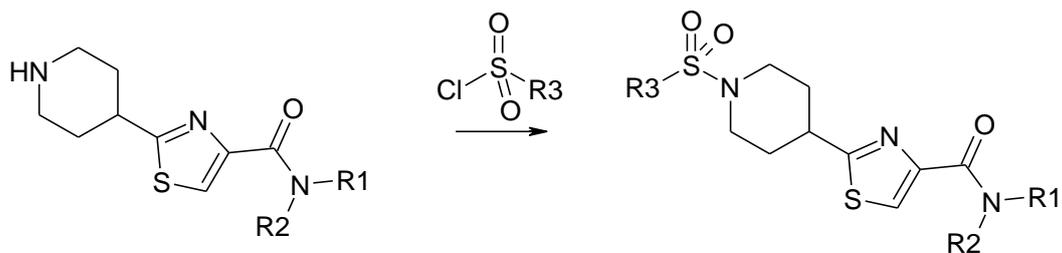


Método B: Conjugación de piperacina a 1 eq de isocianato en un solvente polar entre -20 y 50°C, más preferiblemente entre 0 y 20°C.



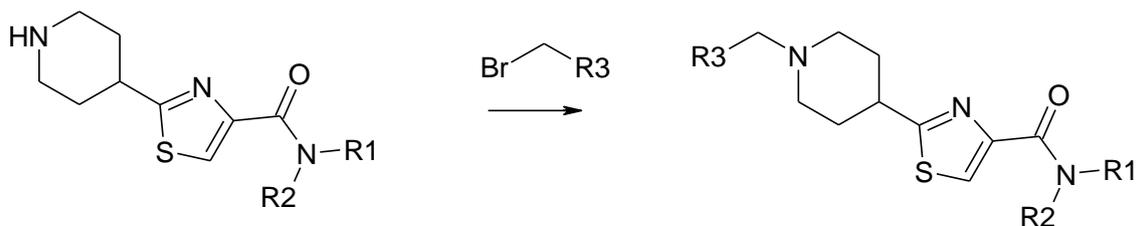
5

Método C: Conjugación de piperacina a 1 eq de cloruro de sulfonilo en un solvente polar entre -20 y 50°C, más preferiblemente entre 0 y 20°C.



10

Método D: Conjugación de piperacina a 1 eq de bromuro en un solvente polar entre -20 y 50°C, más preferiblemente entre 0 y 20°C.



15

Los compuestos de fórmula (I) y también las materias primas para su preparación se preparan mediante métodos como los descritos en los ejemplos o mediante métodos conocidos *per se*, como se describe en la literatura (por ejemplo, en trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York), para ser precisos en las

condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones. También puede hacerse uso aquí de variantes que sean conocidas *per se*, aunque estas no se mencionan aquí con mayor detalle.

Las materias primas para el proceso reivindicado también pueden, si se desea, obtenerse *in situ*, pero no aislándolas a partir de la mezcla de reacción, sino que en su lugar se convierten inmediatamente en los compuestos de fórmula (I).
5 Por otro lado, es posible realizar la reacción por pasos.

Preferiblemente, la reacción de los compuestos tiene lugar en presencia de un solvente idóneo, que preferiblemente es inerte en las condiciones respectivas de reacción. Son ejemplos de solventes idóneos hidrocarburos, como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano, cloroformo o diclorometano; alcoholes, como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o
10 terc-butanol; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, como éter monometílico o monoetilico de etilenglicol o éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas, como acetona o butanona; amidas, como acetamida, dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidinona (NMP); nitrilos, como acetonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO); compuestos nitrogenados, como nitrometano o nitrobenzeno; ésteres, como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes o con agua. En general, se prefieren los solventes
15 polares. Son ejemplos de solventes polares idóneos los hidrocarburos clorados, alcoholes, éteres de glicol, nitrilos, amidas y sulfóxidos o mezclas de los mismos. Las amidas son las más preferidas, especialmente la dimetilformamida (DMF).

Como se estableció previamente, la temperatura de reacción está entre aproximadamente -100°C y 300°C, dependiendo de la etapa de la reacción y de las condiciones utilizadas.

20 Los tiempos de reacción están generalmente dentro del intervalo de algunos minutos a varios días, dependiendo de la reactividad de los respectivos compuestos y de las respectivas condiciones de reacción. Los tiempos de reacción idóneos se determinan fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, monitorizando la reacción. En función de las temperaturas de reacción proporcionadas anteriormente, los tiempos de reacción idóneos generalmente están dentro del intervalo comprendido entre 10 min y 48 horas.

25 Los compuestos de la reivindicación 1 pueden convertirse en la sal de adición de ácido asociada usando un ácido, por ejemplo, mediante la reacción de cantidades equivalentes de la base y el ácido, preferiblemente en un solvente inerte como el etanol, seguido de evaporación. Los ácidos idóneos para esta reacción son, en particular, aquellos que proporcionan sales fisiológicamente aceptables. Por tanto, es posible utilizar ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido ditiónico, ácido nítrico, ácidos hidrácidos, como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico,
30 ácidos fosfóricos, como por ejemplo, ácido ortofosfórico, ácido sulfámico, otros ácidos orgánicos, en particular ácidos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o carboxílicos heterocíclicos monobásicos o polibásicos, sulfónico o sulfúrico, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido hexadecanoico, ácido octadecanoico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido
35 glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metano o etanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido trimetoxibenzoico, ácido adamantanocarboxílico, ácido p-toluensulfónico, ácido glicólico, ácido embónico, ácido clorofenoxiacético, ácido aspártico, ácido glutámico, prolina, ácido glioxílico, ácido plamítico, ácido paraclorofenoxiisobutírico, ácido ciclohexanocarboxílico, glucosa 1-fosfato, ácidos naftalenmono y disulfónicos o ácido laurilsulfúrico.

40 Pueden usarse sales con ácidos fisiológicamente inaceptables, por ejemplo picratos, para aislar y/o purificar los compuestos de la reivindicación 1.

Por otro lado, los compuestos de la reivindicación 1 pueden convertirse en las correspondientes sales metálicas, en especial, en sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, o en las correspondientes sales de amonio, usando bases (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o carbonato potásico). Las sales idóneas son
45 además sales de amonio sustituidas, por ejemplo, sales dimetil-, dietil- y diisopropilamonio; sales monoetanol-, dietanol- y diisopropanolamonio; sales ciclohexil- y dicitlohexilamonio; sales dibenciletilendiamonio, además, por ejemplo, de sales con arginina o lisina.

Si se desea, las bases libres de los compuestos de la reivindicación 1 pueden liberarse de sus sales mediante el
50 tratamiento con bases fuertes, como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o carbonato potásico, siempre que la molécula no presente otros grupos ácidos. En los casos en que los compuestos de la reivindicación 1 tengan grupos ácidos libres, la formación de sales puede conseguirse, asimismo, mediante el tratamiento con bases. Las bases idóneas son hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinotérreos o bases orgánicas en forma de aminas primarias, secundarias o terciarias.

55 Cada paso de la reacción descrita en este documento puede ir seguido, opcionalmente, de uno o más procedimientos de desarrollo y/o procedimientos de aislamiento. En la materia se conocen dichos procedimientos idóneos, por ejemplo, a partir de trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de química

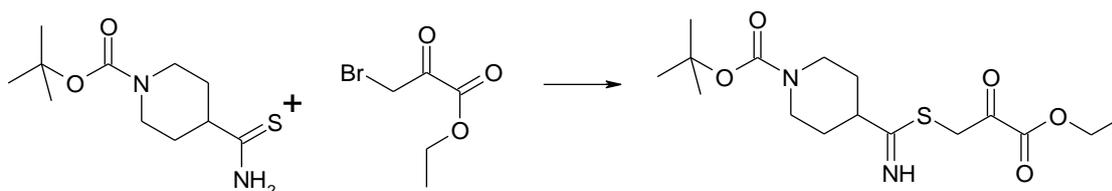
orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart. Entre los ejemplos de estos procedimientos se incluyen, pero sin limitaciones, evaporación de un solvente, destilación, cristalización, cristalización fraccionada, procedimientos de extracción, procedimientos de lavado, procedimientos de digestión, procedimientos de filtración, cromatografía, cromatografía por HPLC y procedimientos de secado, especialmente procedimientos de secado al vacío y/o a temperatura elevada.

5

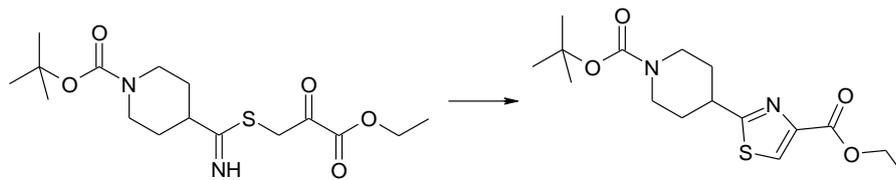
Sorprendentemente, el objetivo de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando un procedimiento para la preparación de un derivado de tiazol de la reivindicación 1, que comprende las siguientes etapas:

- a) se hace reaccionar el éster terc-butílico del ácido 4-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico con bromopiruvato de etilo para obtener éster terc-butílico del ácido 4-(2-etoxicarbonil-2-oxo-etilsulfanilcarbonimidóil)-piperidin-1-carboxílico («reacción de adición») y

10

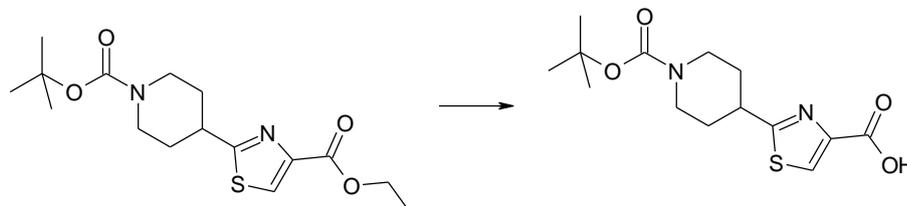


- b) el éster terc-butílico del ácido 4-(2-etoxicarbonil-2-oxo-etilsulfanilcarbonimidóil)-piperidin-1-carboxílico se convierte en éster terc-butílico del ácido 4-(4-etoxicarbonil-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico («ciclación»), y



15

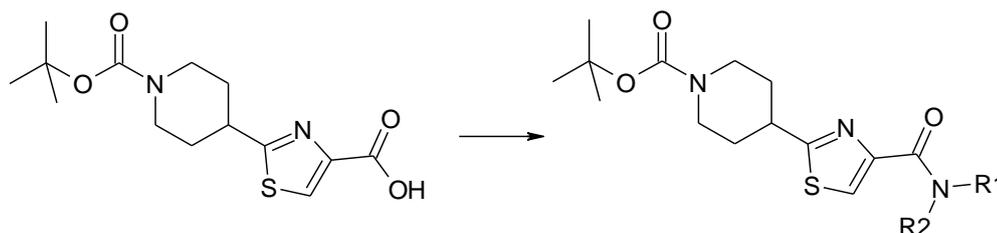
- c) el éster terc-butílico del ácido 4-(4-etoxicarbonil-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico se hace reaccionar con un ácido para obtener éster terc-butílico del ácido 4-(4-carboxi-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico («acidificación 1»), y



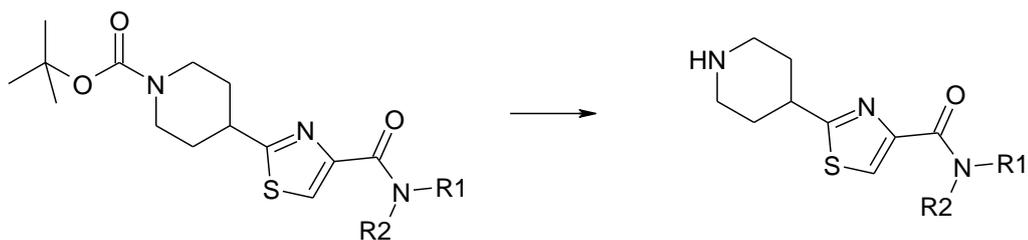
- d) el éster terc-butílico del ácido 4-(4-carboxi-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico se hace reaccionar con R1-NH-R2, donde R1 y R2 son independientemente entre sí alquilo, cicloalquilo o heterociclilo en los que alquilo, cicloalquilo o heterociclilo están sustituidos opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado entre alquilo, cicloalquilo o hidroxilo, o R1, R2 y el nitrógeno al que están unidos forman un anillo mono- o bicíclico saturado que contiene 3 a 20, preferiblemente 6 a 10 átomos, conteniendo opcionalmente al menos otro heteroátomo adicional seleccionado entre N, S u O y estando sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado entre halógeno, alquilo, hidroxilo, =O (oxígeno carbonílico), arilo o heteroarilo, para obtener éster terc-butílico del ácido 4-{4-(R1R2N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidin-1-carboxílico («amidación»), y

20

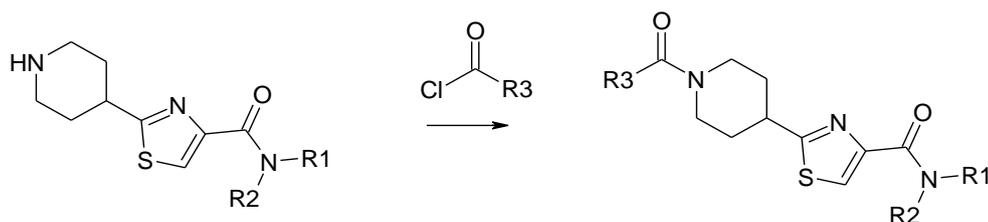
25



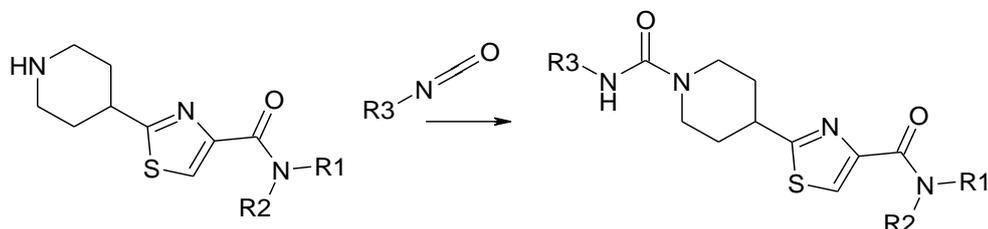
- e) el éster terc-butílico del ácido 4-{4-(R1R2N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidin-1-carboxílico se hace reaccionar con un ácido para obtener 4-{4-(R1R2N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidina («acidificación 2»), y



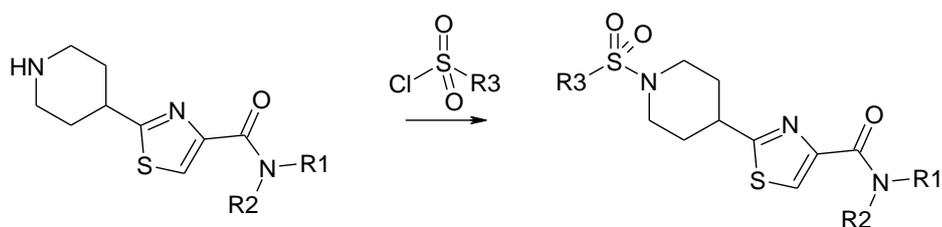
- f1) 4-{4-(R1R2N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidina se hace reaccionar con cloruro de acilo para obtener 4-{4-(R1R2N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidin-1-carbonil-R3 («acilación»), donde R3 tiene el significado definido anteriormente, o



- 5 f2) 4-{4-(R1R2N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidina se hace reaccionar con isocianato para obtener 4-{4-(R1R2N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidin-1-carbamoil-R3 («carbamoilación»), donde R3 es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo están sustituidos opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado entre halógeno, hidroxilo, C(O)OH, CN, C(O)-NH₂, carbamoilo, acetamida, alquilo, arilo, fenilo, metoxifenilo, fluorofenilo, fenoxi, ariloxi, alquiloxi, alquiloxi C₁₋₄, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, alquiloxicarbonilo, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo, alquilcarbonilo, alquil C₁₋₄-carbonilo, R4R5N-alquiloxi C₁₋₄ o alquilo-C₁₋₄-S(O)_n, en el que n es 0, 1 o 2, o

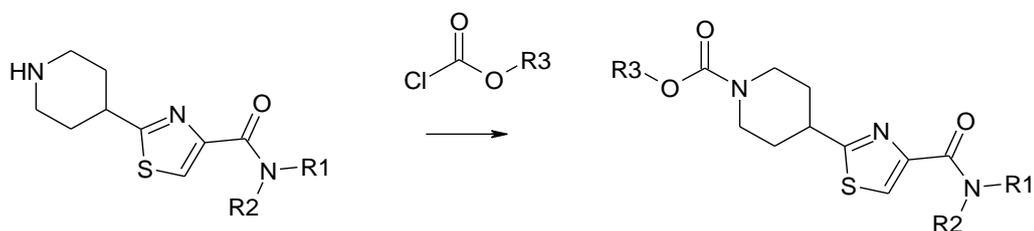


- 15 f3) 4-{4-(R1R2N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidina se hace reaccionar con cloruro de sulfonilo para obtener 4-{4-(R1R2N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidin-1-sulfonil-R3 («sulfonilación»), donde R3 es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo están sustituidos opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado entre halógeno, hidroxilo, C(O)OH, CN, C(O)-NH₂, carbamoilo, acetamida, alquilo, arilo, fenilo, metoxifenilo, fluorofenilo, fenoxi, ariloxi, alquiloxi, alquiloxi C₁₋₄, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, alquiloxicarbonilo, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo, alquilcarbonilo, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo, R4R5N-alquiloxi C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄-S(O)_n, en el que n es 0, 1 o 2, o

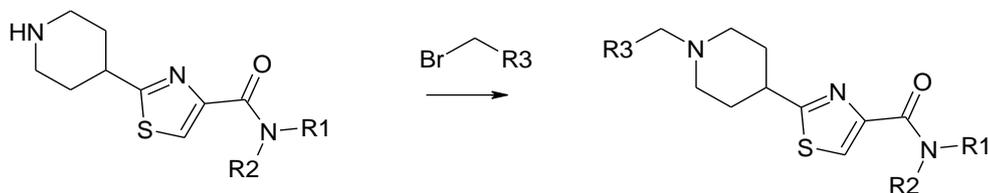


- 25 f4) 4-{4-(R1R2N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidina se hace reaccionar con carboxi-cloruro para obtener 4-{4-(R1R2N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidin-1-carboxil-R3 («carboxilación»), donde R3 es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo están sustituidos opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado entre halógeno, hidroxilo, C(O)OH, CN, C(O)-NH₂, carbamoilo, acetamida, alquilo, arilo, fenilo, metoxifenilo, fluorofenilo, fenoxi, ariloxi, alquiloxi, alquiloxi C₁₋₄, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, alquiloxicarbonilo,

alquiloxi C₁₋₄-carbonilo, alquilcarbonilo, alquil C₁₋₄-carbonilo, R₄R₅N-alquiloxi C₁₋₄ o alquilo-C₁₋₄-S(O)_n, en el que n es 0, 1 o 2, o



- 5 f5) 4-{4-(R₁R₂N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidina se hace reaccionar con un bromuro para obtener 4-{4-(R₁R₂N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidin-1-R₃ («alquilación»), donde R₃ es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo están sustituidos opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado entre halógeno, hidroxilo, C(O)OH, CN, C(O)-NH₂, carbamoilo, acetamida, alquilo, arilo, fenilo, metoxifenilo, fluorofenilo, fenoxi, ariloxi, alquiloxi, alquiloxi C₁₋₄, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, alquiloxicarbonilo, alquiloxi C₁₋₄-carbonilo, alquilcarbonilo, alquil C₁₋₄-carbonilo, R₄R₅N-alquiloxi C₁₋₄ o alquilo-C₁₋₄-S(O)_n, en el que n es 0, 1 o 2.



Sorprendentemente, los compuestos de la invención se caracterizan por una inhibición potente y/o selectiva de la enzima 11-β-HSD-1.

- 15 Debido a su sorprendente inhibición enzimática potente y/o selectiva, los compuestos de la invención pueden administrarse de forma ventajosa a dosis más bajas en comparación con otros inhibidores menos potentes o selectivos de la técnica previa mientras que siguen alcanzando efectos biológicos deseados equivalentes o incluso superiores. Además, esta reducción de dosis puede llevar de forma ventajosa a menos, o incluso nulos, efectos farmacológicos adversos. Adicionalmente, la alta selectividad de la inhibición de los compuestos de la invención puede traducirse en una disminución de los efectos secundarios no deseados por sí misma independientemente de la dosis aplicada.

Los compuestos de la invención son inhibidores selectivos de la enzima 11-β-HSD-1. Por tanto, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de la presente invención para inhibir la actividad reductasa de la 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa -1, que es responsable de la conversión de la cortisona en cortisol.

- 25 Los compuestos de la invención que son inhibidores de la 11-β-HSD-1 generalmente tienen una constante de inhibición IC₅₀ de menos de aproximadamente 500 nM y, preferiblemente, de menos de aproximadamente 100 nM. Generalmente, el cociente de IC₅₀ para 11-β-HSD-2 y 11-β-HSD-1 de un compuesto de la invención es de al menos dos o más y, preferiblemente, de al menos diez o más. Se prefieren más aún los compuestos con un cociente de IC₅₀ para 11-β-HSD-2 y 11-β-HSD-1 de aproximadamente 20 o mayor. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención muestran idealmente una constante de inhibición IC₅₀ frente a 11-β-HSD-2 mayor de aproximadamente 1.000 nM y, preferiblemente, mayor de 5.000 nM.

- 35 La presente invención incluye el uso de un inhibidor de la 11-β-HSD-1 de la reivindicación 1 para el tratamiento, control, mejora, prevención, retraso de la aparición o reducción del riesgo de desarrollo de las afecciones fisiológicas o fisiopatológicas que se describen en este documento, mediadas por un exceso o cantidades no controladas de cortisol y/u otros corticoesteroides en un paciente mamífero, especialmente un humano, mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. La inhibición de la enzima 11-β-HSD-1 limita la conversión de cortisona, que normalmente es inerte, en cortisol, lo que puede causar o contribuir a los síntomas de las afecciones fisiológicas y fisiopatológicas descritas en este documento, si se presenta en cantidades excesivas.

- 40 Sorprendentemente, el objetivo de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando el uso de un compuesto de la invención como inhibidor de la 11-β-HSD-1.

Los términos «inhibición y/o retraso» pretenden hacer referencia a la finalidad de la presente invención de la siguiente forma: «inhibición y/o retraso parciales o completos». En este caso, están dentro del conocimiento especializado del experto medio en la técnica medir y determinar dicha inhibición y/o retraso mediante los métodos normales de medición y determinación. Por tanto, una inhibición y/o retraso parciales, por ejemplo, puede medirse y determinarse en relación con una inhibición y/o retraso completos.

Sorprendentemente, el objetivo de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando un medicamento que comprende al menos un compuesto de la invención.

Sorprendentemente, el objetivo de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando un medicamento que comprende al menos un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de las afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas que puedan estar causadas, mediadas y/o propagarse por altos niveles de cortisol. Se pretende que comprenda el uso correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de las afecciones mencionadas anteriormente.

Sorprendentemente, el objetivo de la presente invención se ha resuelto en otro aspecto proporcionando un medicamento que comprende al menos un compuesto de la invención para el uso en el tratamiento y/o profilaxis de las afecciones fisiológicas y/o fisiopatológicas seleccionadas del grupo compuesto por síndrome metabólico, diabetes, especialmente diabetes mellitus no dependiente de insulina, prediabetes, resistencia a la insulina, baja tolerancia a la glucosa, hiperglucemia, obesidad y trastornos relacionados con el peso, trastornos lipídicos como dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL o niveles altos de LDL, glaucoma, osteoporosis, efectos mediados por glucocorticoides sobre la función neuronal, como deterioro cognitivo, ansiedad o depresión, enfermedad neurodegenerativa, trastornos inmunitarios como tuberculosis, lepra o psoriasis, hipertensión, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, enfermedades cardiovasculares, pancreatitis, retinopatía, neuropatía y nefropatía. Se pretende que comprenda el uso correspondiente para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de las afecciones mencionadas anteriormente.

En otro aspecto de la invención, se describe un método para tratar una afección seleccionada entre el grupo compuesto por: hiperglucemia, baja tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de MEL, niveles elevados de LDL, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, pancreatitis, obesidad abdominal, enfermedad neurodegenerativa, retinopatía, nefropatía, neuropatía, síndrome metabólico, hipertensión y otras afecciones y trastornos donde la resistencia a la insulina es un componente, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende la administración al paciente de al menos un compuesto de la invención en una cantidad que sea eficaz para tratar dicha enfermedad.

En otro aspecto de la invención, se describe un método para retrasar la aparición de una afección seleccionada entre el grupo compuesto por: hiperglucemia, baja tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de EMIL, niveles elevados de LDL, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, pancreatitis, obesidad abdominal, enfermedad neurodegenerativa, retinopatía, nefropatía, neuropatía, síndrome metabólico, hipertensión y otras afecciones y trastornos donde la resistencia a la insulina es un componente, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende la administración al paciente de al menos un compuesto de la invención en una cantidad eficaz para retrasar la aparición de dicha enfermedad.

En otro aspecto de la invención se describe un método para reducir el riesgo de desarrollar una afección seleccionada entre el grupo compuesto por hiperglucemia, baja tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, pancreatitis, obesidad abdominal, enfermedad neurodegenerativa, retinopatía, nefropatía, neuropatía, síndrome metabólico, hipertensión y otras afecciones y trastornos donde la resistencia a la insulina es un componente, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende la administración al paciente de al menos un compuesto de la invención en una cantidad que es eficaz para reducir el riesgo de desarrollar dicha enfermedad.

Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con uno o más principios activos (fármacos) adicionales en el tratamiento, prevención, supresión o mejoría de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la invención o los otros fármacos son útiles. Normalmente, la combinación de los fármacos es más segura o eficaz que cada fármaco por separado, o la combinación es más segura o eficaz que lo que podría esperarse en base a las propiedades aditivas de los fármacos individuales. Estos fármacos adicionales pueden administrarse mediante una vía y en una cantidad utilizada normalmente de forma simultánea o secuencial con un compuesto de la invención. Cuando un compuesto de la invención se use de forma simultánea con uno o más fármacos adicionales, se prefiere un producto de combinación que contenga estos fármacos adicionales y el compuesto de la invención. Sin embargo, la politerapia también incluye tratamientos en los que el compuesto de la invención y uno o más fármacos adicionales se administran en diferentes pautas solapadas. Se contempla que cuando se usa en combinación con otros principios activos, el compuesto de la presente invención, el otro principio activo o ambos, puedan usarse de forma eficaz a dosis más bajas que cuando se usan cada uno por separado. Por consiguiente, entre las composiciones

farmacéuticas de la presente invención se incluyen aquellas que contienen uno o más principios activos adicionales además del compuesto de la invención.

Ejemplos de otros principios activos que se pueden administrar en combinación con un compuesto de la invención, bien por separado o bien en la misma composición farmacéutica, incluyen, pero sin limitaciones: inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DP-IV); agentes sensibilizadores a la insulina, incluyendo agonistas PPAR γ como las glitazonas (p. ej., troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, rosiglitazona y similares) y otros ligandos PPAR, incluyendo agonistas dobles PPAR α/γ , como KRP-297, y agonistas PPAR α como gemfibrozilo, colfibrato, fenofibrato y bezafibrato, y biguanidas, como metformina y fenformina; insulina o miméticos de insulina; sulfonilureas y otros secretagogos de insulina como tolbutamida, glipizida, meglitinida y materiales relacionados; inhibidores de α -glucosidasa, como acarbosa; antagonistas del receptor de glucagón como los descritos en los documentos WO 98/04528, WO 99/01423, WO 00/39088 y WO 00/69810; GLP-1, análogos de GLP-1 y agonistas del receptor de GLP-1, como los descritos en los documentos WO 00/42026 y WO 00/59887; GIP, miméticos de GIP como los descritos en el documento WO 00/58360, y agonistas del receptor de GIP; PACAP, miméticos de PACAP y agonistas del receptor 3 de PACAP como los descritos en el documento WO 01/23420; agentes reductores de los niveles de colesterol, como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina, rosuvastatina y otras estatinas), secuestradores de ácidos biliares (colestiramina, colestipol y derivados dialquilaminoalquilo de un dextrano entrecruzado), alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una sal de los mismos, inhibidores de la absorción de colesterol, como ezetimiba y beta-sitosterol, inhibidores de la acil CoA:colesterol aciltransferasa, como por ejemplo, avasimiba, y antioxidantes, como probucol; agonistas de PPAR δ , como los descritos en el documento WO 97/28149; compuestos antiobesidad como fenfluramina, dextenfluramina, fentermina, sibutramina, orlistat, agonistas de los neuropéptidos Y1 o Y5, agonistas inversos y antagonistas del receptor CB 1, agonistas del receptor adrenérgico, agonistas del receptor de la melanocortina, en especial, agonistas del receptor de melanocortina-4, antagonistas de ghrelina y antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina (MCH); inhibidores del transportador ileal de ácidos biliares; agentes utilizados en afecciones inflamatorias distintos a los glucocorticoides, como el ácido acetilsalicílico, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, azulfidina e inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTB-1B); antihipertensores, que incluyen aquellos que actúan sobre los sistemas angiotensina o renina, como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II o inhibidores de renina, como captoprilo, cilazaprilo, enalaprilo, fosinoprilo, lisinoprilo, quinapril, ramapril, zofenopril, candesartán, cilexetilo, eprosartán, irbesartán, losartán, tasosartán, telnisartán y valsartán; e inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterol (CETP). Las combinaciones anteriores incluyen compuestos de la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, con uno o más compuestos activos adicionales. Ejemplos no limitantes son combinaciones de compuestos de la reivindicación 1 con dos o más compuestos activos seleccionados entre biguanidas, sulfonilureas, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, agonistas de PPAR, inhibidores de PTP-1B, inhibidores de DP-IV y compuestos antiobesidad.

Entre los compuestos antiobesidad que pueden combinarse con los compuestos de la invención se incluyen fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina, sibutramina, orlistat, antagonistas de los neuropéptidos Y1 o Y5, antagonistas o agonistas inversos del receptor cannabinoide CB1, agonistas del receptor de melanocortina, en especial, agonistas del receptor de melanocortina 4, antagonistas de ghrelina y antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina (MCH). Para una revisión de los compuestos antiobesidad que pueden combinarse con compuestos de fórmula estructural I, véase S. Chaki y col., «Recent advances in feeding suppressing agents: potential therapeutic strategy for the treatment of obesity», Expert Opin. Ther. Patents, 11: 1677-1692 (2001) y D. Spanswick y K. Lee, «Emerging antiobesity drugs», Expert Opin. Emerging Drugs, 8: 217- 237 (2003).

Entre los antagonistas del neuropéptido Y5 que pueden combinarse con los compuestos de la invención se incluyen los descritos en los documentos US 6.335.345 y WO 01/14376 y los compuestos específicos identificados como GW59884A, GW569180A, LY366377 y COP-71683A.

Entre los antagonistas del receptor de cannabinoides CB1 que se pueden combinar con los compuestos de la reivindicación 1 se incluyen los descritos en los documentos WO 03/007887; US 5.624.941, como rimonabant; WO 02/076949, como SLV-319; US 6.028.084; WO 98/41519; WO 00/10968; WO 99/02499; US 5.532.237; y US 5.292.736.

Entre los agonistas del receptor de melanocortina que pueden combinarse con los compuestos de la invención se incluyen los descritos en los documentos WO 03/009847, WO 02/068388, WO 99/64002, WO 00/74679, WO 01/70708 y WO 01/70337, así como los descritos en J. D. Speake y col., «Recent advances in the development of melanocortin-4 receptor agonists», Expert Opin. Ther. Patents, 12: 1631-1638 (2002).

En otro aspecto de la invención, se describe un método para tratar una afección seleccionada entre el grupo compuesto por hiperglucemia, baja tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, pancreatitis, obesidad abdominal, enfermedad neurodegenerativa, retinopatía, nefropatía, neuropatía, síndrome metabólico, hipertensión y otras afecciones y trastornos donde la resistencia a la insulina es un componente, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende la

administración al paciente de una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la invención y al menos un compuesto seleccionado entre el grupo compuesto por: dipeptidil peptidasa IV (DP-IV); inhibidores; agentes sensibilizadores a la insulina seleccionados entre el grupo compuesto por agonistas de PPAR γ , agonistas de PPAR α , agonistas dobles de PPAR α/γ y biguanidas; insulina y miméticos de insulina; sulfonilureas y otros secretagogos de insulina; inhibidores de α -glucosidasa; antagonistas del receptor de glucagón; GLP-1, análogos de GLP-1 y agonistas del receptor de GLP-1; GIP, miméticos de GIP y agonistas del receptor de GIP; PACAP, miméticos de PACAP y agonistas del receptor 3 de PACAP; agentes reductores de los niveles de colesterol seleccionados entre el grupo compuesto por inhibidores de la HMG-CoA reductasa, secuestradores, alcohol nicotínico, ácido nicotínico y sales de los mismos, inhibidores de la absorción del colesterol, inhibidores de la acil CoA:colesterol aciltransferasa y antioxidantes; agonistas de PPAR δ ; compuestos antiobesidad; inhibidores del transportador ileal de ácidos biliares; agentes antiinflamatorios, excluyendo glucocorticoides; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP-1B); y antihipertensores que incluyen a aquellos que actúan sobre los sistemas angiotensina o renina, como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina II o inhibidores de renina, como captoprilo, cilazaprilo, enalaprilo, fosinoprilo, lisinoprilo, quinaprilo, ramaprilo, zofenoprilo, candesartán, cilexetilo, eprosartán, irbesartán, losartán, tasosartán, telmisartán y valsartán; administrándose dichos compuestos al paciente en una cantidad que sea eficaz para tratar dicha enfermedad. Entre los inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV que pueden combinarse con los compuestos de la reivindicación 1 se incluyen los descritos en los documentos WO 03/004498, WO 03/004496, EP 1 258 476, WO 02/083128, WO 02/062764, WO 03/00025, WO 03/002530, WO 03/002531, WO 03/002553, WO 03/002593, WO 03/000180 y WO 03/000181. Entre los compuestos inhibidores de DP-IV específicos se incluyen isoleucina tiazolidida; NVP-DPP728, P32/98 y LAF 237.

En otro aspecto de la invención, se describe un método para tratar una afección seleccionada entre el grupo compuesto por hipercolesterolemia, aterosclerosis, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Más especialmente, en otro aspecto de la invención, se describe un método para tratar una afección seleccionada entre el grupo compuesto por hipercolesterolemia, aterosclerosis, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina.

Incluso más especialmente, en otro aspecto de la invención, se describe un método para tratar una afección seleccionada entre el grupo compuesto por hipercolesterolemia, aterosclerosis, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina seleccionada entre el grupo compuesto por lovastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina y rosuvastatina.

En otro aspecto de la invención se describe un método para reducir el riesgo de desarrollar una afección seleccionada entre el grupo compuesto por hipercolesterolemia, aterosclerosis, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, y las secuelas de dichas afecciones que comprende la administración a un paciente mamífero que necesita de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

En otro aspecto de la invención se describe un método para retrasar la aparición o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita dicho tratamiento, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la invención y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Más especialmente, en otro aspecto se describe un método para retrasar la aparición o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita dicho tratamiento, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina.

Incluso más especialmente, en otro aspecto se describe un método para retrasar la aparición o reducir del riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita dicho tratamiento, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina seleccionada entre el grupo compuesto por: lovastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina y rosuvastatina.

Incluso más especialmente, en otro aspecto se describe un método para retrasar la aparición o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita dicho tratamiento, en el que la estatina es simvastatina.

En otro aspecto de la invención se describe un método para retrasar la aparición o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita dicho tratamiento, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina y además comprende la administración de un inhibidor de la absorción de colesterol.

Más especialmente, en otro aspecto de la invención se describe un método para retrasar la aparición o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita dicho tratamiento, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina y el inhibidor de la absorción del colesterol es ezetimiba.

5 En otro aspecto de la invención se proporciona un medicamento según los aspectos y realizaciones anteriores, en el que dicho medicamento comprende al menos un principio farmacológicamente activo (fármaco) adicional.

En una realización preferida al menos un principio farmacológicamente activo es una sustancia como se describe en este documento.

10 En otro aspecto de la invención se proporciona un medicamento según los aspectos y realizaciones anteriores, en el que el medicamento se aplica antes, durante y/o después del tratamiento con al menos un principio farmacológicamente activo adicional.

En una realización preferida al menos un principio farmacológicamente activo es una sustancia como se describe en este documento.

En otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención.

15 En una realización preferida la composición farmacéutica contiene al menos un compuesto adicional seleccionado entre el grupo compuesto por excipientes, compuestos auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos fisiológicamente aceptables y/o principio farmacéuticamente activo adicional distinto a los compuestos de la invención.

20 En otro aspecto de la invención se describe una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención, un compuesto seleccionado entre el grupo compuesto por: inhibidores de la DP-IV, agentes sensibilizadores a la insulina seleccionados entre el grupo compuesto por agonistas de PPAR α , agonistas de PPAR γ , agonistas dobles de PPAR α/γ y biguanidas; insulina y miméticos de insulina; sulfonilureas y otros secretagogos de insulina; inhibidores de α -glucosidasa; antagonistas del receptor de glucagón; GLP-1, análogos de GLP-1 y agonistas del receptor de GLP-1; GIP, miméticos de GIP y agonistas del receptor de GIP; PACAP, miméticos de PACAP y agonistas del receptor 3 de PACAP; agentes reductores de los niveles de colesterol seleccionados entre el grupo
25 compuesto por inhibidores de la HMG-CoA reductasa, secuestradores, alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una sal de los mismos; inhibidores de la absorción del colesterol, inhibidores de la acil CoA:colesterol aciltransferasa y antioxidantes; agonistas de PPAR δ ; compuestos antiobesidad; inhibidores del transportador ileal de ácidos biliares; agentes antiinflamatorios, excluyendo los glucocorticoides; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP-1B); y antihipertensores que incluyen aquellos que actúan sobre los sistemas angiotensina o renina, como inhibidores de la
30 enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina II o inhibidores de renina, como captoprilo, cilazaprilo, enalaprilo, fosinoprilo, lisinoprilo, quinaprilo, ramaprilo, zofenoprilo, candesartán, cilexetilo, eprosartán, irbesartán, losartán, tasosartán, telmisartán y valsartán; inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterol (CETP) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 Una realización adicional de la presente invención es un proceso para la fabricación de dichas composiciones farmacéuticas, caracterizado porque uno o más compuestos según la invención y uno o más compuestos seleccionados entre el grupo compuesto por excipientes sólidos, líquidos o semilíquidos, compuestos auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos y principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según la invención, se convierten en una forma de dosificación adecuada.

40 En otro aspecto de la invención se proporciona un kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención y/o al menos una composición farmacéutica como se describe en este documento y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un principio farmacológicamente activo distinto a los compuestos de la invención.

45 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por cualquier medio que logre la finalidad pretendida. Por ejemplo, la administración puede ser por vía oral, parenteral, tópica, enteral, intravenosa, intramuscular, inhalada, nasal, intraarticular, intraespinal, transtraqueal, transocular, subcutánea, intraperitoneal, transdérmica o bucal. Alternativamente, o de forma concurrente, la administración puede ser por vía oral. La dosis administrada dependerá de la edad, el estado de salud y el peso del receptor, el tipo de tratamiento concurrente, si lo hubiera, la frecuencia de tratamiento y la naturaleza del efecto deseado. Se prefiere la administración parenteral. Es especialmente preferida la administración oral.

50 Entre las formas de administración idóneas se incluyen, pero sin limitaciones, cápsulas, comprimidos, pellas, grageas, semisólidos, polvos, granulados, supositorios, pomadas, cremas, lociones, inhaladores, inyecciones, cataplasmas, geles, vendas, colirios, solución, jarabe, aerosoles, suspensión o emulsión, que pueden producirse según métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe a continuación:

Comprimidos: mezclar el principio o principios activos y los compuestos auxiliares, comprimir dicha mezcla en los comprimidos (compresión directa), granulación opcional de parte de la mezcla antes de la compresión.

Cápsulas: mezclar el principio o principios activos y los compuestos auxiliares para obtener un polvo fluido, opcionalmente, granular el polvo, rellenar las cápsulas abiertas con el polvo/granulado y cerrar las cápsulas.

- 5 Semisólidos (pomadas, geles y cremas): disolver/dispersar el principio o principios activos en un vehículo acuoso o graso; mezclar posteriormente la fase acuosa/grasa con la fase grasa/acuosa complementaria y homogeneizar (solo las cremas).

- 10 Supositorios (por vía rectal y vaginal): disolver/dispersar el principio o principios activos en el material vehículo capaz de licuarse mediante calor (vía rectal: el material vehículo normalmente es una cera; vía vaginal: el vehículo normalmente es una solución calentada de un agente gelificante), vaciar dicha mezcla dentro de los moldes de supositorio, endurecer por calor y sacar los supositorios de los moldes.

Aerosoles: dispersar/disolver el principio o principios activos en un propulsor, embotellar dicha mezcla en un nebulizador.

- 15 En general, las vías no químicas para la producción de composiciones farmacéuticas y/o preparaciones farmacéuticas comprenden las etapas de procesamiento en medios mecánicos adecuados conocidos en la materia que transfieren uno o más compuestos de la invención en una forma de dosificación adecuada para su administración a un paciente que necesita dicho tratamiento. Normalmente, la transferencia de uno o más compuestos de la invención a esta forma de dosificación comprende la adición de uno o más compuestos, seleccionados entre el grupo compuesto por vehículos, excipientes, compuestos auxiliares y principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos de la invención. Entre las etapas idóneas de procesamiento se incluyen, pero sin limitaciones, combinar, moler, mezclar, granular, disolver, dispersar, homogeneizar, vaciar y/o comprimir los respectivos principios activos y no activos. Los sistemas mecánicos para realizar dichas etapas de procesamiento son conocidos en la materia a partir, por ejemplo, de Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5ª Edición. A este respecto, los principios activos son, preferiblemente, al menos un compuesto de la invención y uno o más compuestos adicionales distintos a los compuestos de la invención, que muestran propiedades farmacéuticas valiosas, preferiblemente aquellos principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos de la invención, que se describen en este documento.

- 20 Especialmente idóneos para el uso oral son los comprimidos, píldoras, comprimidos recubiertos, cápsulas, polvos, granulados, jarabes, zumos o gotas; idóneos para el uso rectal son los supositorios; idóneos para el uso parenteral son las soluciones, preferiblemente soluciones a base de aceite o acuosas, además de suspensiones, emulsiones o implantes; e idóneos para el uso tópico son las pomadas, cremas o polvos. Los compuestos de la invención también pueden liofilizarse y los liofilizados resultantes pueden utilizarse, por ejemplo, para la preparación de preparados para inyección. Las preparaciones indicadas pueden estar esterilizadas y/o contener agentes auxiliares como lubricantes, conservantes, estabilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales para modificar la presión osmótica, sustancias tamponadoras, colorantes, saborizantes y/o una diversidad de otros principios activos, por ejemplo, una o más vitaminas.

- 30 Son excipientes idóneos las sustancias orgánicas o inorgánicas, que son adecuadas para la administración enteral (por ejemplo, oral), parenteral o tópica y no reaccionan con los compuestos de la invención, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, glicoles de alquileno, glicoles de polietileno, triacetato de glicerol, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol o almidón (almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz o almidón de patata), preparados de celulosa y/o fosfatos cálcicos, por ejemplo, fosfato tricálcico o fosfato cálcico de hidrógeno, estearato de magnesio, talco, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona y/o vaselina.

- 45 Si se desea, pueden añadirse agentes de desintegración, como los almidones mencionados anteriormente y también almidón carboximetilo, polivinilpirrolidona entrecruzada, agar o ácido algínico o una sal del mismo, como alginato sódico. Entre los compuestos auxiliares se incluyen, sin limitaciones, agentes de regulación del flujo y lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo, como estearato de magnesio o estearato cálcico y/o polietilenglicol. Se proporcionan núcleos de grageas con recubrimientos adecuados, que, si se desea, sean resistentes a los jugos gástricos. Con este fin, pueden utilizarse soluciones concentradas de sacáridos, que opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, lacas en solución y solventes orgánicos o mezclas de solventes adecuados. Para producir recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o proporcionar una forma de administración que ofrezca la ventaja de una acción prolongada, el comprimido, gragea o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, este último en forma de envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica, que sirve como resistencia a la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Se pueden usar diversos materiales para estas capas o revestimientos entéricos, entre estos materiales se incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca shellac, alcohol acetilo, soluciones de preparaciones adecuadas de celulosa, como ftalato de acetilcelulosa, acetato de

celulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Pueden añadirse soluciones colorantes o pigmentos a los comprimidos o a las grageas recubiertas para, por ejemplo, su identificación o para caracterizar combinaciones de dosis de compuestos activos.

5 Las sustancias vehículo idóneas son sustancias orgánicas o inorgánicas que son idóneas para la administración enteral (p. ej., oral) o parenteral, o para la aplicación tópica y no reaccionan con los compuestos nuevos como, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco y vaselina. En particular, para administración enteral se usan comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, jarabes, suspensiones, gotas o supositorios, para administración parenteral se usan soluciones, preferiblemente soluciones oleosas o acuosas, además de suspensiones, emulsiones o implantes y para aplicación tópica se usan pomadas, cremas o polvos. Los compuestos de la invención también pueden liofilizarse y los liofilizados obtenidos pueden usarse, por ejemplo, para la producción de preparados para inyección.

15 Las preparaciones indicadas pueden esterilizarse y/o pueden contener excipientes, como agentes lubricantes, conservantes, estabilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales que afectan a la presión osmótica, sustancias tamponadoras, colorantes, saborizantes y/o aromatizantes. También pueden contener, si se desea, uno o más compuestos activos adicionales, por ejemplo, una o más vitaminas.

20 Entre otras preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral, se incluyen cápsulas duras de gelatina, así como cápsulas blandas selladas de gelatina y un plastificador, como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los principios activos en forma de gránulos que pueden mezclarse con cargas como lactosa, aglutinantes como almidones, y/o lubricantes, como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los principios activos preferiblemente se disuelven o resuspenden en líquidos adecuados, como aceites grasos o parafina líquida. Además, pueden añadirse estabilizantes.

25 Las formas líquidas en las que las composiciones nuevas de la presente invención pueden incorporarse para su administración por vía oral incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles, como aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Entre los agentes dispersantes o de suspensión para suspensiones acuosas se incluyen gomas sintéticas y naturales como goma de tragacanto, de acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

30 Entre las formulaciones idóneas para la administración parenteral se incluyen soluciones acuosas de los principios activos en una forma hidrosoluble, por ejemplo, sales y soluciones alcalinas hidrosolubles. Además, pueden administrarse suspensiones de los principios activos, como suspensiones oleosas apropiadas para inyección. Entre los solventes o vehículos lipófilos adecuados se incluyen ácidos grasos, por ejemplo, el aceite de sésamo, o ésteres sintéticos de ácidos grasos, por ejemplo, oleato de etilo, triglicéridos o polietilenglicol 400 (los compuestos son solubles en PEG-400).

35 Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumenten la viscosidad de la suspensión como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, sorbitol y/o dextrano, opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes.

40 Para su administración mediante inhalación es posible utilizar aerosoles en los cuales el principio activo se disuelve o resuspende en un gas propulsor o en una mezcla de gas propulsor (por ejemplo, CO₂ o clorofluorocarbonos). El principio activo se utiliza de forma ventajosa aquí en forma micronizada, en cuyo caso, pueden estar presentes uno o más solventes adicionales fisiológicamente aceptables como, por ejemplo, etanol. Pueden administrarse soluciones para inhalación con la ayuda de inhaladores convencionales.

45 Entre las preparaciones farmacéuticas posibles que pueden usarse por vía rectal se incluyen, por ejemplo, supositorios, que están compuestos de una combinación de uno o más principios activos con una base para supositorios. Las bases idóneas para supositorios son, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos, o hidrocarburos parafínicos. Además, también es posible usar cápsulas rectales de gelatina que están compuestas por una combinación de los compuestos activos con una base. Entre los posibles materiales base se incluyen, por ejemplo, triglicéridos líquidos, polietilenglicoles o hidrocarburos parafinados.

50 Para su uso en medicina, los compuestos de la presente invención estarán en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, pueden ser útiles otras sales en la preparación de los compuestos de la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Entre las sales idóneas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención se incluyen sales de adición de ácidos que pueden, por ejemplo, estar formadas por la mezcla de una solución del compuesto según la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Adicionalmente, cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, las sales idóneas farmacéuticamente aceptables de los mismos

pueden incluir sales de metales alcalinos, p. ej., sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, p. ej., sales de calcio o magnesio, y sales formadas con bases orgánicas idóneas, p. ej., sales de amonio cuaternario.

5 Las preparaciones farmacéuticas pueden emplearse como medicamentos en medicina humana y veterinaria. Según se usa en este documento, por «cantidad eficaz» se entiende aquella cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que, de hecho, el investigador o el médico está buscando. Adicionalmente, el término «cantidad terapéuticamente eficaz» significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, produce una mejora del tratamiento, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto adverso, o una disminución de la velocidad de progresión de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar una función fisiológica normal. Dicha cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos de la invención es conocida para el experto en la materia o puede determinarse fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica.

15 Los compuestos de la invención y los principios activos adicionales generalmente se administran de manera análoga a las preparaciones comerciales. Normalmente, las dosis idóneas que son terapéuticamente eficaces están dentro del intervalo de entre 0,0005 mg y 1.000 mg, preferiblemente entre 0,005 mg y 500 mg y, especialmente, entre 0,5 y 100 mg por unidad de dosis. La dosis diaria está, preferiblemente, entre aproximadamente 0,001 y 10 mg/kg de peso corporal.

20 Los expertos en la materia apreciarán fácilmente que los niveles de dosis pueden variar en función del compuesto específico, de la gravedad de los síntomas y de la susceptibilidad del sujeto a los efectos adversos. Algunos de los compuestos específicos son más potentes que otros. Los expertos en la materia pueden determinar fácilmente las dosis preferidas de un compuesto dado mediante una diversidad de medios. Un sistema preferido es medir la potencia fisiológica de un compuesto dado.

25 Para los fines de la presente invención, se considera que están incluidas todas las especies de mamíferos. En una realización preferida, dichos mamíferos se seleccionan entre el grupo compuesto por «primate, humano, roedor, equino, bovino, canino, felino, animales domésticos, ganado, mascotas, vaca, oveja, cerdo, cabra, caballo, poni, burro, mula, liebre, conejo, gato, perro, cobaya, hámster, rata y ratón». Más preferiblemente, estos mamíferos son humanos. Los modelos animales son de interés para los investigadores experimentales, ya que proporcionan un modelo para el tratamiento de enfermedades humanas.

30 La dosis específica para el paciente individual depende, sin embargo, de una multitud de factores, por ejemplo, de la eficacia de los compuestos específicos empleados, edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, tipo de dieta, tiempo y vía de administración, tasa de excreción, tipo de administración y forma de dosificación que se va a administrar, combinación farmacéutica y gravedad del trastorno en particular al que se refiere el tratamiento. La dosis eficaz terapéutica específica para el paciente individual puede determinarse fácilmente mediante experimentación de rutina, por ejemplo, por el médico o facultativo, que aconseja o es responsable del tratamiento terapéutico.

35 En el caso de muchos trastornos, la susceptibilidad de una célula en particular al tratamiento con los compuestos en cuestión puede determinarse mediante pruebas *in vitro*. Normalmente, se combina un cultivo de las células con el compuesto en cuestión a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo suficiente como para que los principios activos muestren una reacción relevante, normalmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para el análisis *in vitro* pueden usarse cultivos celulares de una muestra de biopsia.

40 Incluso sin más detalles, cabe suponer que una persona experta en la materia podrá utilizar la descripción anterior en su sentido más amplio. Por ello, las realizaciones preferidas deben considerarse meras descripciones y en modo alguno restrictivas.

45 Anteriormente y a partir de ahora, todas las temperaturas se indican en °C. En los ejemplos siguientes, «desarrollo convencional» significa que, si es necesario, se elimina el solvente, si es necesario, se añade agua y, si es necesario, se ajusta el pH entre 2 y 10; dependiendo de la constitución del producto final, la mezcla se extrae con acetato de etilo y diclorometano, las fases se separan, la fase orgánica se lava con una solución de NaHCO₃ saturado, si se desea con agua y solución de NaCl saturado, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y evapora, y el producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice mediante HPLC preparativa y/o cristalización. Si se desea, los compuestos purificados se liofilizan.

50 Espectrometría de masas (EM): ESI (ionización por electropulverización) (M+H)⁺

Lista de abreviaturas y acrónimos:

AcOH: ácido acético; anh: anhídrido, atm: atmósfera(s), BOC: terc-butoxicarbonilo; CDI: 1,1'-carbonildiimidazol, conc.: concentrado, d: día(s), desc.: descomposición; DMAC: NN-dimetilacetamida, DMPU: 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona; DMF: NN-dimetilformamida, DMSO: dimetilsulfóxido; DPPA: difenilfosforil-azida; EDCI: 1-(3-

dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; EtOAc: acetato de etilo; EtOH: etanol (100%), Et₂O: éter dietílico; Et₃H: trietilamina; h: hora(s); MeOH: metanol, éter pet.: éter de petróleo (intervalo de ebullición 30-60°C); temp.: temperatura; THF: tetrahidrofurano; TFA: ácido trifluoroacético; Tf: trifluorometanosulfonilo.

Ejemplos

5 Ejemplo 1: Método general

A 5,5 g (15,4 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico en 50 ml de acetato de etilo se añadieron 3,4 g (40,9 mmol, 2 eq) de acetato sódico y 3,7 ml (26,6 mmol, 1,3 eq) de bromopiruvato de etilo a 5°C. La reacción se dejó transcurrir durante 16 h. Tras la adición de agua se extrajo el compuesto tres veces con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El compuesto se recristalizó en óxido de diisopropilo para proporcionar 5,53 g (15,43 mmol, 75%) de un sólido blanco.

A 54,2 g (0,15 mol) del compuesto anterior se añadieron 300 ml de ácido acético y la reacción se calentó a 100°C durante 1 h 30 min. La mezcla se concentró, se añadió CH₂Cl₂ y la capa orgánica se lavó con una solución de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar 45,7 g (0,13 mol, 89%) del compuesto ciclado deseado, el cual se saponificó durante 16 h a temperatura ambiente mediante la adición de etanol (300 ml) y 16,1 ml (1,16 mol, 1,2 eq) de una solución de hidróxido sódico (10 N). Tras la concentración al vacío, la adición de agua (300 ml) y el lavado con CH₂Cl₂, la solución se acidificó con AcOH. El compuesto precipitado se filtra y se lava con agua para proporcionar 34,63 g (0,11 mol, 83%) de un sólido blanco.

A 1,960 g (6,2 mmol) del ácido carboxílico libre en atmósfera de N₂ se añadieron 20 ml de DMF y 0,974 g (6,2 mmol, 1 eq) de decahidroquinolin-4-ol, 2,838 ml (21,9 mmol, 3,5 eq) de diisopropilamina y 2,4 g (6,2 mmol, 1 eq) de HBTU. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, la reacción se inactivó con agua (100 ml) y el compuesto se extrajo con AcOEt (3 veces), se lavó con una solución de NaHCO₃, ácido cítrico al 15%, agua, solución saturada de NaCl, y finalmente se secó mediante Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar 2,42 g (5,3 mmol, 86%) de un aceite.

A 2,35 g (5,2 mmol) del material de partida en 20 ml de CH₂Cl₂ a 5°C se añadieron 13 ml de una solución de HCl/dioxano (4 M/l). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Tras la concentración al vacío se añadió agua, el compuesto se lavó con CH₂Cl₂, se añadió una solución de NaOH (10 N) y, finalmente, el compuesto se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar un aceite (1,30 g, 3,7 mmol, 71%).

Los compuestos siguientes se obtuvieron de forma similar a como se ha descrito anteriormente (Tabla 1).

Tabla 1

Ejemplo	Nombre	EM/CL
1.1	Ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-piperidin-4-il-tiazol-4-carboxílico	Tiempo de retención (tR) = 1,3 M+1=334,1
1.2	(Octahidro-quinolin-1-il)-(2-piperidin-4-il)-tiazol-4-il)-metanona	tR= 1,33 M+1=334,1

30

Ejemplo 2: Método A

A 200 mg (0,5 mmol) de (octahidro-quinolin-1-il)-(2-piperidin-4-il-tiazol-4-il)-metanona en 2 ml de acetonitrilo se añadieron 94,9 mg (0,6 mmol, 1,2 eq) de carbonato potásico y 62,6 µl (0,5 mmol, 1 eq) de cloruro de 4-fluoro-benzoilo. La mezcla se agitó durante 20 h a temperatura ambiente y la reacción se inactivó mediante la adición de agua. El compuesto se extrajo con AcOEt y después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para obtener 79 mg (0,1 mmol, 29%) de un aceite.

35

Los compuestos siguientes se obtuvieron de forma similar a como se ha descrito anteriormente (Tabla 2).

Tabla 2

Ejemplo	Nombre	EM
2.1	3,3-dimetil-1-[4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il]-butan-1-ona	tR=2,62 M+1=432,2
2.2	(Octahidro-quinolin-1-il)-(2-[1-(piridin-3-carbonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il)-metanona	M+1=439,2
2.3	Ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-ciclohexanocarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico	M+1=440
2.4	Ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-ciclopentanocarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico	M+1=430,2
2.5	Ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-ciclobutanocarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico	M+1=416 7,82(s,2H) 4,40(m,1H) 3,75(m,2H)3,32(m,5H) 3,07(m,2H) 2,67(m,2H) 2,05 (m,6H) 1,73 (m,6H) 1,57 (m,2H) 1,23 (m,2H) 0,53 (m,2H) 0,37 (m,2H)
2.6	Ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-ciclopropanocarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico	M+1=402,2
2.7	Ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(3-ciclopentil-propionil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico	M+1=458
2.8	Ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(2-etil-butiril)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico	M+1=432,2
2.9	Ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(3,3-dimetil-butiril)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico	M+1=432,2
2.10	Ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(3-metil-butiril)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico	M+1=418
2.11	Ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-isobutiril-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico	M+1=404

(continuación)

Ejemplo	Nombre	EM
2.12	Ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-pentanoil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico	M+1=418
2.13	Ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-propionil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico	M+1=390
2.14	Ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-acetil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico	M+1=376
2.15	Ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(piridin-3-carbonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico	M+1+439
2.16	Ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(4-trifluorometoxi-benzoil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico	M+1=522
2.17	[2-(1-ciclohexanocarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona	M+1=444,2
2.18	[2-(1-ciclopentanocarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona	M+1=430,2
2.19	[2-(1-ciclobutanocarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona	M+1=416
2.20	[2-(1-ciclopropanocarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona	M+1+402
2.21	3-ciclopentil-1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-propan-1-ona	M+1=458
2.22	2-etil-1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-butan-1-ona	M+1=432,2
2.23	3-metil-1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-butan-1-ona	M+1=418
2.24	2-metil-1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-propan-1-ona	M+1=404

(continuación)

Ejemplo	Nombre	EM
2.25	1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pentan-1-ona	M+1=418
2.26	1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-propan-1-ona	M+1=390
2.27	1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-etanona	M+1=376
2.28	(Octahidro-quinolin-1-il)-{2-[1-(4-trifluorometoxi-benzoil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-metanona	M+1=522
2.29	{2-[1-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona	M+1=456,2
2.30	{2-[1-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il)-(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-il)-metanona	M+1=472,1
2.31	1-{4-[4-(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-2-(4-metoxifenil)-etanona	M+1=498
2.32	Éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	M+1=450,2
2.33	Ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(2-fenil-butiril)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico	M+1=480,2
2.34	Ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-{1-[2-(4-metoxi-fenil)-acetil]-piperidin-4-il}-tiazol-4-carboxílico	M+1=482,1
2.35	Ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico	M+1=468
2.36	Éster terc-butílico del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	M+1=434,1
2.37	1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-2-fenil-butan-1-ona	M+1=480

(continuación)

Ejemplo	Nombre	EM
2.38	2-(4-metoxi-fenil)-1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-etanona	M+1=483
2.37	1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-2-fenoxi-etanona	M+1=468
2.38	Éster terc-butílico del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	
2.39	2-fenil-1-{4-[4-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-butan-1-ona	M+1=426
2.40	2-(4-metoxi-fenil)-1-{4-[4-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-etanona	M+1=428
2.41	2-fenoxi-1-{4-[4-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-etanona	M+1=414
2.42	Éster terc-butílico del ácido 4-[4-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	M+1=380,3
2.43	Ciclohexil-metil-amida del ácido 2-[1-(2-fenil-butiril)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico	M+1=454,1
2.44	Ciclohexil-metil-amida del ácido 2-[1-[2-(4-metoxi-fenil)-acetil]-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico	M+1=456
2.45	Ciclohexil-metil-amida del ácido 2-[1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico	M+1=442,1

Ejemplo 3: Método B

- 5 A 200 mg (0,5 mmol) de (octahidro-quinolin-1-il)-(2-piperidin-4-il-tiazol-4-il)-metanona en 2 ml de DMF se añadieron 101,1 µl (0,5 mmol, 1 eq) de 1-butil-4-isocianato-benceno. La mezcla se agitó durante 16 h a 55°C y la reacción se inactivó mediante la adición de agua. El compuesto se extrajo con AcOEt y después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para obtener 38 mg (0,07 mmol, 13%) de un aceite.

Los compuestos siguientes se obtuvieron de forma similar a como se ha descrito anteriormente (Tabla 3).

Tabla 3

Ejemplo	Nombre	EM
3.1	sec-Butilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	M+1=433
3.2	terc-Butilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	M+1=433 7,92 (m,1H) 5,83 (s,1H) 4,02 (m,2H) 3,84 (m,1H) 3,21 (m,2H) 2,78(m,4H) 2,02-1,32 (m,16H) 1,27(s,9H)
3.3	Propilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	M+1=419
3.4	Etilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	M+1=405
3.5	Ciclopentilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	M+1=445
3.6	Isopropilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	M+1=419
3.7	Pentilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	M+1=447
3.8	sec-Butilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	M+1=433
3.9	terc-Butilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	M+1=433
3.10	Propilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	M+1=419
3.11	Etilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	M+1=405
3.12	Ciclopentilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	M+1=445

(continuación)

Ejemplo	Nombre	EM
3.13	Isopropilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	M+1=419
3.14	Pentilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	M+1=447
3.15	4-metoxi-bencilamida del ácido 4-[4-(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	M+1=513,2
3.16	(4-butil-fenil)-amida del ácido 4-[4-(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	M+1=525,2
3.17	Ácido 3-({4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carbonil}-amino)-propiónico	M+1=449,1
3.18	(4-butil-fenil)-amida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	M+1=509
3.19	4-metoxi-bencilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	M+1=497,1
3.20	Ácido 3-({4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carbonil}-amino)-propiónico	M+1=449,1
3.21	(4-butil-fenil)-amida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	M+1=509
3.22	4-metoxi-bencilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	M+1=497,1
3.23	Ácido 3-({4-[4-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carbonil}-amino)-propiónico	M+1=395
3.24	(4-butil-fenil)-amida del ácido 4-[4-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	M+1=455,1
3.25	4-metoxi-bencilamida del ácido 4-[4-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	M+1=443

(continuación)

Ejemplo	Nombre	EM
3.26	Ácido 3-({4-[4-(ciclohexil-metil-carbamoyl)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carbonil}-amino)-propiónico	M+1=423
3.27	(4-butil-fenil)-amida del ácido 4-[4-(ciclohexil-metil-carbamoyl)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	M+1=483
3.28	4-metoxi-bencilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-metil-carbamoyl)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	M+1=471,1

Ejemplo 4: Método C

- 5 A 200 mg (0,5 mmol) de (octahidro-quinolin-1-il)-(2-piperidin-4-il-tiazol-4-il)-metanona en 2 ml de acetonitrilo se añadieron 94,9 mg (0,6 mmol, 1,2 eq) de carbonato potásico y 44,3 µl (0,5 mmol, 1 eq) de cloruro de metanosulfonilo. La mezcla se agitó durante 20 h a temperatura ambiente y la reacción se inactivó mediante la adición de agua. El compuesto se extrajo con AcOEt y después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para obtener 69 mg (0,1 mmol, 28%) de un aceite.
- 10 Los compuestos siguientes se obtuvieron de forma similar a como se ha descrito anteriormente (Tabla 4).

Tabla 4

Ejemplo	Nombre	EM
4.1	(Octahidro-quinolin-1-il)-[2-(1-trifluorometano-sulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-metanona	M+1=466
4.2	{2-[1-(butano-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona	M+1=454,1
4.3	(Octahidro-quinolin-1-il)-{2-[1-(propano-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il)-metanona	M+1=440
4.4	[2-(1-etanosulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il)-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona	M+1=426
4.5	Ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-trifluorometanosulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico	M+1=466
4.6	Ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(butano-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico	M+1=454,1

(continuación)

Ejemplo	Nombre	EM
4.7	Ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(propano-2-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico	M+1=454,1
4.8	Ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(propano-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico	M+1=440
4.9	Ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-etanosulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico	M+1=426
4.10	(Octahidro-quinolin-1-il)-{2-[1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-metanona	M+1=480
4.11	Ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico	M+1=480
4.12	Ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico	M+1=558
4.13	Ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(4-fluoro-bencenosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico	M+1=492
4.14	(Octahidro-quinolin-1-il)-{2-[1-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-metanona	M+1=558
4.15	{2-[1-(4-fluoro-bencenosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona	M+1=492
4.16	{2-[1-(4-fluoro-bencenosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-il)-metanona	M+1=508,1
4.17	(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-il)-[2-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-metanona	M+1=428,1
4.18	Ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(2-piridin-4-il-etanosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico	M+1=503
4.19	Piperidin-1-il-{2-[1-(2-piridin-4-il-etanosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-metanona	M+1=449

(continuación)

Ejemplo	Nombre	EM
4.20	Ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico	M+1=504
4.21	Ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(4-terc-butyl-bencenosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico	M+1=530,2
4.22	Ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico	M+1=412,1
4.23	{2-[1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona	M+1=504
4.24	{2-[1-(4-terc-butyl-bencenosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona	M+1=530,2
4.25	[2-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona	M+1=412,1
4.26	{2-[1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-piperidin-1-il)-metanona	M+1=450 7,83 (s,1H) 7,61 (d,2H) 7,11 (d,2H) 3,53 (m,6H) 3,27 (s,3H) 2,99(m,1H) 2,38 (m,2H) 2,01 (m,2H) 1,53 (m,8H)
4.27	{2-[1-(4-terc-butyl-bencenosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-piperidin-1-il)-metanona	M+1=476
4.28	[2-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-piperidin-1-il)-metanona	M+1=358,1
4.29	Ciclohexil-metil-amida del ácido 2-[1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico	M+1=478,1
4.30	Ciclohexil-metil-amida del ácido 2-[1-(4-terc-butyl-bencenosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico	M+1=504 8,02 (s,1H) 7,62 (m,4H) 2,03(m,2H) 3,02(m,3H) 2,43(s,3H) 2,37(m,1H) 2,03(m,2H) 1,76(m,2H) 1,60(m,6H) 1,25(s,9H) 1,08(m,2H) 0,84 (m,2H)
4.31	Ciclohexil-metil-amida del ácido 2-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico	M+1=386

Ejemplo 5: Método D

5 A 200 mg (0,6 mmol) de (octahidro-quinolin-1-il)-(2-piperidin-4-il-tiazol-4-il)-metanona en 3 ml de DMF se añadieron 165,7 mg (1,2 mmol, 2 eq) de carbonato potásico, 10 mg (0,06 mmol, 0,1 eq) de yoduro sódico y 77,28 µl de 1-bromobutano. La mezcla se agitó durante 20 h a 100°C y la reacción se inactivó mediante la adición de agua. El compuesto se extrajo con AcOEt y después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para obtener 202 mg (0,5 mmol, 86%) de un aceite.

Los compuestos siguientes se obtuvieron de forma similar a como se ha descrito anteriormente (Tabla 5).

Tabla 5

Ejemplo	Nombre	EM
5.1	Ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-ciclohexilmetil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico	M+1=430,2
5.2	[2-(1-ciclohexilmetil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona	M+1=430,2
5.3	Ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(2-ciclohexil-etil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico	M+1=444,2
5.4	Ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico	M+1=432,2
5.5	Ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-cianometil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico	M+1=373,1
5.6	Ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-carbamoilmetil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico	M+1=391,1
5.7	Ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-pentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico	M+1=404,1
5.8	Ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-isobutil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico	M+1=390,2
5.9	Ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(3-metil-butil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico	M+1=404,1
5.10	Ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-butil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico	M+1=390,2

(continuación)

Ejemplo	Nombre	EM
5.11	{2-[1-(2-ciclohexil-etil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}- (octahidro-quinolin-1-il)-metanona	M+1=444,2
5.12	(Octahidro-quinolin-1-il)-{2-[1-tetrahidro-piran- 2-ilmetil]-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-metanona	M+1=432,2
5.13	{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]- piperidin-1-il]-acetonitrilo	M+1=373,1
5.14	2-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]- piperidin-1-il]-acetamida	M+1=391,1
5.15	(Octahidro-quinolin-1-il)-[2-(1-pentil-piperidin- 4-il)-tiazol-4-il]-metanona	M+1=404,1
5.16	[2-(1-isobutil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]- (octahidro-quinolin-1-il)-metanona	M+1=390,2
5.17	{2-[1-(3-metil-butil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}- (octahidro-quinolin-1-il)-metanona	M+1=404,1
5.18	[2-(1-butil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]- (octahidro-quinolin-1-il)-metanona	M+1=390,2

Ejemplo 6: Ensayo de inhibición de la enzima 11-β-HSD-1

- 5 Se expresó la enzima 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (11-β-HSD-1) humana recombinante en *E. coli*. Las fracciones microsomales de hígado de rata y ratones se obtuvieron de TEBU.

10 El ensayo de la enzima 11-β-HSD-1 se realizó en placas de microvaloración de 96 pocillos en un volumen total de 100 μl que contenían tampón Hepes 30 mM, pH 7,4 con EDTA 1 mM, sustrato mezcla de cortisona/NADPH (200 nM/200 μM), G-6-P (1 mM) e inhibidores en diluciones seriadas. Las reacciones se iniciaron con la adición de 10 μl de 11-β-HSD-1 (3 μg) de *E. coli*, o bien como fracciones microsomales de hígado de rata y ratón (2,5 μg). Después de mezclar, las placas se agitaron durante 150 minutos a 37°C. Las reacciones se terminaron con 10 μl de una solución de parada de ácido 18-beta-glicirretínico. Las determinaciones de los niveles de cortisol en las preparaciones de 11-β-HSD-1 se siguieron mediante tecnología de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF, por sus siglas en inglés) (ensayo de cortisol HTRF de Cis bio international).

- 15 La actividad se expresa en % del control o concentración que inhibe el 50% de la actividad enzimática (IC₅₀) (Tabla 6).

Tabla 6

Compuesto	Inhibición de 11-β-HSD-1 humana IC₅₀ (μM o nM) o % del control a 1 μM	Inhibición de 11-β-HSD-1 de ratón IC₅₀ (μM o nM) o % del control a 1 μM
1.1	1,20 μM	0,290 μM
1.2	27%	-
2.1	92 nM	51 %
2.7	420 nM	630 nM
2.17	200 nM	340 nM
2.18	130 nM	490 nM
3.1	270 nM	470 nM
3.7	340 nM	59 nM
3.22	53 nM	500 nM
4.1	32 nM	330 nM
4.2	93 nM	210 nM
4.11	720 nM	-
4.18	1 μM	49 %
4.20	280 nM	1 μM

REIVINDICACIONES

1. Derivado de tiazol seleccionado entre el grupo compuesto por:
- a) 3,3-dimetil-1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-butan-1-ona
 - b) (octahidro-quinolin-1-il)-{2-[1-(piridin-3-carbonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-metanona
 - 5 c) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-ciclohexanocarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
 - d) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-ciclopentanocarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
 - e) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-ciclobutanocarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
 - f) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-ciclopropanocarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
 - g) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(3-ciclopentil-propionil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
 - 10 h) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(2-etil-butiril)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
 - i) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(3,3-dimetil-butiril)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
 - j) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(3-metil-butiril)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
 - k) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-isobutiril-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
 - l) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-pentanoil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
 - 15 m) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-propionil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
 - n) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-acetil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
 - o) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(piridin-3-carbonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
 - p) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(4-trifluorometoxi-benzoil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
 - q) [2-(1-ciclohexanocarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
 - 20 r) [2-(1-ciclopentanocarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
 - s) [2-(1-ciclobutanocarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
 - t) [2-(1-ciclopropanocarbonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
 - u) 3-ciclopentil-1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-propan-1-ona
 - v) 2-etil-1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-butan-1-ona
 - 25 w) 3-metil-1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-butan-1-ona
 - x) 2-metil-1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-propan-1-ona
 - y) 1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-pentan-1-ona
 - z) 1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-propan-1-ona
 - aa) 1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-etanona
 - 30 bb) (octahidro-quinolin-1-il)-{2-[1-(4-trifluorometoxi-benzoil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-metanona
 - cc) {2-[1-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona

- dd) {2-[1-(4-fluoro-benzoil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- ee) 1-{4-[4-(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-2-(4-metoxi-fenil)-etanona
- ff) éster terc-butílico del ácido 4-[4-(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- gg) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(2-fenil-butiril)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- 5 hh) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-{1-[2-(4-metoxi-fenil)-acetil]-piperidin-4-il}-tiazol-4-carboxílico
- ii) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- jj) éster terc-butílico del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- kk) 1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-2-fenil-butan-1-ona
- ll) 2-(4-metoxi-fenil)-1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-etanona
- 10 mm) 1-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-2-fenoxi-etanona
- nn) éster terc-butílico del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- oo) 2-fenil-1-{4-[4-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-butan-1-ona
- pp) 2-(4-metoxi-fenil)-1-{4-[4-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-etanona
- qq) 2-fenoxi-1-{4-[4-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-etanona
- 15 rr) éster terc-butílico del ácido 4-[4-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- ss) ciclohexil-metil-amida del ácido 2-[1-(2-fenil-butiril)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- tt) ciclohexil-metil-amida del ácido 2-{1-[2-(4-metoxi-fenil)-acetil]-piperidin-4-il}-tiazol-4-carboxílico
- uu) ciclohexil-metil-amida del ácido 2-[1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- vv) sec-butilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 20 ww) terc-butilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- xx) propilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- yy) etilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- zz) ciclopentilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- aaa) isopropilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 25 bbb) pentilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- ccc) sec-butilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- ddd) terc-butilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- eee) propilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- fff) etilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 30 ggg) ciclopentilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- hhh) isopropilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

- iii) pentilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- jjj) 4-metoxi-bencilamida del ácido 4-[4-(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- kkk) (4-butil-fenil)-amida del ácido 4-[4-(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 5 III) ácido 3-({4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carbonil}-amino)-propiónico
- mmm) (4-butil-fenil)-amida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- nnn) 4-metoxi-bencilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-ciclopropil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- ooo) ácido 3-({4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carbonil}-amino)-propiónico
- ppp) (4-butil-fenil)-amida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- 10 qqq) 4-metoxi-bencilamida del ácido 4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- rrr) ácido 3-({4-[4-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carbonil}-amino)-propiónico
- sss) (4-butil-fenil)-amida del ácido 4-[4-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- ttt) 4-metoxi-bencilamida del ácido 4-[4-(piperidin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- uuu) ácido 3-({4-[4-(ciclohexil-metil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carbonil}-amino)-propiónico
- 15 vvv) (4-butil-fenil)-amida del ácido 4-[4-(ciclohexil-metil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- www) 4-metoxi-bencilamida del ácido 4-[4-(ciclohexil-metil-carbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
- xxx) (octahidro-quinolin-1-il)-[2-(1-trifluorometanosulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-metanona
- yyy) {2-[1-(butano-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- zzz) (octahidro-quinolin-1-il)-{2-[1-(propano-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-metanona
- 20 aaaa) [2-(1-etanosulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
- bbbb) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-trifluorometanosulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- cccc) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(butano-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- dddd) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(propano-2-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- eeee) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(propano-1-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- 25 ffff) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-etanosulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
- gggg) (octahidro-quinolin-1-il)-{2-[1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-metanona
- hhhh) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- iiii) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- 30 jjjj) ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(4-fluoro-bencenosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
- kkkk) (octahidro-quinolin-1-il)-{2-[1-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-metanona
- llll) {2-[1-(4-fluoro-bencenosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona

	mmmm)	{2-[1-(4-fluoro-bencenosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-il)-metanona
	nnnn)	(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-il)-[2-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-metanona
	oooo)	ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(2-piridin-4-il-etanosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
	pppp)	piperidin-1-il-{2-[1-(2-piridin-4-il-etanosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-metanona
5	qqqq)	ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
	rrrr)	ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(4-terc-butil-bencenosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
	ssss)	ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
	tttt)	{2-[1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
	uuuu)	{2-[1-(4-terc-butil-bencenosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
10	vvvv)	[2-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il}-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
	wwww)	{2-[1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-piperidin-1-il)-metanona
	xxxx)	{2-[1-(4-terc-butil-bencenosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-piperidin-1-il)-metanona
	yyyy)	[2-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-piperidin-1-il)-metanona
	zzzz)	ciclohexil-metil-amida del ácido 2-[1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
15	aaaaa)	ciclohexil-metil-amida del ácido 2-[1-(4-terc-butil-bencenosulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
	bbbbb)	ciclohexil-metil-amida del ácido 2-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
	ccccc)	ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-ciclohexilmetil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
	ddddd)	[2-(1-ciclohexilmetil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il}-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
	eeeee)	ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(2-ciclohexil-etil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
20	fffff)	ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
	ggggg)	ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-cianometil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
	hhhhh)	ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-carbamoilmetil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
	iiiiii)	ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-pentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
	jjjjj)	ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-isobutil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
25	kkkkk)	ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-[1-(3-metil-butil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico
	lllll)	ciclohexil-ciclopropil-amida del ácido 2-(1-butil-piperidin-4-il)-tiazol-4-carboxílico
	mmmmm)	{2-[1-(2-ciclohexil-etil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona
	nnnnn)	(octahidro-quinolin-1-il)-{2-[1-tetrahidro-piran-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-metanona
	ooooo)	{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-acetonitrilo
30	ppppp)	2-{4-[4-(octahidro-quinolin-1-carbonil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-il}-acetamida
	qqqqq)	(octahidro-quinolin-1-il)-[2-(1-pentil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-metanona

rrrrr) [2-(1-isobutil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona

sssss) {2-[1-(3-metil-butil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-il}-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona

ttttt) [2-(1-butil-piperidin-4-il)-tiazol-4-il]-(octahidro-quinolin-1-il)-metanona

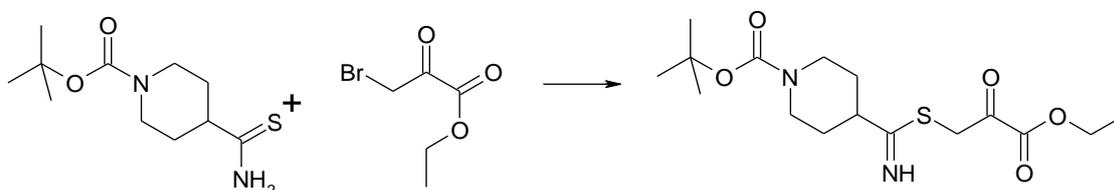
y las sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

5

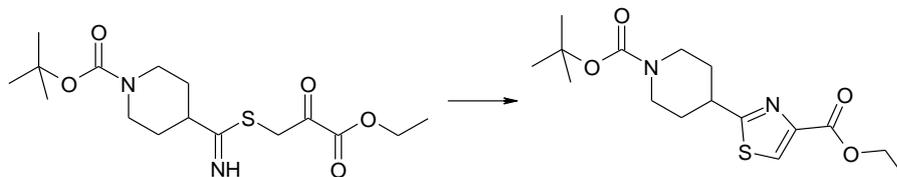
2. Proceso para la preparación de un derivado de tiazol según la reivindicación 1, que comprende las siguientes etapas:

a) se hace reaccionar el éster terc-butílico del ácido 4-tiocarbamoil-piperidin-1-carboxílico con bromopiruvato de etilo para obtener éster terc-butílico del ácido 4-(2-etoxicarbonil-2-oxo-etilsulfanil-carbonimidoil)-piperidin-1-carboxílico («reacción de adición»), y

10

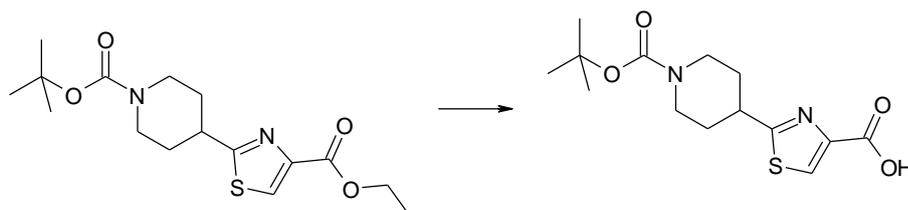


b) el éster terc-butílico del ácido 4-(2-etoxicarbonil-2-oxo-etilsulfanil-carbonimidoil)-piperidin-1-carboxílico se convierte en éster terc-butílico del ácido 4-(4-etoxicarbonil-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico («ciclación»), y



15

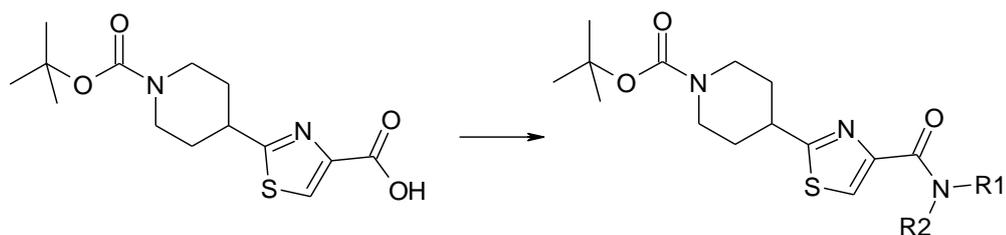
c) el éster terc-butílico del ácido 4-(4-etoxicarbonil-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico se hace reaccionar con un ácido para obtener éster terc-butílico del ácido 4-(4-carboxi-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico («acidificación 1»), y



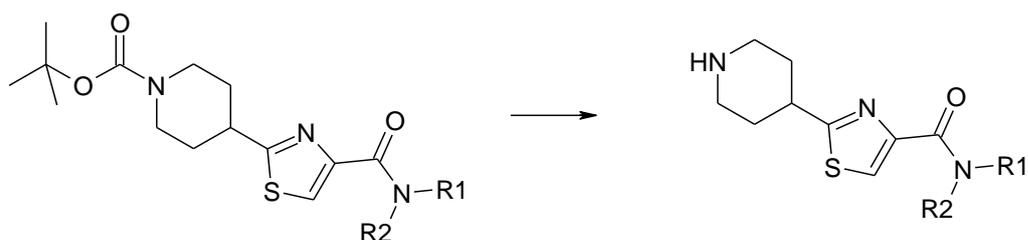
d) el éster terc-butílico del ácido 4-(4-carboxi-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico se hace reaccionar con R1-NH-R2, donde R1 y R2 son independientemente entre sí alquilo, cicloalquilo o heterociclilo en los que alquilo, cicloalquilo o heterociclilo están sustituidos opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado entre alquilo, cicloalquilo o hidroxilo, o R1, R2 y el nitrógeno al que están unidos forman un anillo mono- o bicíclico saturado que contiene 3 a 20, preferiblemente 6 a 10 átomos, conteniendo opcionalmente al menos otro heteroátomo adicional seleccionado entre N, S u O y estando sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado entre halógeno, alquilo, hidroxilo, =O (oxígeno carbonílico), arilo o heteroarilo, para obtener éster terc-butílico del ácido 4-(4-(R1R2N-carbonil)-tiazol-2-il)-piperidin-1-carboxílico («amidación»), y

20

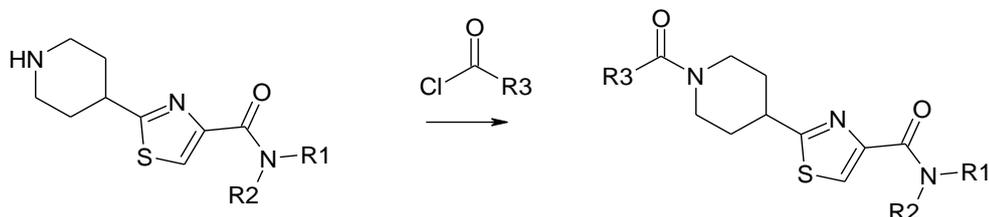
25



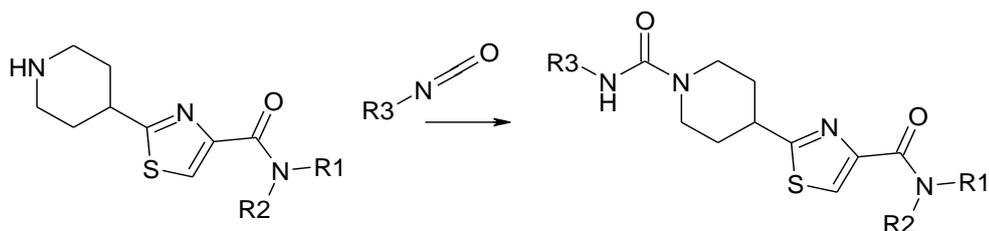
e) el éster terc-butílico del ácido 4-{4-(R1R2N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidin-1-carboxílico se hace reaccionar con un ácido para obtener 4-{4-(R1R2N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidina («acidificación 2»), y



5 f1) 4-{4-(R1R2N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidina se hace reaccionar con cloruro de acilo para obtener 4-{4-(R1R2N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidin-1-carbonil-R3 («acilación»), donde R3 es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo están sustituidos opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado entre halógeno, hidroxilo, C(O)OH, CN, C(O)-NH₂, carbamoilo, acetamida, alquilo, arilo, fenilo, metoxifenilo, fluorofenilo, fenoxi, ariloxi, alquilo, alquilo C₁₋₄, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, alquilo-carbonilo, alquilo C₁₋₄-carbonilo, alquilcarbonilo, alquil C₁₋₄-carbonilo, R4R5N-alquilo C₁₋₄ o alquilo-C₁₋₄-S(O)_n, en el que n es 0, 1 o 2, o



15 f2) 4-{4-(R1R2N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidina se hace reaccionar con isocianato para obtener 4-{4-(R1R2N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidin-1-carbamoil-R3 («carbamoilación»), donde R3 es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo están sustituidos opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado entre halógeno, hidroxilo, C(O)OH, CN, C(O)-NH₂, carbamoilo, acetamida, alquilo, arilo, fenilo, metoxifenilo, fluorofenilo, fenoxi, ariloxi, alquilo, alquilo C₁₋₄, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, alquilo-carbonilo, alquilo C₁₋₄-carbonilo, alquilcarbonilo, alquil C₁₋₄-carbonilo, R4R5N-alquilo C₁₋₄ o alquilo-C₁₋₄-S(O)_n, en el que n es 0, 1 o 2, o



25 f3) 4-{4-(R1R2N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidina se hace reaccionar con cloruro de sulfonilo para obtener 4-{4-(R1R2N-carbonil)-tiazol-2-il}-piperidin-1-sulfonil-R3 («sulfonilación»), donde R3 es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, en los que alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo están sustituidos opcionalmente con al menos un sustituyente seleccionado entre halógeno, hidroxilo, C(O)OH, CN, C(O)-NH₂, carbamoilo, acetamida, alquilo, arilo, fenilo, metoxifenilo, fluorofenilo, fenoxi, ariloxi, alquilo, alquilo C₁₋₄, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi,

7. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un derivado de tiazol según la reivindicación 1.
- 5 8. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, que contiene al menos un compuesto adicional seleccionado entre el grupo compuesto por excipientes, compuestos auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos fisiológicamente aceptables y/o principio farmacéuticamente activo adicional distinto del derivado de tiazol según la reivindicación 1.
- 10 9. Kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un derivado de tiazol según la reivindicación 1 y/o al menos una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8 y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un principio farmacológicamente activo adicional distinto del derivado de tiazol según la reivindicación 1.