(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 434 467**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/506	(2006.01)	***C07D 487/08***	(2006.01)
A61K 31/496	(2006.01)	***A61P 25/28***	(2006.01)
A61K 31/551	(2006.01)		
C07D 239/42	(2006.01)		
C07D 401/12	(2006.01)		
C07D 401/04	(2006.01)		
C07D 277/42	(2006.01)		
C07D 403/04	(2006.01)		
C07D 487/04	(2006.01)		
C07D 451/02	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2006** **E 06752541 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2013** **EP 1893212**

(54) Título: **Compuestos multicíclicos y métodos para su uso**

(30) Prioridad:

13.05.2005 US 680501 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.12.2013

(73) Titular/es:

LEXICON PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
8800 TECHNOLOGY FOREST PLACE
THE WOODLANDS, TX 77381-1160, US

(72) Inventor/es:

BARBOSA, JOSEPH;
DONG, LI;
FINK, CYNTHIA ANN;
WANG, JIANCHENG y
ZIPP, G. GREGORY

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 434 467 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

Compuestos multicíclicos y métodos para su uso

Esta solicitud reclama prioridad sobre la Solicitud Provisional de EE.UU. Nº 60/680.501, presentada el 13 de mayo de 2005.

1. Campo de la invención

Esta invención se refiere a compuestos multicíclicos, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a métodos para su uso.

2. Antecedentes de la invención

Se ha publicado que el aminoácido L-prolina desempeña una función en la regulación de la transmisión sináptica en el cerebro de mamíferos. Véase, p. ej., Crump et al., *Molecular and Cellular Neuroscience*, 13: 25-29 (1999). Por ejemplo, se ha publicado una ruta bisintética sinaptosomal de la L-prolina a partir de ornitina, y se ha observado una elevada captación sinaptosomal dependiente de Na^+ de L-prolina. Yoneda et al., *Brain Res*., 239: 479-488 (1982); Balcar et al., *Brain Res*., 102: 143-151 (1976).

En general, los sistemas neurotransmisores típicamente presentan mecanismos que desactivan la señalización, muchos de los cuales actúan a través de la acción de un transportador dependiente de Na^+. En este caso, se ha descrito un transportador dependiente de Na^+ para prolina, y se ha clonado la entidad molecular (SLC6A7 en humanos). Véanse, p. ej., las Patentes de EE.UU. nº 5.580.775 y 5.759.788. Pero el papel específico del transportador sigue siendo desconocido. Por ejemplo, el transportador de prolina dependiente de Na^+ humano generalmente se localiza en los terminales sinápticos, lo cual es consistente con una función en la señalización de neurotransmisor. Pero no se ha observado ningún receptor de alta afinidad para la prolina, lo que sugiere que es un neuromodulador más que un neurotransmisor. Shafqat S., et al., *Molecular Pharmacology* 48: 219-229 (1995).

El hecho de que el transportador de prolina dependiente de Na+ se exprese en el ganglio raíz dorsal ha llevado a algunos a sugerir que podría estar implicado en la nocicepción, y que se pueden usar compuestos que inhiban el transportador para tratar el dolor. Véase, p. ej., la Solicitud de Patente de EE.UU. Nº 20030152970ª1. Pero esta sugerencia no está soportada por datos experimentales.

3. Sumario de la invención

Esta invención se define en las reivindicaciones.

4. Breve descripción de las figuras

Determinados aspectos de la invención pueden entenderse en referencia a las figuras anexas.

La Figura 1 muestra las diferencias entre ratones naturales y bloqueados de SLC6A7 en un ensayo de respuesta condicionada.

La Figura 2 muestra el efecto de un compuesto de la invención administrado a ratones antes de la fase de aprendizaje de un ensayo de respuesta condicionada.

La Figura 3 muestra el efecto de un compuesto de la invención administrado a ratones antes de un ensayo de contexto.

5. Descripción detallada de la invención

Esta invención se basa, en parte, en el descubrimiento de que el transportador de prolina codificado por el gen humano en la localización de mapa 5q31-q32 (gen SLC6A7; nº de acceso GENBANK NM_014228) puede ser un modulador potente del rendimiento mental en mamíferos. En particular, se ha observado que ratones modificados genéticamente que no expresan un producto funcional del ortólogo murino del gen SLC6A7 muestran un aumento significativo en la función cognitiva, el alcance de atención, el aprendizaje y la memoria relativa con respecto a animales de control. Se cree que este es el primer informe de datos experimentales que ligan la inhibición del transportador de prolina a un efecto farmacológico beneficioso.

En vista del descubrimiento, se usó el producto proteínico asociado a la región codificadora de SLC6A7 para descubrir compuestos que pueden mejorar el rendimiento cognitivo y que pueden ser útiles en el tratamiento, prevención y/o manejo de enfermedades y trastornos tales como la enfermedad de Alzheimer, el autismo, trastornos cognitivos, demencia, trastornos del aprendizaje y pérdida de memoria a corto y largo plazo.

5.1 Definiciones

A menos se especifique lo contrario, el término “alquenilo” significa un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada y/o cíclico que tiene entre 2 y 20 (p. ej., de 2 a 10 ó de 2 a 6) átomos de carbono, y que incluye al menos un enlace doble carbono-carbono. Los restos alquenilo representativos incluyen vinilo, alilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 1-heptenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 1-octenilo, 2-octenilo, 3-octenilo, 1-nonenilo, 2-nonenilo, 3-nonenilo, 1-decenilo, 2-decenilo y 3-decenilo.

A menos que se indique lo contrario, el término “alquilo” significa un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada y/o cíclico (“cicloalquilo) que tiene entre 1 y 20 (p. ej., de 1 a 10 ó de 1 a 4) átomos de carbono. Los restos alquilo que tienen entre 1 y 4 átomos de carbono son denominados “alquilos inferiores”. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo. Los restos cicloalquilo pueden ser monocíclicos o multicíclicos, y los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y adamantilo. Ejemplos adicionales de restos alquilo tienen porciones lineales, ramificadas y/o cíclicas (p. ej., 1-etil-4-metil-ciclohexilo). El término “alquilo” incluye tanto hidrocarburos saturados como funciones alquenilo y alquinilo.

A menos que se indique lo contrario, el término “alquilarilo” o “alquil-arilo” significa un resto alquilo ligado a un resto arilo.

A menos que se indique lo contrario, el término “alquilheteroarilo” o “alquil-heteroarilo” significa un resto alquilo ligado a un resto heteroarilo.

A menos que se indique lo contario, el término “alquilheterociclo” o “alquil-heterociclo” significa un resto alquilo ligado a un resto heterociclo.

A menos que se indique lo contrario, el término “alquinilo” significa un hidrocarburo de cadena lineal, ramificada o cíclica que tiene entre 2 y 20 (p. ej., de 2 a 6) átomos de carbono, y que incluye al menos un enlace triple carbono-carbono. Los restos alquinilo representativos incluyen acetilenilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-metil-1-butinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 5-hexinilo, 1-heptinilo, 2-heptinilo, 6-heptinilo, 1-octinilo, 2-octinilo, 7-octinilo, 1-noninilo, 2-noninilo, 8-noninilo, 1-decinilo, 2-decinilo y 9-decinilo.

A menos que se indique lo contrario, el término “alcoxi” significa un grupo -O-alquilo. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, aunque sin limitación, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-O(CH_2)_2CH_3$, $-O(CH_2)_3CH_3$, $-O(CH_2)_4CH_3$ y $-O(CH_2)_5CH_3$.

A menos que se indique lo contrario, el término “arilo” significa un anillo aromático o un sistema de anillos aromático o parcialmente aromático compuesto por átomos de carbono e hidrógeno. Un resto arilo puede comprender múltiples anillos ligados o condensados juntos. Los ejemplos de restos arilo incluyen antracenilo, azulenilo, bifenilo, fluorenilo, indano, indenilo, naftilo, fenantrenilo, fenilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno y tolilo.

A menos que se indique lo contrario, el término “arilalquilo” o “aril-alquilo” significa un resto arilo ligado a un resto alquilo.

A menos que se indique lo contrario, el término “$DTIC_{50}$” significa una IC_{50} contra transportador de dopamina recombinante humana determinada usando el ensayo descrito en los Ejemplos, presentados más adelante.

A menos que se indique lo contrario, el término “$GTIC_{50}$” significa una IC_{50} para transportador de glicina recombinante humana determinada usando el ensayo descrito en los Ejemplos, presentados más adelante.

A menos que se indique lo contrario, los términos “halógeno” y “halo” abarcan flúor, cloro, bromo y yodo.

A menos que se indique lo contrario, el término “heteroalquilo” se refiere a un resto alquilo (p. ej., lineal, ramificado o cíclico) en el que al menos uno de sus átomos de carbono ha sido reemplazado por un heteroátomos (p. ej., N, O ó S).

A menos que se indique lo contrario, el término “heteroarilo” significa un resto arilo en el que al menos uno de sus átomos de carbono ha sido reemplazado por un heteroátomo (p. ej., N, O ó S). Los ejemplos incluyen acridinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoquinazolinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, imidazolilo, indolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, ftalacinilo, piracinilo, pirazolilo, piridacinilo, piridilo, pirimidinilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiazolilo y triacinilo.

A menos que se indique lo contrario, el término “heteroarilalquilo” o “heteroaril-alquilo” significa un resto heteroarilo ligado a un resto alquilo.

A menos que se indique lo contrario, el término “heterociclo” se refiere a un anillo o sistema de anillo aromático, parcialmente aromático o no aromático, monocíclico o policíclico, que consta de carbono, hidrógeno y al menos un heteroátomo (p. ej., N, O ó S). Un heterociclo puede comprender múltiples anillos (es decir, dos o más) condensados o ligados juntos. Los heterociclos incluyen heteroarilos. Los ejemplos incluyen benzo [1,3] dioxolilo, 2,3-dihidro-benzo [1,4] dioxinilo, cinnolinilo, furanilo, hidantoinilo, morfolinilo, oxetanilo, oxiranilo, piperacinilo, piperidinilo,

pirrolidinonilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo y valerolactamilo.

A menos que se indique lo contrario, el término “heterocicloalquilo” o “heterociclo-alquilo” se refiere a un resto heterociclo ligado a un resto alquilo.

A menos que se indique lo contrario, el término “heterocicloalquilo” se refiere a un heterociclo no aromático.

A menos que se indique lo contrario, el término “heterocicloalquilalquilo” o “heterocicloalquil-alquilo” se refiere a un resto heterocicloalquilo ligado a un resto alquilo.

A menos que se indique lo contrario, los términos “manejar”, “manejando” y “manejo” abarcan prevenir la recurrencia de la enfermedad o trastorno especificados en un paciente que ya ha padecido la enfermedad o trastorno, y/o alargar el tiempo que un paciente que ha padecido la enfermedad o trastorno permanece en remisión. Los términos abarcan modular el umbral, el desarrollo y/o la duración de la enfermedad o trastorno, o cambiar el modo en que el paciente responde a la enfermedad o trastorno.

A menos que se indique lo contrario, el término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales preparadas a partir de ácidos o base no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases y ácidos inorgánicos y bases y ácidos orgánicos. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen, aunque sin limitación, sales metálicas preparadas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc, o sales orgánicas preparadas a partir de lisina, N,N’-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los ácidos no tóxicos adecuados incluyen, aunque sin limitación, ácidos inorgánicos y orgánicos tales como ácido acético, algínico, antranílico, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico y p-toluensulfónico. Los ácidos no tóxicos específicos incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico y metanosulfónico. Los ejemplos de sales específicas, por tanto, incluyen sales de hidrocloruro y mesilato. En la técnica se conocen bien otros ejemplos. Véase, p. ej., *Remington’s Pharmaceutical Sciences* (18ª ed., Mack Publishing, Easton PA: 1990) y *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (19ª ed., Mack Publishing, Easton PA: 1995).

A menos que se indique lo contrario, los términos “prevenir”, “que previene” y “prevención” contemplan una acción que se produce antes de que un paciente comience a padecer la enfermedad o trastorno especificados, que inhibe o reduce la gravedad de la enfermedad o trastorno. En otras palabras, los términos abarcan la profilaxis.

A menos que se indique lo contrario, una “cantidad profilácticamente efectiva” de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o afección, o uno o más síntomas asociados a la enfermedad o afección, o para prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad o afección. El término “cantidad profilácticamente efectiva” puede abarcar una cantidad que mejore la profilaxis general o que potencie la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

A menos que se indique lo contrario, el término “$PTIC_{50}$” significa una IC_{50} para transportador de prolina dependiente de Na^+ recombinante humana determinada usando el ensayo descrito en los Ejemplos, mostrados más adelante.

A menos que se indique lo contrario, el término “inhibidor de transportador de prolina específico” significa un compuesto que tiene una $PTIC_{50}$ inferior a aproximadamente 200 nM.

A menos que se indique lo contrario, el término “sustituido”, cuando se usa para describir una estructura o resto químico, se refiere a un derivado de dicha estructura o resto en el que uno o más de sus átomos de hidrógeno están sustituidos con un resto químico o grupo funcional tal como, aunque sin limitación, alcohol, aldehído, alcoxi, alcanoiloxi, alcoxicarbonilo, alquenilo, alquilo (p. ej., metilo, etilo, propilo, *t*-butilo), alquinilo, alquilcarboniloxi (-OC(O)alquilo), amida (-C(O)NH-alquilo ó –alquil-NHC(O)alquilo), amidinilo (-C(NH)NH-alquilo ó -C(NR)NH_2), amina (primaria, secundaria y terciaria tal como alquilamino, arilamino, arilalquilamino), aroilo, arilo, ariloxi, azo, carbamoilo (-NHC(O)O-alquilo ó -OC(O)NH-alquilo), carbamilo (p. ej., $CONH_2$, CONH-alquilo, CONH-arilo y CONH-arilalquilo), carbonilo, carboxilo, ácido carboxílico, anhídrido de ácido carboxílico, cloruro de ácido carboxílico, ciano, éster, epóxido, éter (p. ej., metoxi, etoxi), guanidino, halo, haloalquilo (p. ej., $-CCl_3$, $-CF_3$, $-C(CF_3)_3$), heteroalquilo, hemiacetal, imina (primaria y secundaria), isocianato, isotiocianato, cetona, nitrilo, nitro, oxo, fosfodiéster, sulfuro, sulfonamido (p. ej., SO_2NH_2), sulfona, sulfonilo (que incluye alquilsulfonilo, arilsulfonilo y arilalquilsulfonilo), sulfóxido, tiol (p. ej., sulfhidrilo, tioéter) y urea (-NHCONH-alquilo).

A menos que se indique lo contrario, una “cantidad terapéuticamente suficiente” de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o el manejo de una enfermedad o afección, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados a la enfermedad o afección. Una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con

otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o manejo de la enfermedad o afección. El término “cantidad terapéuticamente efectiva” puede abarcar una cantidad que mejore la terapia global, reduce o evita los síntomas o las causas de una enfermedad o afección, o potencia la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

A menos que se indique lo contrario, los términos “tratar”, “que trata” y “tratamiento” contemplan una acción que se produce a la vez que un paciente está padeciendo la enfermedad o trastorno especificados, que reduce la gravedad de la enfermedad o trastorno o uno o más de sus síntomas, o que retarda o frena la progresión de la enfermedad o trastorno.

A menos que se indique lo contrario, el término “incluir” tiene el mismo significado que “incluye, aunque sin limitación,” y el término “que incluye” tiene el mismo significado que “que incluye, aunque sin limitación,”. De forma similar, el término “tal como” tiene el mismo significado que el término “tal como, aunque sin limitación,”.

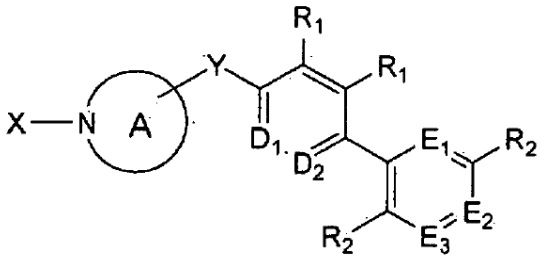
A menos que se indique lo contrario, uno o más adjetivos que suceden inmediatamente a una serie de nombres deben entenderse como aplicados a todos los nombres. Por ejemplo, la frase “alquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido” tiene el mismo significado que “alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido”.

Cabría destacar que un resto químico que forma parte de un compuesto de mayor tamaño puede describirse en la presente memoria usando un nombre acordado habitualmente cuando exista como una molécula individual o un nombre acordado habitualmente para su radical. Por ejemplo, los términos “piridina” y “piridilo”, se considera que presentan el mismo significado cuando se usan para describir un resto unido a otros restos químicos. Así, las dos frases “XOH, donde X es piridilo” y “XOH, donde X es piridina” se considera que tienen el mismo significado, y que abarcan los compuestos piridin-2-ol, piridin-3-ol y piridin-4-ol.

También cabría destacar que cualquier átomo mostrado en una figura con valencias sin satisfacer se asume que está unido a suficientes átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias. Adicionalmente, los enlaces químicos representados con una línea continua paralela a una línea discontinua abarcan enlaces tanto sencillos como dobles (p. ej., aromáticos), si las valencias lo permiten. Las estructuras que representan compuestos con uno o más centros quirales, pero que no indican estereoquímica (p. ej., con líneas en negrita o discontinuas), abarcan estereoisómeros puros y mezclas de los mismos (p. ej., mezclas racémicas). De forma similar, los nombres de los compuestos que tienen uno o más centros quirales que no especifican la estereoquímica de dichos centros abarcan estereoisómeros puros y sus mezclas.

5.2 Compuestos

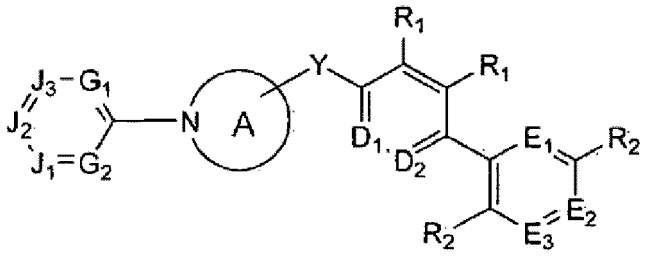
Esta invención se refiere a compuestos de fórmula **I**:



(I)

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, donde: A es heterociclo no aromático opcionalmente sustituido; cada uno de D_1 y D_2 son de forma independiente N ó CR_1; cada uno de E_1, E_2 y E_3 son de manera independiente N ó CR_2; X es un heteroarilo opcionalmente sustituido; Y es O, C(O), CH(OH) ó CH_2; cada R_1 es de forma independiente hidrógeno, halógeno, ciano, R_A, OR_A, $C(O)R_A$, $C(O)OR_A$, $C(O)N(R_AR_B)$, $N(R_AR_B)$ ó SO_2R_A; cada R_2 es de forma independiente hidrógeno, halógeno, ciano, R_A, OR_A, $C(O)R_A$, $C(O)OR_A$, $C(O)N(R_AR_B)$, $N(R_AR_B)$ ó SO_2R_A; cada R_A es de forma independiente hidrógeno o alquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heterociclo, heterociclo-alquilo ó alquil-heterociclo opcionalmente sustituidos; y cada R_B es de forma independiente hidrógeno o alquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heterociclo, heterociclo-alquilo ó alquil-heterociclo opcionalmente sustituidos.

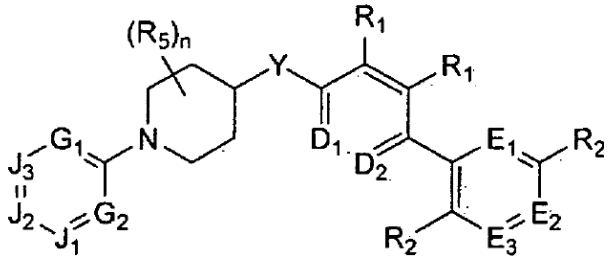
Una realización abarca compuestos de fórmula **IA**:



(IA)

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

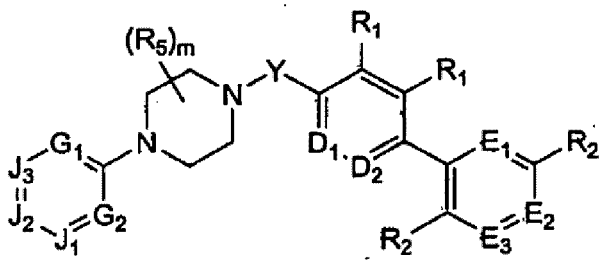
Otra abarca compuestos de fórmula **IB**:



(IB)

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, donde: cada R_5 es de forma independiente halógeno, ciano, R_{5A}, OR_{5A}, $C(O)R_{5A}$, $C(O)OR_{5A}$, $C(O)N(R_{5A}R_{5B})$, $N(R_{5A}R_{5B})$ ó SO_2R_{5A}; cada R_{5A} es de forma independiente hidrógeno o alquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heterociclo, heterociclo-alquilo ó alquil-heterociclo opcionalmente sustituidos; cada R_{5B} es de forma independiente hidrógeno o alquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heterociclo, heterociclo-alquilo ó alquilo-heterociclo opcionalmente sustituidos; y n es 0-5.

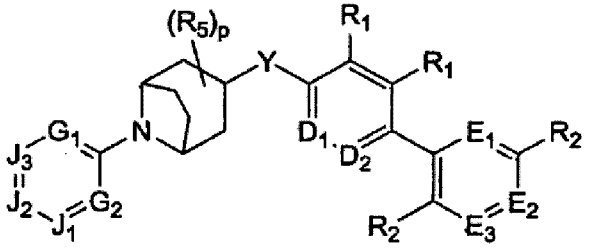
Otra abarca compuestos de fórmula **IC**:



(IC)

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, donde: Y es O, C(O) ó CH_2; cada R_5 es de forma independiente halógeno, ciano, R_{5A}, OR_{5A}, $C(O)R_{5A}$, $C(O)OR_{5A}$, $C(O)N(R_{5A}R_{5B})$, $N(R_{5A}R_{5B})$ ó SO_2R_{5A}; cada R_{5A} es de forma independiente hidrógeno o alquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heterociclo, heterociclo-alquilo ó alquil-heterociclo opcionalmente sustituidos; cada R_{5B} es de forma independiente hidrógeno o alquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heterociclo, heterociclo-alquilo ó alquil-heterociclo opcionalmente sustituidos; y m es 0-4.

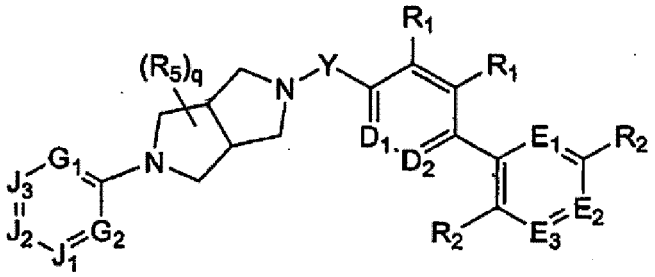
Otra abarca compuestos de fórmula **ID**:



(ID)

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, donde: cada R_5 es de forma independiente halógeno, ciano, R_{5A}, OR_{5A}, $C(O)R_{5A}$, $C(O)OR_{5A}$, $C(O)N(R_{5A}R_{5B})$, $N(R_{5A}R_{5B})$ ó SO_2R_{5A}; cada R_{5A} es de forma independiente hidrógeno o alquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heterociclo, heterociclo-alquilo ó alquilo-heterociclo opcionalmente sustituidos; cada R_{5B} es de forma independiente hidrógeno o alquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heterociclo, heterociclo-alquilo ó alquilo-heterociclo opcionalmente sustituidos; y p es 0-7.

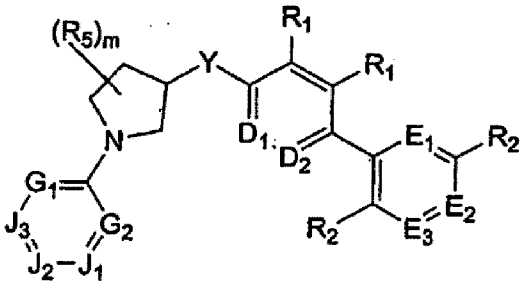
Otra abarca compuestos de fórmula **IE**:



(IE)

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, donde: Y es O, C(O) ó CH_2; cada R_5 es de forma independiente halógeno, ciano, R_{5A}, OR_{5A}, $C(O)R_{5A}$, $C(O)OR_{5A}$, $C(O)N(R_{5A}R_{5B})$, $N(R_{5A}R_{5B})$ ó SO_2R_{5A}; cada R_{5A} es de forma independiente hidrógeno o alquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heterociclo, heterociclo-alquilo ó alquilo-heterociclo opcionalmente sustituidos; cada R_{5B} es de forma independiente hidrógeno o alquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heterociclo, heterociclo-alquilo ó alquilo-heterociclo opcionalmente sustituidos; y q es 0-6.

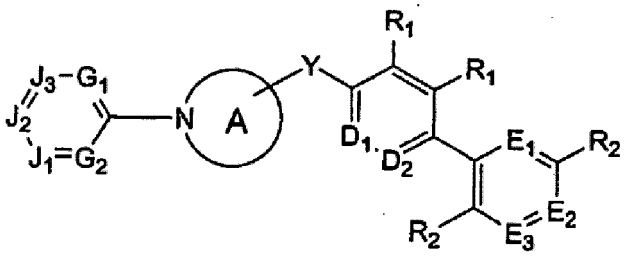
Otra abarca compuestos de fórmula **IF**:



(IF)

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, donde: cada R_5 es de forma independiente halógeno, ciano, R_{5A}, OR_{5A}, $C(O)R_{5A}$, $C(O)OR_{5A}$, $C(O)N(R_{5A}R_{5B})$, $N(R_{5A}R_{5B})$ ó SO_2R_{5A}; cada R_{5A} es de forma independiente hidrógeno o alquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heterociclo, heterociclo-alquilo ó alquilo-heterociclo opcionalmente sustituidos; cada R_{5B} es de forma independiente hidrógeno o alquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heterociclo, heterociclo-alquilo ó alquilo-heterociclo opcionalmente sustituidos; y m es 0-4.

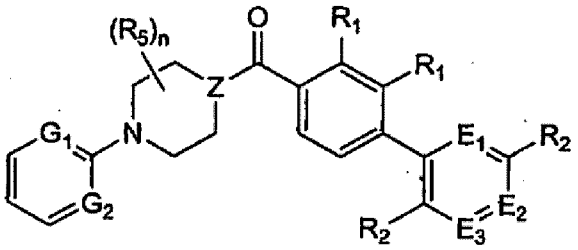
Otra abarca compuestos de fórmula **II**:



(II)

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, donde: A es un heterociclo no aromático opcionalmente sustituido; cada uno de D_1 y D_2 son de forma independiente N ó CR_1; cada uno de E_1, E_2 y E_3 son de forma independiente N ó CR_2; cada uno de G_1 y G_2 son de forma independiente N ó CR3; cada uno de J_1, J_2 y J_3 son de forma independiente N ó CR_4; Y es O, C(O), CH(OH) ó CH_2; cada R_1 es de forma independiente hidrógeno, halógeno ó alquilo-(C_{1-10}); cada R_2 es de forma independiente halógeno, ciano, R_{2A}, OR_{2A} ó SO_2R_{2A}; cada R_{2A} es de forma independiente hidrógeno o alquilo-(C_{1-10}) opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; cada R_3 es de forma independiente hidrógeno, ciano ó alquilo-(C_{1-10}) opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; y cada R_4 es de forma independiente hidrógeno, ciano ó alquilo-(C_{1-10}) opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

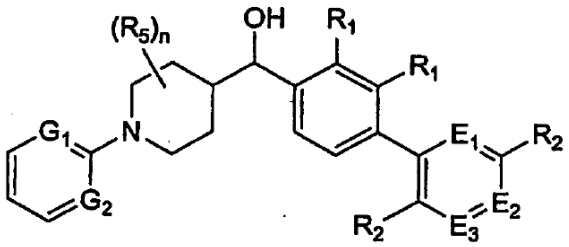
Otra abarca compuestos de fórmula **IIA**:



(IIA)

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, donde: Z es CR_5 ó N; cada R_5 es de forma independiente halógeno, ciano, R_{5A}, OR_{5A}, $C(O)R_{5A}$, $C(O)OR_{5A}$, $C(O)N(R_{5A}R_{5B})$, $N(R_{5A}R_{5B})$ ó SO_2R_{5A}; cada R_{5A} es de forma independiente hidrógeno o alquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heterociclo, heterociclo-alquilo ó alquilo-heterociclo opcionalmente sustituidos; cada R_{5B} es de forma independiente hidrógeno o alquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heterociclo, heterociclo-alquilo ó alquilo-heterociclo opcionalmente sustituidos; y n es 0-5 si Z es CR_5, ó 0-4 si Z es N.

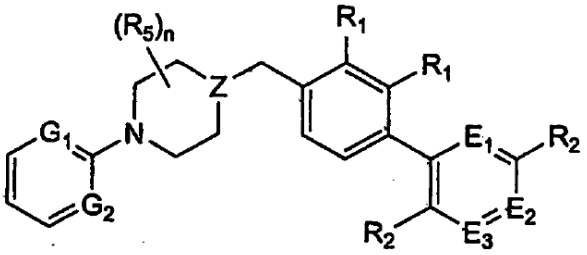
Otra abarca compuestos de fórmula **IIB**:



(IIB)

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Otra abarca compuestos de fórmula **IIC**:



(IIC)

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, donde: Z es CR_5 ó N; cada R_5 es de forma independiente halógeno, ciano, R_{5A}, OR_{5A}, $C(O)R_{5A}$, $C(O)OR_{5A}$, $C(O)N(R_{5A}R_{5B})$, $N(R_{5A}R_{5B})$ ó SO_2R_{5A}; cada R_{5A} es de forma independiente hidrógeno o alquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heterociclo, heterociclo-alquilo ó alquilo-heterociclo opcionalmente sustituidos; cada R_{5B} es de forma independiente hidrógeno o alquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heterociclo, heterociclo-alquilo ó alquilo-heterociclo opcionalmente sustituidos; y n es 0-5 si Z es CR_5, ó 0-4 si Z es N.

En una realización abarcada por la fórmula **II** (y **IIA-C**, según sea apropiado), al menos uno de G_1, G_2, J_1, J_2 ó J_3 es N. En otra, al menos uno de J_1, J_2 y J_3 es CR_4. En otra, si Y es C(O), A es piperacina, todos de G_1, G_2, J_1, J_3, D_1, D_2, E_1 y E_3 son CH, y todos los R_1 son hidrógeno, entonces ningún R_2 es alquilo inferior. En otra, si Y es C(O), A es piperacina, D_2 y E_1 son ambos N, y todos los R_1 y R_2 son hidrógeno, entonces R_4 no es ciano. En otra, si Y es O, A es pirrolidina, todos de G_1, G_2, J_1, J_3, D_1, D_2, E_1, E_2 y E_3 son CH, y todos los R_1 son hidrógeno, entonces al menos un R_2 no es hidrógeno. En otra, si Y es CH_2, A es piperacina, todos de G_2, J_1, J_2, J_3, D_1 y D_2 son CH, todos de E_1, E_2 y E_3 son CR_2, y todos los R_1 son hidrógeno, al menos un R_2 no es hidrógeno. En otra, si Y es C(O) ó CH_2, A es piperacina, al menos uno de G_1 y G_2 es N, todos de J_1, J_2, J_3, D_1, D_2, E_1, E_2 y E_3 son CH, y todos los R_1 son hidrógeno, entonces al menos un R_2 no es hidrógeno.

Otras varias realizaciones, que pertenecen a cada una de las anteriores fórmulas (p. ej., **I**, **IA-F**, **II** y **IIA-C**), cuando sea apropiado (cuando la fórmula particular contenga el resto referido), son como se indica a continuación.

En una, A es un heterociclo no aromático opcionalmente sustituido que no contiene más de dos átomos de nitrógeno (es decir, el heterociclo, que no contiene más de dos átomos de nitrógeno, está sustituido opcionalmente).

En otra, A es monocíclico. En otra A es bicíclico. En otra, A está sin sustituir. En otra, A es pirrolidina, piperidina, piperacina, hexahidropirimidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, octahidrociclopenta[c]pirrol u octahidropirrolo[3,4-c]pirrol opcionalmente sustituidos.

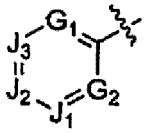
En otra, uno de D_1 y D_2 es N. En otra, ambos D_1 y D_2 son N. En otra, ambos D_1 y D_2 son CR_1.

En otra, uno de E_1, E_2 y E_3 es N. En otra, dos de E_1, E_2 y E_3 son N. En otra, todos de E_1, E_2 y E_3 son N. En otra, todos de E_1, E_2 y E_3 son de forma independiente CR_2.

En otra, R_1 es hidrógeno, halógeno o alquilo opcionalmente sustituido. En otra, R_1 es OR_A y, por ejemplo, R_A es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido.

En otra, R_2 es hidrógeno, halógeno o alquilo opcionalmente sustituido. En otra, R_2 es OR_A y, por ejemplo, R_A es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido.

En otra, X es un heteroarilo de 5, 6, 9 ó 10 miembros opcionalmente sustituido. En otra, X es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido. En otra, X tiene la fórmula:



donde: cada uno de G_1 y G_2 son de forma independiente N ó CR_3; cada uno de J_1, J_2 y J_3 son de forma independiente N ó CR_4; cada R_3 es de forma independiente hidrógeno, halógeno, ciano, R_A, OR_A, $C(O)R_A$, $C(O)OR_A$, $C(O)N(R_AR_B)$, $N(R_AR_B)$ ó SO_2R_A; y cada R_4 es de forma independiente hidrógeno, halógeno, ciano, RA, OR_A, $C(O)R_A$, $C(O)OR_A$, $C(O)N(R_AR_B)$, $N(R_AR_B)$ ó SO_2R_A; siempre que al menos uno de J_1, J_2 y J_3 sea CR_4.

En otra, uno de G_1 y G_2 es N. En otra, ambos de G_1 y G_2 son N. En otra, ambos de G_1 y G_2 son CR_3.

En otra, uno de J_1, J_2 y J_3 es N. En otra, dos de J_1, J_2 y J_3 son N. En otra, todos de J_1, J_2 y J_3 son de forma independiente CR_4.

En otra, R_3 es hidrógeno, halógeno o alquilo opcionalmente sustituido. En otra, R_3 es OR_A y, por ejemplo, R_A es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido.

En otra, R_4 es hidrógeno, halógeno o alquilo opcionalmente sustituido. En otra, R_4 es OR_A y, por ejemplo, R_A es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido.

En otra, Y es C(O). En otra, Y es CH(OH). En otra, Y es CH_2.

Los ejemplos de compuestos específicos incluyen:

(1-(pirimidin-2-il) piperidin-4-il) (4'-trifluorometil) bifenil-4-il) metanol;

(4'-clorobifenil-4-il) (2,6-dimetil-4-(piridin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(3'-cloro-3-metoxibifenil-4-il) (1-(pirimidin-2-il) piperidin-4-il) metanona;

(4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) (4'-(trifluorometil) bifenil-4-il) metanona;

(3-fluoro-4'-metilbifenil-4-il) (4-pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(4'-clorobifenil-4-il) (4-pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(2'-metilbifenil-4-il) (4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(4-(benzo[d]oxazol-2-il) piperacin-1-il) (4'-(trifluorometil) bifenil-4-il) metanona;

Bifenil-4-il (4-(4-(trifluorometil) pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(S)-(2-bencil-4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) (4'-(trifluorometil) bifenil-4-il) metanona;

(5-(pirimidin-2-il) hexahidropirrolo [3,4-c] pirrol-2(1H)-il) (6-p-tolilpiridin-3-il) metanona;

(5-(pirimidin-2-il) hexahidropirrolo [3,4-c] pirrol-2(1H)-il) (6-(3-(trifluorometil)fenil) piridin-3-il) metanona;

(6-(4-clorofenil) piridin-3-il) (5-pirimidin-2-il) hexahidropirrolo [3,4-c] pirrol-2(1H)-il) metanona;

(5-(pirimidin-2-il) hexahidropirrolo [3,4-c] pirrol-2(1H)-il) (6-(4-(trifluorometil)fenil) piridin-3-il) metanona;

(5-(4-clorofenil) isoxazol-3-il) (4-pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(3'-clorobifenil-4-il) (1-(piridin-2-il) piperidin-4-il) metanona;

Bifenil-4-il (4-(pirimidin-2-il)-1,4-diazepan-1-il) metanona;

(8-(pirimidin-2-il)-8-azabiciclo[3.2.1] octan-3-il) (4'-(trifluorometil) bifenil-4-il) metanona;

Bifenil-4-il (1-(pirimidin-2-il) azetidin-3-il) metanona;

(6-(4-cloro-3-(trifluorometil) fenil) piridin-3-il) (4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(6-(4-cloro-3-metilfenil) piridin-3-il) (4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(4'-clorobifenil-4-il) (1-(piridin-2-il) piperidin-4-il) metanona;

(2-metilbifenil-4-il) (4-pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(3,4'-dimetilbifenil-4-il) (4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(5-(3-clorofenil) piridin-2-il) (4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) (5-p-tolilpiridin-2-il) metanona;

(4-(piridin-2-il) piperacin-1-il) (3'-(trifluorometil) bifenil-4-il) metanona;

(1-(pirimidin-2-il) piperidin-4-il) (4'-(trifluorometil) bifenil-4-il) metanona;

(3-fluoro-3'-(trifluorometil) bifenil-4-il) (4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) (3'-(trifluorometoxi) bifenil-4-il) metanona;

(5-(pirimidin-2-il) hexahidropirrolo [3,4-c] pirrol-2(1H)-il) (3'-(trifluorometil) bifenil-4-il) metanona;

Bifenil-4-il (5-(pirimidin-2-il) hexahidropirrolo [3,4-c] pirrol-2(1H)-il) metanona;

(1-fenil-5-(pirimidin-2-il) hexahidropirrolo [3,4-c] pirrol-2(1H)-il) (4'-(trifluorometil) bifenil-4-il) metanona;

Bifenil-4-il (4-(tiazol-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(4-(4-clorofenil) ciclohexil) (4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

4'-(4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-carbonil) bifenil-3-carbonitrilo;

(4'-(metilsulfonil) bifenil-4-il) (4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

2-(4-((3'-clorobifenil-4-il) (hidroxi) metil) piperidin-1-il) pirimidin-5-ol;

(4-(piridin-3-il) fenil) (4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(3'-cloro-3-hidroxibifenil-4-il) (1-(pirimidin-2-il) piperidin-4-il) metanona;

1-(4'-(4-(pirimidin-2-il) piperacina-1-carbonil) bifenil-3-il) etanona;

(2',4'-difluoro-3-metilbifenil-4-il) (4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(5-fenil-1H-pirrol-2-il) (4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(6-(4-clorofenil) piridin-3-il) (4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il) (8-(pirimidin-2-il)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il) metanona;

2-(4-(bifenilcarbonil) piperacin-1-il) nicotinonitrilo;

2-(4-(bifenil-4-iloxi) piperidin-1-il) pirimidina;

(2'-fluoro-5'-(trifluorometil) bifenil-4-il) (1-(pirimidin-2-il) pirrolidin-3-il) metanona;

(4-(4-metiltiofen-2-il) fenil) (1-(pirimidin-2-il) piperidin-4-il) metanona;

(4'-fluorobifenil-4-il) (4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(2-fluoro-4'-metilbifenil-4-il) (4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

Bifenil-4-il (3-metil-4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(2'-fluoro-5'-(trifluorometil) bifenil-4-il) (4-metil-1-(pirimidin-2-il) piperidin-4-il) metanona;

Bifenil-4-il (4-(5-metilpiridin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

Bifenil-4-il (2-metil-4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(1-(piridin-2-il) piperidin-4-il) (3'-(trifluorometil) bifenil-4-il) metanona;

(6-(3-clorofenil) piridin-3-il) (4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) (6-(3-(trifluorometil) fenil) piridin-3-il) metanona;

(4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) (6-p-tolilpiridin-3-il) metanona;

(4'-cloro-3'-(trifluorometil) bifenil-4-il) (1-(pirimidin-2-il) piperidin-4-il) metanona;

(4-(2-cloropiridin-4-il) fenil) (4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(2',4'-difluorobifenil-4-il) (4-pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(6-(2,4-difluorofenil) piridin-3-il) (4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(3',5'-diclorobifenil-4-il) (4-pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

2-(4-(bifenil-4-ilmetil) piperacin-1-il) pirimidina;

(4'-clorobifenil-4-il) (1-pirimidin-2-il) piperidin-4-il) metanona;

(6-(3-clorofenil) piridin-3-il) (5-(pirimidin-2-il) hexahidropirrolo [3,4-c] pirrol-2(1H)-il) metanona;

(1-(piridin-2-il) piperidin-4-il) (4'-(trifluorometil) bifenil-4-il) metanona;

(2'-fluoro-5'-(trifluorometil) bifenil-4-il) (4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(4'-metilbifenil-4-il) (4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

Bifenil-4-il (4-(5-metilpiridin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

1-(bifenilcarbonil)-4-(pirimidin-2-il) piperacin-2-ona;

Bifenil-4-il (1-(pirimidin-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il) metanona;

(3'-clorobifenil-4-il) (1-(pirimidin-2-il) piperidin-4-il) metanona;

Bifenil-4-il (1-(pirimidin-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il) metanol;

(3'-clorobifenil-4-il)(4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) (3'-(trifluorometil) bifenil-4-il) metanona;

(3'-clorobifenil-4-il)-(1-(5-hidroxipirimidin-2-il) piperidin-4-il) metanona;

(4'-etilbifenil-4-il) (4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

Bifenil-4-il (4-(4-metilpirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(6-(2,4-difluorofenil) piridin-3-il) (5-(pirimidin-2-il) hexahidropirrolo [3,4-c] pirrol-2(1H)-il) metanona;

(4'-clorobifenil-4-il) (4-(piridin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(5-metil-1-(pirimidin-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il) (4'-(trifluorometil) bifenil-4-il) metanona;

Bifenil-4-il (4-(5-etilpirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(4-(piridin-2-il) piperacin-1-il) (4'-(trifluorometil) bifenil-4-il) metanona;

(4-(piridin-2-il) fenil) (4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

Bifenil-4-il (4-(piracin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(4'-metoxibifenil-4-il) (4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

Bifenil-4-il (4-(6-metilpiridacin-3-il) piperacin-1-il) metanona;

4'-(4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-carbonil) bifenil-4-carbonitrilo;

(2,6-dimetil-4-(piridin-2-il) piperacin-1-il) (4'-(trifluorometil) bifenil-4-il) metanona;

(5-feniltiofen-2-il) (4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(6-(5-metiltiofen-2-il) piridin-3-il) (4-pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

Bifenil-4-il (4-(piridin-4-il) piperacin-1-il) metanona;

(R)-(2-metil-4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) (4'-(trifluorometil) bifenil-4-il) metanona;

Bifenil-4-il ((2S,5S)-2,5-dimetil-4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(3'-clorobifenil-4-il) (4-(piridin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) (2'-(trifluorometil) bifenil-4-il) metanona;

(S)-(4'-clorobifenil-4-il) (2-metil-4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)(4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(4-(5-metiltiofen-2-il) fenil) (1-(pirimidin-2-il) piperidin-4-il) metanona;

Bifenil-4-il (4-(4,6-dimetilpirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(S)-(2-metil-4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) (4'-(trifluorometil) bifenil-4-il) metanona;

(S)-(2-bencil-4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) (4'-clorobifenil-4-il) metanona;

Bifenil-4-il (4-(piridacin-3-il) piperacin-1-il) metanona;

(6-(4-metiltiofen-2-il) piridin-3-il) (4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

1-(2',4'-difluorobifenilcarbonil)-4-(pirimidin-2-il) piperacin-2-carbonitrilo;

(4'-clorobifenil-4-il) ((2S,5S)-2,5-dimetil-4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

Bifenil-4-il (2-terc-butil-4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(S)-bifenil-4-il (2-isopropil-4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

Bifenil-4-il (2,6-dimetil-4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(3'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il) (4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) (6-(4-(trifluorometil) fenil) piridin-3-il) metanona;

(4'-cloro-3'metilbifenil-4-il) (1-(pirimidin-2-il) piperidin-4-il) metanona;

(3'-cloro-2-fluorobifenil-4-il) (4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(2,6-dimetil-4-(piridin-2-il) piperacin-1-il) (4'-metilbifenil-4-il) metanona;

Acetato de 3'-cloro-4-(1-(pirimidin-2-il) piperidin-4-carbonil) bifenil-3-ilo;

Bifenil-4-il (2-metil-4-(piridin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

1-(bifenil-4-ilmetil)-4-(pirimidin-2-il) piperacin-2-ona;

(3',4'-diclorobifenil-4-il) (4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(3'-clorobifenil-4-il) (8-(pirimidin-2-il)-8-azabiciclo [3.2.1] octan-3-il) metanol;

(S)-bifenil-4-il (2-isobutil-4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(3'-clorobifenil-4-il) (8-(pirimidin-2-il)-8-azabiciclo[3.2.1] octan-3-il) metanona;

(S)-(4'-clorobifenil-4-il) (2-isopropil-4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(4'-metilbifenil-4-il) (4-(piridin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(S)-(2-isopropil-4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) (4'-(trifluorometil) bifenil-4-il) metanona;

(3'-clorobifenil-4-il) (1-(pirimidin-2-il) piperidin-4-il) metanol;

(S)-(2-isobutil-4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) (4'-(trifluorometil) bifenil-4-il) metanona;

(S)-(4'-clorobifenil-4-il) (2-isobutil-4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(3'-clorobifenil-4-il) (1-(pirimidin-2-il) pirrolidin-3-il) metanona;

(2',4'-difluorobifenil-4-il) (8-(pirimidin-2-il)-8-azabiciclo [3.2.1] octan-3-il) metanona;

4'-(4-(piridin-2-il) piperacin-1-carbonil) bifenil-4-carbonitrilo;

(4-(pirimidin-2-il)-1,4-diazepan-1-il) (3'-(trifluorometil) bifenil-4-il) metanona;

1-(5'-cloro-2'-fluorobifenilcarbonil)-4-(pirimidin-2-il) piperacin-2-carboxilato de metilo;

(4-(benzo[d]oxazol-2-il) piperacin-1-il) (4'-clorobifenil-4-il) metanona;

(3'-clorobifenil-4-il) (4-(tiazol-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(4-(5-clorotiofen-2-il) fenil) (1-(pirimidin-2-il) piperidin-4-il) metanona;

1-(5'-cloro-2'-fluorobifenilcarbonil)-4-(pirimidin-2-il) piperacin-2-carbonitrilo;

(4-feniltiofen-2-il) (4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

Bifenil-4-il (4-(pirimidin-2-il)-3,4-dihidroquinoxalin-1(2H)-il) metanona;

(5'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il) (8-(pirimidin-2-il)-8-azabiciclo [3.2.1] octan-3-il) metanol;

(5-fenilfuran-2-il) (4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

(4'-clorobifenil-4-il) (5-(pirimidin-2-il) hexahidropirrolo [3,4-c] pirrol-2(1H)-il) metanona;

4-(4'-clorobifenil-4-il)-1-(pirimidin-2-il) piperidin-4-ol;

(5-(pirimidin-2-il) hexahidropirrolo [3,4-c] pirrol-2(1H)-il) (4'-(trifluorometil) bifenil-4-il) metanona;

Bifenil-4-il (5-(piridin-2-il) hexahidropirrolo [3,4-c] pirrol-2(1H)-il) metanona;

(3'-clorobifenil-4-il) (5-(pirimidin-2-il) hexahidropirrolo [3,4-c] pirrol-2(1H)-il) metanona;

Bifenil-4-il ((2S,5S)-2,5-dimetil-4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

1-((3'-clorobifenil-4-il) metil)-N,N-dimetil-4-(pirimidin-2-il) piperacin-2-carboxamida;

(2',4'-difluorobifenil-4-il) (3-metil-1-(pirimidin-2-il) piperidin-4-il) metanona;

(4-(benzo[d]tiazol-2-il) piperacin-1-il) (bifenil-4-il) metanona;

Bifenil-4-il (4-(quinolin-2-il) piperacin-1-il) metanona;

4-(bifenil-4-il)-1-(pirimidin-2-il) piperidin-4-ol;

4'-cloro-N-metil-N-(2-(metil (pirimidin-2-il) amino) etil) bifenil-4-carboxamida;

y

2-(bifenil-4-il)-1-(4-(pirimidin-2-il) piperacin-1-il) etanona.

Los compuestos preferidos de la invención son inhibidores de transportador de prolina específicos. Determinados inhibidores de transportador de prolina específicos particulares tienen una $PTIC_{50}$ inferior a aproximadamente 150, 125, 100, 75, 50 ó 25 nM.

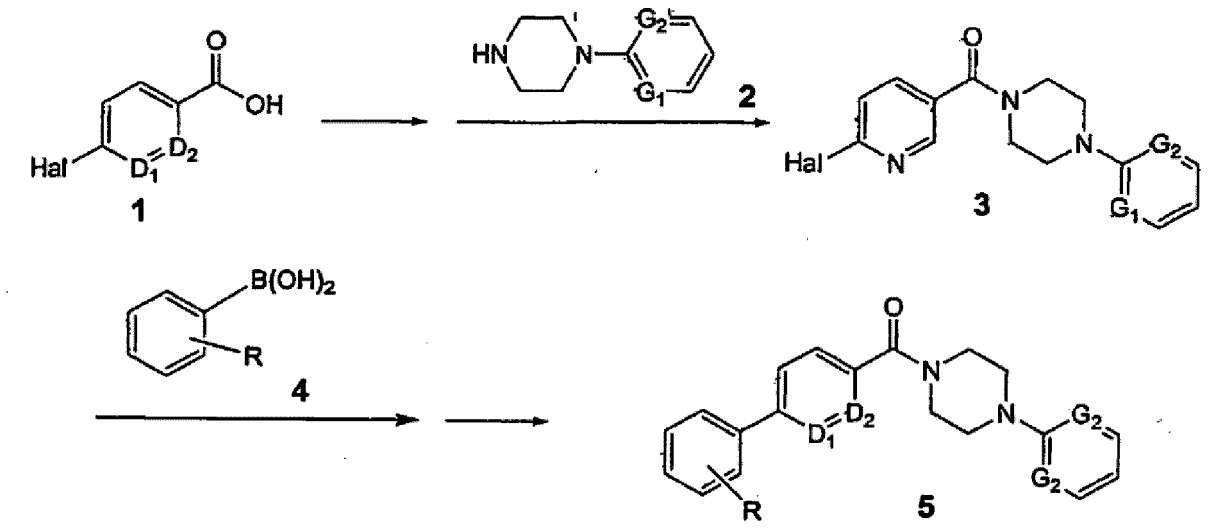
Algunos compuestos inhiben el transportador de prolina dependiente de Na^+ murino, según se ha determinado mediante el método descrito en los Ejemplos presentados más adelante, con una IC_{50} inferior a aproximadamente 150, 125, 100, 75, 50 ó 25 nM.

Algunos compuestos no inhiben significativamente el transportador de dopamina. Por ejemplo, algunos inhibidores específicos de transportador de prolina inhiben el transportador de dopamina con una IC_{50} superior a aproximadamente 0,5, 1, 2,5, 5 ó 10 μM, determinada usando el ensayo descrito en los Ejemplos presentados más adelante.

Algunos compuestos no inhiben significativamente el transportador de glicina. Por ejemplo, algunos inhibidores específicos de transportador de prolina inhiben el transportador de glicina con una IC_{50} superior a aproximadamente 0,5, 1, 2,5, 5 ó 10 μM, determinada usando el ensayo descrito en los Ejemplos presentados más adelante.

5.3 Preparación de compuestos

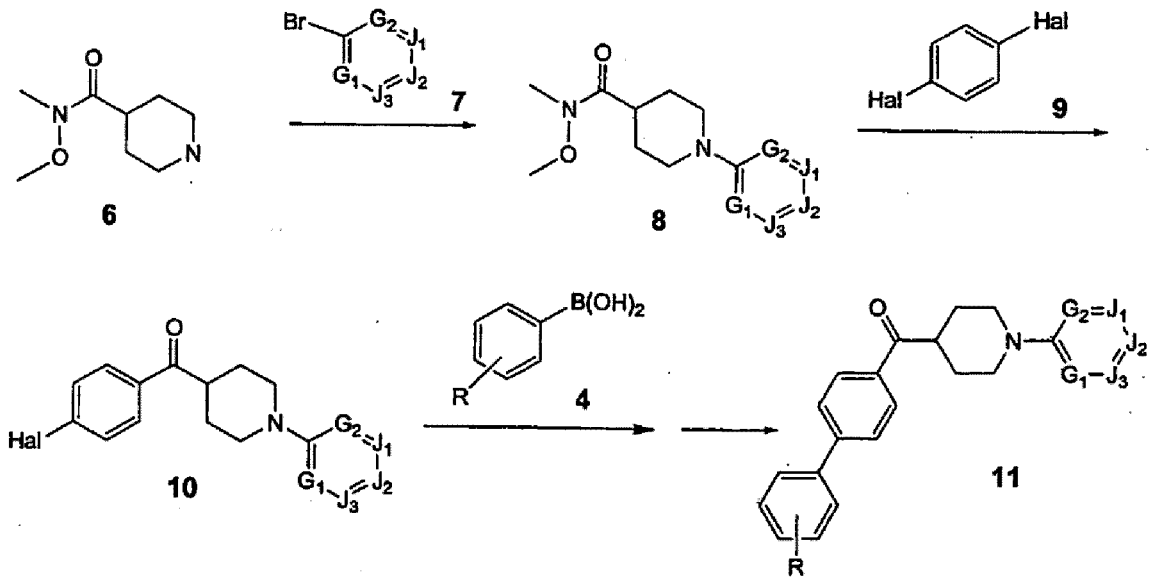
Los compuestos se pueden obtener o preparar usando métodos sintéticos conocidos en la técnica, así como los descritos en la presente memoria. Por ejemplo, se pueden preparar varios compuestos basados en piperacina según la estrategia general mostrada en el Esquema I:



Esquema I

En esta estrategia, se pone en contacto un compuesto de fórmula I (D_1 y D_2 se definen en la presente memoria) con un compuesto de fórmula 2 (G_1 y G_2 se definen en la presente memoria) en las condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula 3. Las condiciones adecuadas incluyen, por ejemplo, EDCI, HOBt y base de Hunig en DMF. A continuación se pone en contacto el compuesto 3 con el compuesto 4 en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula 5. Las condiciones adecuadas incluyen, por ejemplo, $Pd(Ph_3P)_4$, K_3PO_4, DME, agua y calor.

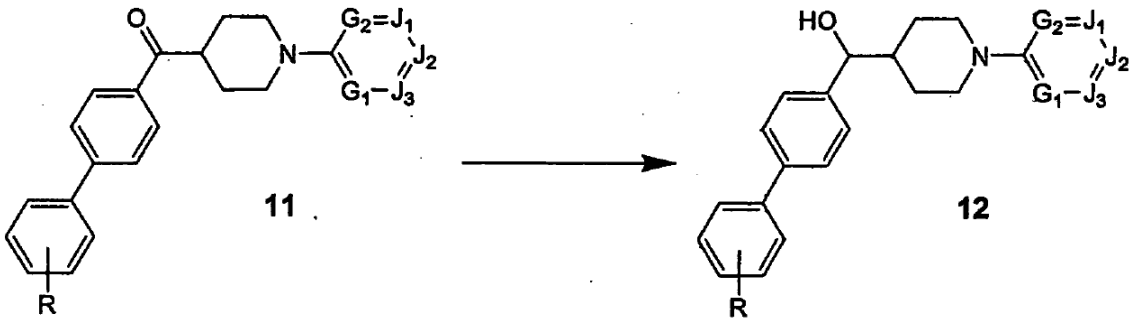
Se pueden preparar varios compuestos basados en piperidina según la estrategia general mostrada a continuación en el Esquema II:



Esquema II

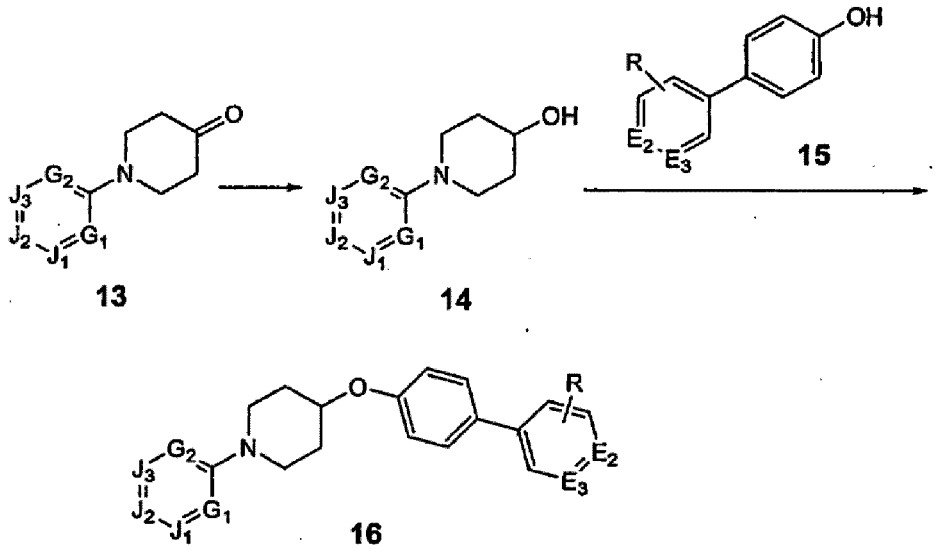
En esta estrategia, se pone en contacto un compuesto de fórmula 6 (p. ej., como una sal de TFA) con un compuesto de fórmula 7 (G_1, G_2, J_1, J_2 y J_3 se definen en la presente memoria) en las condiciones adecuadas para proporcionar el compuesto 8. Las condiciones adecuadas incluyen, por ejemplo, TEA y calor. A continuación el compuesto 8 se pone en contacto con el compuesto 9 en las condiciones adecuadas para proporcionar el compuesto 10. Aquí, las condiciones adecuadas incluyen, por ejemplo, n-BuLi en THF. A continuación el compuesto 10 se pone en contacto con un compuesto de fórmula 4 para proporcionar el compuesto final, el 11. Aquí, las condiciones adecuadas incluyen, por ejemplo, $Pd(Ph_3P)_4$, K_3PO_4, DME, agua y calor.

Si se desea, los compuestos de fórmula 11 pueden reducirse en condiciones adecuadas (p. ej., borohidruro sódico) para proporcionar compuestos de fórmula 12, tal como se muestra a continuación en el Esquema III:



Esquema III

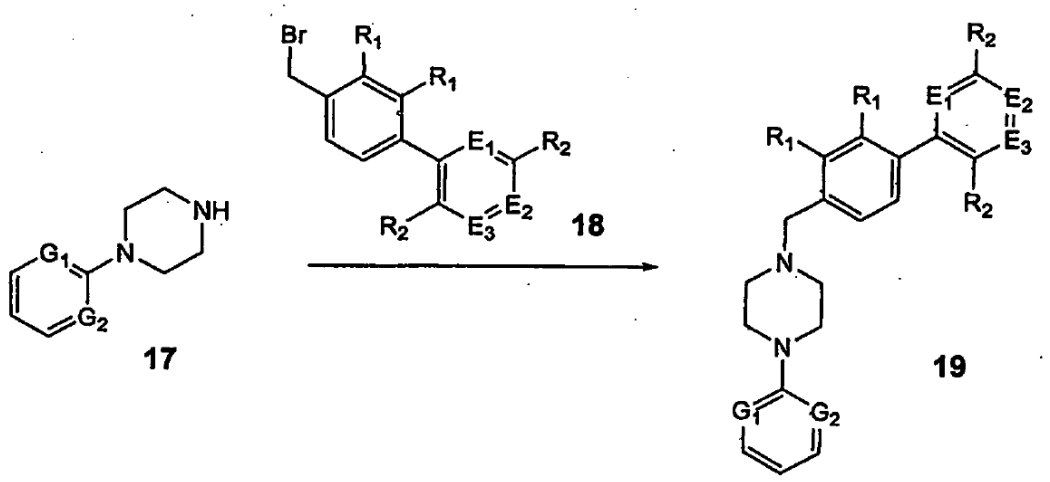
Los compuestos que contienen un enlace éter se pueden preparar empleando rutas tales como la mostrada en el Esquema IV:



Esquema IV

En esta estrategia, se reduce un compuesto de fórmula 13 (p. ej., con borohidruro sódico) para proporcionar un compuesto 14, que a continuación es acoplado en condiciones de reacción adecuadas con un compuesto de fórmula 15 para proporcionar el compuesto 16. Las condiciones de reacción adecuadas incluyen, por ejemplo, PPh_3 y DEAD en THF.

Los compuestos que contienen un enlace de metileno se pueden preparar empleando rutas tales como la mostrada en el Esquema V:



Esquema V

En esta estrategia, se pone en contacto un compuesto de fórmula 17 con el compuesto 18 en condiciones de reacción adecuadas para proporcionar el compuesto 19. Las condiciones de reacción adecuadas incluyen, por ejemplo, carbonato potásico en DMF.

A continuación, en los Ejemplos, se proporcionan algunas condiciones de reacción específicas que pueden usarse en los diversos esquemas sintéticos mostrados anteriormente.

5.4 Métodos de tratamiento

Una realización de esta invención abarca un método para inhibir un transportador de prolina, que comprende poner en contacto un transportador de prolina (in vitro o in vivo) con una cantidad suficiente de un compuesto de la invención. Los transportadores de prolina preferidos están codificados por el gen humano SLC6A7, por su ortólogo murino o por una molécula de ácido nucleico que codifica un transportador de prolina y que se hibrida en condiciones estándar con la longitud completa de cualquiera de ellos.

Otra realización abarca un método de mejora del rendimiento cognitivo de un paciente humano, que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un compuesto de la invención. Los ejemplos de rendimiento cognitivo mejorado incluyen un aprendizaje mejorado (p. ej., aprendizaje más rápido), una comprensión mejorada, un razonamiento mejorado y una memora a corto y/o largo plazo mejorada.

Otra realización abarca un método para tratar, manejar o prevenir una enfermedad o trastorno en un paciente humano, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de un compuesto de la invención. Los ejemplos de enfermedades y trastornos incluyen la enfermedad de Alzheimer, el autismo, trastornos cognitivos (p. ej., dificultad para pensar, razonar o resolver problemas), demencia, trastornos del aprendizaje (p. ej., dislexia, discalculia, disgrafia, disfasia, disnomia) y pérdida de memoria a corto y largo plazo. Trastornos adicionales incluyen las secuelas adversas del daño cerebral provocado, por ejemplo, por falta de oxigenación, lesión traumática o apoplejía.

5.5 Composiciones farmacéuticas

Esta invención abarca composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden compuestos de la invención como sus ingredientes activos. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de esta invención pueden contener opcionalmente uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. Determinadas composiciones farmacéuticas son formas de dosificación unitarias adecuadas para administración oral, tópica, mucosal (p. ej., nasal, pulmonar, sublingual, vaginal, bucal o rectal), parenteral (p. ej., subcutánea, intravenosa, inyección de bolos, intramuscular o intraarterial) o transdermal, a un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación incluyen, aunque sin limitación: comprimidos, cápsulas, tales como cápsulas de gelatina elástica blanda; pastillas; píldoras; dispersiones; supositorios; ungüentos; cataplasmas (emplasto); pastas; polvos; recubrimientos; cremas; apósitos; disoluciones; parches; aerosoles (p. ej., pulverizadores nasales o inhaladores); geles; formas de dosificación líquidas adecuadas para administración oral o mucosal a un paciente, que incluyen suspensiones (p. ej., suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones aceite-en-agua o emulsiones líquidas agua-en-aceite), disoluciones y elixires; formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente y sólidos esterilizados (p. ej., sólidos cristalinos o amorfos) que pueden ser reconstituidos para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral a un paciente.

La formulación debería ajustarse al modo de administración. Por ejemplo, la administración oral puede requerir recubrimientos entéricos para proteger el ingrediente activo frente a la degradación dentro del tracto gastrointestinal. En otro ejemplo, el ingrediente activo puede administrarse en una formulación liposomal para escudarlo frente a enzimas degradativas, para facilitar el transporte en el sistema circulatorio y/o para efectuar la administración a través de membranas celulares hasta localizaciones intracelulares.

La composición, forma y tipo de las formas de dosificación de la invención variarán típicamente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación usada en el tratamiento agudo de una enfermedad puede contener cantidades mayores de uno o más de los ingredientes activos que comprende que una forma de dosificación usada en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. De forma similar, una forma de dosificación parenteral puede contener cantidades más pequeñas de uno o más de los ingredientes activos que comprende que una forma de dosificación oral usada para tratar la misma enfermedad. Éstos y otros modos en los que pueden variar las formas de dosificación específicas contempladas en la presente invención serán fácilmente identificados por los especialistas en la técnica. Véase, p. ej., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

6. Ejemplos

6.1 Ratones deficientes en SLC6A7

Para determinar el efecto de inhibir el transportador de prolina dependiente de Na^+, se generaron ratones homocigotos para una mutación diseñada genéticamente en el ortólogo murino del gen SLC6A7 humano (ratones "bloqueados" o "KO") usando clones celulares ES correspondientemente mutados procedentes de la colección OMNIBANK de clones celulares ES murinos mutados (véase de forma general la Patente de EE.UU. Nº 6.080.576).

Se produjeron ratones que eran heterocigotos, homocigotos o naturales para el alelo mutado criando animales heterocigotos capaces de transmitir la línea germinal del alelo mutante. El alelo mutado fue clasificado según la genética Mendeliana estándar. Los ratones fueron sometidos a una batería de ensayos médicos y de comportamiento, que incluyen los descritos a continuación.

6.1.1 Condicionamiento de rastro

El condicionamiento aversivo de rastros mide una forma de condicionamiento clásico con una separación temporal entre el fin de un estímulo condicionado (CS, del inglés "conditioned stimulus") (en este caso un tono de 80 db) y el inicio de un estímulo no condicionado (US, del inglés "unconditioned stimulus") (en este caso una corriente eléctrica de 0,7 mA) que están separados por un "rastro" temporal (aproximadamente 30 segundos). Este ensayo mide el aprendizaje de alto orden (habitualmente asociado a la función del hipocampo o del córtex) determinando cómo de rápido los sujetos del ensayo aprenden a asociar el US con el CS. Los animales de ensayo son puntuados calculando el porcentaje de tiempo parados determinado comparando la diferencia entre el porcentaje de parada post-CS y el porcentaje de parada pre-CS.

Como se muestra en la Figura 1, tanto los animales macho como los animales hembra que eran homocigotos para la mutación en el ortólogo murino del gen SLC6A7 mostraron porcentajes de parada significativamente mayores (aproximadamente 50 por ciento para un promedio de 16 animales de ensayo) en comparación con sus contrapartidas de control naturales (aproximadamente 30 por ciento para un promedio de 16 animales de control). Estos resultados indican que los animales mutantes homocigotos tienen un rendimiento significativamente mejor en este ensayo de rendimiento cognitivo bien establecido.

6.1.2 Laberinto de agua

El laberinto de agua de Morris empleó una piscina circular de 2 metros de diámetro y 40 cm de profundidad. Véase, p. ej., Morris, 1984, *J. Neurosci. Methods* 11: 47-60, Guillou et al., 1999, *J. Neurosci.* 19: 6183-90. Se llenó la piscina hasta una profundidad de 30 cm con agua a una temperatura de 24-26ºC, enturbiada hasta opacidad mediante la adición de pintura de base acuosa no tóxica. La plataforma de "escape" está aproximadamente a una altura de 30 cm con un disco de plástico de 18 cm de diámetro en la parte superior. La plataforma se colocó aproximadamente 0,5 cm por debajo de la superficie del agua. Se liberó al ratón dentro de la piscina mirando hacia la pared en una de las 4 posiciones de inicio marcadas como N (Norte), S (Sur), W (Oeste) ó E (Este). Un sistema de seguimiento por vídeo que consiste en una cámara y el software de imágenes WaterMaze (Actimetrics, Inc.) dividió la piscina en 4 cuadrantes iguales designados como SE, SW, NE y NW. El software calcula la latencia para alcanzar la plataforma, la distancia a la plataforma, el tiempo invertido en cada cuadrante, la velocidad de natación y otros parámetros.

Cada ensayo duró hasta que el ratón se subió a la plataforma o hasta que hubieran pasado 90 segundos. Si el ratón no alcanzó la plataforma en 90 segundos, el evaluador lo sacaba del agua y lo colocaba con cuidado sobre la plataforma. Al final de cada ensayo el ratón permanecía sobre la plataforma otros 20 segundos adicionales. Se realizaron 4 ensayos con la plataforma al día con intervalos entre ensayos de 8-12 minutos. Durante el intervalo entre ensayos el ratón se mantuvo en una jaula limpia con una lámpara calefactora.

Típicamente se empleó uno de los dos protocolos básicos: el primero incluye fases de plataforma visible y oculta, y el segundo solo usa una fase de plataforma oculta; ambos protocolos finalizan con una fase de retorno de 2 días.

La fase visible generalmente precede a la fase de plataforma oculta. En la fase visible, la piscina se rodeó con cortinas a fin de ocultar todas las pistas/referencias externas al laberinto. Durante esta fase, la plataforma se hizo visible con un cilindro metálico de 8 cm h x 3 cm, que se colocó sobre la plataforma. La posición de inicio fue la misma en cada ensayo, mientras que la localización de la plataforma se cambiaba aleatoriamente durante los ensayos. Esta fase duró aproximadamente 3 días.

En la fase de plataforma oculta, ya no se marcaba la plataforma y se retiraron las cortinas. Alrededor de la piscina se dispuso opcionalmente una variedad de pistas extra-laberinto. Ahora la posición de inicio cambiaba en cada ensayo, mientras que la plataforma permanecía en la misma localización. Esta fase duró típicamente unos 7 días.

Se llevaron a cabo ensayos de sonda antes de los ensayos de entrenamiento en los días 1 y 5 de la fase oculta, y en el día 1 de la fase visible, y también después del último ensayo en el día 3 de la fase visible. Durante el ensayo de sonda, se retiró la plataforma de la piscina y se colocó el ratón en la piscina mirando hacia la pared en el cuadrante opuesto al cuadrante de la plataforma. El ratón nadó durante 60 segundos y se registró el porcentaje de tiempo invertido en cada cuadrante.

En la fase inversa, cada 2 días, se llevaron a cabo 5 ensayos. Durante el primer ensayo, la localización de la plataforma fue la misma que en la fase oculta. En los siguientes cuatro ensayos, la plataforma se movió al cuadrante opuesto. Al día siguiente, la plataforma se mantuvo en el mismo sitio en el primer ensayo y a continuación se movió de nuevo al cuadrante colindante de la derecha o de la izquierda para los otros 4 ensayos. La posición de inicio se mantuvo siempre opuesta a la localización de la plataforma.

Cuando se usaron los métodos anteriores con ratones KO para SLC6A7 (n=12) y controles naturales (WT, del inglés “wild-type”) (n=7), los ratones fueron sometidos en primer lugar a la tarea de la plataforma visible. Se usaron mediciones repetidas (MR) y análisis de varianza (ANOVA) para analizar el efecto del genotipo en la latencia para alcanzar la plataforma a lo largo de 11 ensayos.

El efecto del ensayo fue $F(10, 170) = 8{,}57$, $p < 0{,}001$; el efecto del Genotipo: $F(1, 17) = 0{,}65$, $p < 0{,}43$, interacción Genotipo X Ensayo: $F(10, 170) = 0{,}42$, $p < 0{,}93$. Inicialmente, no se observó diferencia entre los sujetos WT y los KO, pero se observó un descenso significativo de la latencia durante los ensayos.

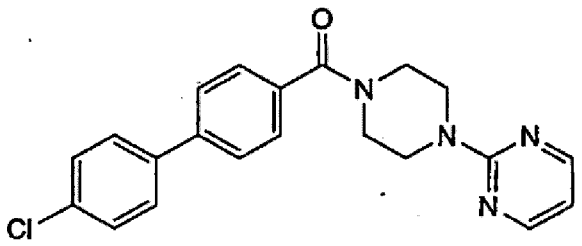
Cuando los ensayos progresaron a la tarea de la plataforma oculta, el ANOVA de MR reveló un efecto significativo de los ensayos sobre la latencia para alcanzar la plataforma: $F(19, 323) = 7{,}2$, $p < 0{,}001$. También se observó un efecto significativo del genotipo sobre el mismo parámetro: $F(1, 17) = 8{,}0$, $p < 0{,}012$; interacción Genotipo x Ensayos fue $F(19, 323) = 1{,}16$, $p < 0{,}29$. En general, los sujetos KO presentaron latencias significativamente más cortas a la plataforma. No se detectó una diferencia significativa en la velocidad de natación, por lo que una natación más rápida no justifica un rendimiento más rápido en los animales KO.

Durante la fase inversa, el ANOVA de MR se aplicó a 4 ensayos con la plataforma cambiada a otro cuadrante cada dos días. En ambos días de la fase inversa, el efecto de los ensayos fue significativo: $Fs(3, 51) > 6{,}4$, $p < 0{,}001$, lo que indica que ambos genotipos re-aprenden bien. Sin embargo, no se produjo una diferencia significativa entre ellos en cada día de inversión: $Fs(1, 17) < 0{,}75$, $ps > 0{,}39$, aunque los ratones KO tendían a alcanzar la plataforma más rápidamente.

Durante los ensayos de sonda, se comparó el porcentaje de tiempo invertido en cada cuadrante con una probabilidad del 25% para ratones WT y KO mediante el ensayo no paramétrico de Mann-Whitney. Los dos primeros ensayos de sonda realizados antes de la fase oculta, el porcentaje de tiempo no fue diferente de la probabilidad en cada cuadrante para ambos genotipos. En el tercer ensayo de sonda realizado el quinto día de la fase oculta, el tiempo de cuadrante de plataforma fue significativamente diferente de la probabilidad para ratones WT [$p < 0{,}05$] y KO [$p < 0{,}001$]; y el tiempo de cuadrante opuesto fue significativamente diferente para ratones KO [$p < 0{,}001$].

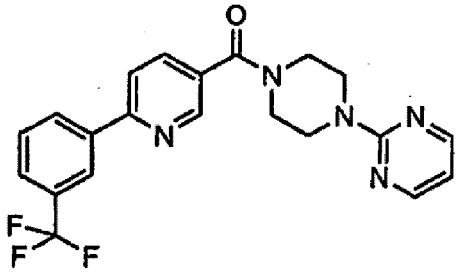
Los datos anteriores indican que los ratones KO aprendieron la tarea de la plataforma oculta más rápidamente que los animales WT. Los datos además establecen que la diferencia observada no puede explicarse por las diferencias en las capacidades visuales o la velocidad de natación entre genotipos.

6.2 Preparación de (4-pirimidin-2-il-piperacin-1-il)-[4-(4-clorometilfenil)fenil]-metanona



A una disolución de ácido 4'-cloro-bifenil-4-carboxílico (0,1 g, 0,43 mmol) y 1-(2-pirimidil)-piperacina (0,047 g, 0,43 mmol) en cloruro de metileno (3 mL), se añadió EDCI (0,098 g, 0,43 mmol) y HOAt (0,07 g, 0,43 mmol) y trietilamina (0,07 mL, 0,52 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas y a continuación se lavó con salmuera. Las capas fueron separadas y la fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró. El aceite resultante fue purificado mediante cromatografía flash y se recuperó un sólido blanco (0,11 g). Los datos espectrales fueron consistentes con la estructura. MS (M+1) = 379. HPLC (> 95 %). RMN de ^{1}H ($CDCl_3$) 8,35 (d, 2H), 7,55 (m, 8H), 6,58 (t, 1H), 3,80 (bm, 8H).

6.3 Preparación de (4-pirimidin-2-il-piperacin-1-il)-[6-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-metanona

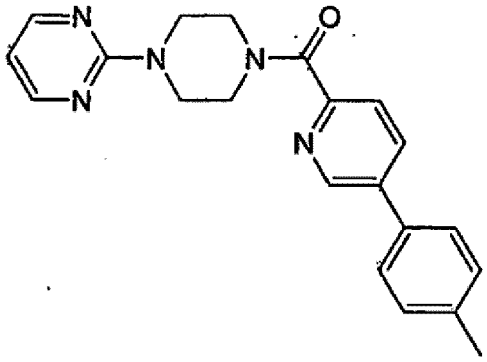


El compuesto del título se preparó a partir de (6-cloro-piridin-3-il)-(4-pirimidin-2-il-piperacin-1-il)-metanona como se describe a continuación.

(6-Cloro-piridin-3-il)-(4-pirimidin-2-il-piperacin-1-il)-metanona: A una disolución de ácido cloronicotínico (2,51 g, 15,9 mmol) en DMF (64 mL), se añadió EDCI (4,57 g, 23,9 mmol) y HOBt (3,23 g, 23,9 mmol). Se añadió base de Hunig (19,3 mL, 111 mmol) y se dejó la reacción agitando durante 5 minutos. Tras este periodo de inducción, se añadió piperacina (4,52 g, 19,1 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente. Tras agitar durante 72 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas fueron separadas y la porción acuosa fue extraída dos veces más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua tres veces y una vez con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice usando un acetona 20-25%/hexanos, dando lugar al producto (2,05 g, 42%) en forma de sólido tostado: RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,34 (d, *J*=4,7 Hz, 2H), 7,77 (dd, *J*=8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,43 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 6,57 (t, *J*=4,8 Hz, 1H), 3,89 (bs, 6H), 3,52 (bs, 2H); m/z calculado para $C_{14}H_{14}ClN_5O$: 303,08; observado: $(M+H)^+$ 304,1; tiempo de retención HPLC = 1,822 minutos (gradiente de disolvente B – de 0 a 100%; longitud de onda 254 nm), pureza = 100%.

(4-Pirimidin-2-il-piperacin-1-il)-[6-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-etanona: En un recipiente de reacción de microondas, se procesó (6-cloro-piridin-3-il)-(4-pirimidin-2-il-piperacin-1-il)-metanona (1,12 g, 3,69 mmol) en DME (15 mL). A esta disolución, se añadió ácido borónico (1,36 g, 7,38 mmol), fosfato potásico (2,35 g, 11,1 mmol) y agua (5 mL). A continuación la mezcla fue desgasificada usando nitrógeno, y se añadió tetrakis trifenilfosfina paladio (0,426 g, 0,369 mmol) y se selló el recipiente. La reacción se calentó en el microondas a 160ºC durante 5 minutos. Después de que la reacción se hubiera completado, se añadió una disolución 1 N de NaOH, seguido de una doble extracción con CH_2Cl_2. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando acetona al 10-25% en hexanos, dando lugar al producto final (1,29 g, 85%) en forma de un sólido blanco: RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$), δ 8,80 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 8,34 (d, *J*=4,8 Hz, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,22 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J*=8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,87 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,72 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,63 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 6,57 (t, *J*=4,7 Hz, 1H), 3,91 (bs, 6H), 3,60 (bs, 2H); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ 167,81; 161,42; 157,80; 156,93; 148,18; 139,06; 136,46; 131,52; 131,20; 130,26; 130,17; 129,39; 126,20; 126,16; 126,13; 125,36; 123,99; 123,95; 123,92; 123,88; 122,65; 120,27; 110,69; m/z calculado para $C_{21}H_{18}F_3N_5O$: 413,15; observado: $(M+H)^+$ 414,05; tiempo de retención de HPLC = 3,233 minutos (gradiente de disolvente B – de 0 a 100%; longitud de onda 254 nm); pureza = 100%; p.f. = 124-126ºC.

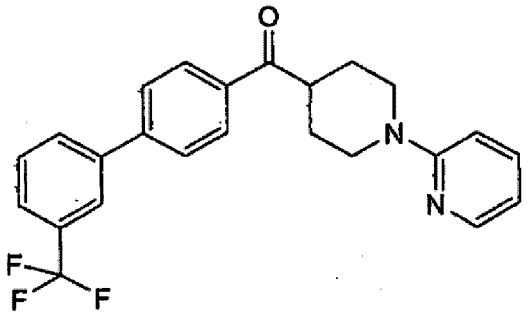
6.4 Preparación de (4-pirimidin-2-il-piperacin-1-il)-(5-p-tolil-piridin-2-il)-metanona



A una disolución de 5-bromo-2-iodopiridina (100 mg, 0,35 mmol, Song et al., *Org. Lett.*, 6: 4905-4907 (2004)) en THF (1 mL) se añadió cloruro magnésico de isopropilo (2 M en THF, 0,185 mL) a 0ºC. Tras agitar durante 45 minutos, se añadió una disolución de ácido 1-pirimidin-2-il-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-carboxílico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 1,5 horas y se detuvo mediante la adición de agua (15 mL) y EtOAc (50 mL). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida hasta dar lugar al producto sin purificar. Este material se purificó mediante cromatografía de columna (MeOH 3%/CH_2Cl_2) para producir (5-bromo-piridin-2-il)-(4-pirimidin-2-il-piperacin-1-il)-metanona (25 mg, 25% para las dos etapas) en forma de un sólido blanco: RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz), δ 8,75 (m, 1H), 8,31 (d, *J*=6,4 Hz, 2 H), 7,98 (m, 2 H), 6,47 (t, *J*=6,4 Hz, 1 H), 4,84 (m, 2 H), 4,09 (m, 1 H), 3,11 (m, 2 H), 1,74 (m, 2 H), 1,66 (m, 2 H); MS calculado para $C_{14}H_{15}BrN_5O$ $[M+H]^+$: 349; observado: 349.

Siguiendo los procedimientos generales de las reacciones de Suzuki, el compuesto del título se obtuvo con un rendimiento del 69% en forma de un sólido blanquecino: RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,92 (m, 1 H), 8,33 (d, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 8,05 (m, 1 H), 7,54 (m, 1 H), 6,48 (t, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 4,85 (m, 2 H), 4,22 (m, 1 H), 3,12 (m, 2 H), 2,44 (s, 3 H), 2,02 (m, 2 H), 1,75 (m, 2 H); MS calculado para $C_{21}H_{22}N_5O$ $[M+H]^+$: 359; Encontrado: 359.

6.5 Preparación de (3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-(3'-trifluorometil-bifenil-4-il)-metanona



El compuesto del título se preparó a partir de (4-bromo-fenil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-metanona como se describe a continuación.

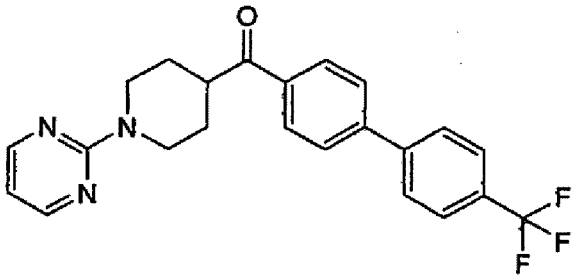
Metoxi-metil-amida de ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-carboxílico: En un tubo sellado, se procesó amida Weinreb (0,5515 g, 1,927 mmol) en etanol absoluto (10 mL) y se añadió 2-bromopiridina (0,19 mL, 1,927 mmol) y trietilamina (0,81 mL, 5,781 mmol). El tubo se selló y se calentó a 150ºC durante al menos 48 horas. A continuación la reacción se diluyó con CH_2Cl_2, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando acetona al 10-20% en hexanos, dando lugar al producto (0,1375 g, 29%) en forma de un aceite marrón: RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 (dd, *J*=4,9, 1,2 Hz, 1H), 7,46 (m, 1H), 6,66 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,58 (m, 1H), 4,35 (dt, *J*=13,0, 2,9 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,91 (m, 3H), 1,83 (m, 4H); m/z calculada para $C_{13}H_{19}N_3O_2$: 249,15, observado: (M+H)+ 250,05; tiempo de retención de HPLC = 1,533 minutos (longitud de onda 220 nm), pureza = 98,4%.

(4-Bromo-fenil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-metanona: se enfrió una disolución de 1,4-dibromobenceno (0,223 g, 0,944 mmol) en THF anhidro (3,0 mL) a -78ºC. A la disolución enfriada, se añadió gota a gota n-butillitio (1,6 M en hexanos, 0,47 mL, 0,746 mmol), y la reacción se agitó a -78ºC durante 45 minutos. A continuación se añadió gota a gota a la reacción una disolución de metoxi-metil-amida de ácido 3,4,5,6-tetrahidro-

2H-[1,2']-bipiridinil-4-carboxílico (0,124 g, 0,497 mmol) en THF anhidro (3,0 mL). La reacción se agitó a -78ºC durante 3 horas y a 0ºC hasta completarse. La reacción se detuvo a 0ºC mediante la adición de HCl 1 N (5 mL) y $NaHCO_3$ saturado (7,5 mL). La mezcla fue extraída con acetato de etilo, lavada con salmuera, secada sobre $MgSO_4$, filtrada y concentrada. El producto fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice usando acetona al 3-10% en hexanos, dando lugar al producto (0,1220 g, 71%) en forma de aceite incoloro: RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (dd, *J*=4,9, 1,2 Hz, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 6,67 (d, *J*=8,7 Hz, 1H), 6,59 (dd, *J*=6,7, 5,1 Hz, 1H), 4,33 (dt, *J*=13,1, 3,1 Hz, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,14 (m, 2H), 1,93 (d, *J*=13,2, 2,2 Hz, 2H), 1,82 (m, 2H); RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) 201,20; 159,20; 147,87; 137,53; 134,57; 132,28; 129,80; 128,20; 113,09; 107,34; 45,01; 43,76; 28,01; m/z calculado para $C_{17}H_{17}BrN_2O$: 344,05, observado: $(M+H)^+$ 347,1; tiempo de retención de HPLC = 3,205 minutos (longitud de onda 254 nm), pureza = 100%.

(3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-(3'-trifluorometil-bifenil-4-il)-metanona: En un vial, se procesó (4-bromofenil)-(3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']-bipiridinil-4-il)-metanona (0,0634 g, 0,184 mmol) en DME (1,5 mL). A esta disolución se añadió ácido borónico (0,0846 g, 0,460 mmol), fosfato potásico (0,117 g, 0,551 mmol) y agua (0,4 mL). A continuación esta mezcla se desgasificó usando nitrógeno. Se añadió el tetrakis trifenilfosfina paladio (0,0213 g, 0,0184 mmol), y se selló el vial. A continuación se calentó la reacción a 80ºC durante 18 horas. Tras finalizar, se añadió una disolución 1 N de NaOH seguida de una extracción doble con CH_2Cl_2. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando acetona al 5-10% en hexanos, dando lugar al producto final (0,042 g, 56%) en forma de sólido blanco: RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,19 (dd, *J*=4,9, 1,2 Hz, 1H), 8,08 (d, *J*=8,5 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,81 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,72 (d, *J*=8,5 Hz, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 6,71 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 6,62 (dd, *J*=6,8, 5,2 Hz, 1H), 4,34 (dt, *J*=13,1, 3,0 Hz, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,01 (dd, *J*=13,1, 2,5 Hz, 2H), 1,92 (dd, *J*=11,3, 4,0 Hz, 1H), 1,84 (m, 1H); m/z calculado para $C_{24}H_{21}F_3N_2O$: 410,16, observado: $(M+H)^+$ 411,05; tiempo de retención de HPLC = 3,313 minutos (longitud de onda 254 nm), pureza = 96,9%.

6.6 Preparación de (1-(pirimidin-2-il)-piperidin-4-il) (4-4-trifluorometilfenil)-fenil)-metanona



El compuesto del título se preparó a partir de (4-bromofenil) (1-(pirimidin-2-il) piperidin-4-il)-metanona como se describe a continuación:

N-metoxi-N-metilpiperidina-4-carboxamida: Se trató una mezcla de ácido N-terc-butoxicarbonil isonipecótico (1,50 g, 6,54 mmol, 1 eq.), hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,88 g, 9,81 mmol, 1,5 eq.), 1-hidroxibenzotriazol (1,33 g, 9,81 mmol, 1,5 eq.) y N,N-dimetilformamida (26 mL) con N,N-diisopropiletilamina (4,60 mL, 26,2 mmol, 4 eq.). La disolución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, y a continuación se añadió hidrocloruro de N,O-dimetilhidroxilamina (766 mg, 7,85 mmol, 1,2 eq.), y se continuó agitando durante 92 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 100 mL de acetato de etilo y se lavó secuencialmente con NaOH ac. 1 N, HCl ac. 1 N y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para producir un aceite que se usó sin purificación adicional.

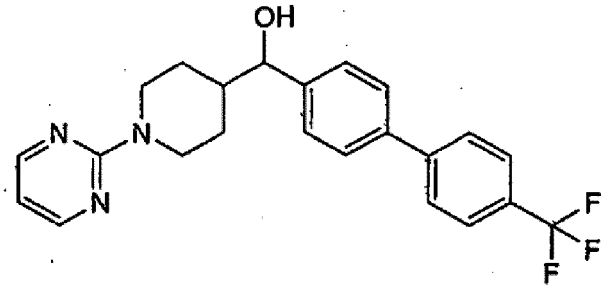
Este aceite se disolvió en ácido trifluoroacético/diclorometano 1:2 (9 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas y a continuación se concentró. Se añadió éter (30 mL) y el sólido blanco que se formó se recolectó mediante filtración, se lavó con éter y se secó para producir 1,50 g (80% de rendimiento, 2 etapas) de producto analíticamente puro: RMN de ^1H a 400 MHz (d_6-DMSO): 8,55 (br s, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,31 (m, 2 H), 3,10 (s, 3 H), 2,98 (m, 3 H), 1,65-1,84 (m, 4 H).

N-metoxi-N-metil-1-(pirimidin-2-il)-piperadina-4-carboxamida: se calentó una mezcla de N-metoxi-N-metilpiperadina-4-carboxamida (1,50 g, 5,25 mmol, 1 eq.), 2-cloropirimidina (634 mg, 5,25 mmol, 1 eq.), trietilamina (2,20 mL, 15,8 mmol, 3 eq.) y etanol (21 mL) a 100ºC en un tubo sellado durante 19 horas. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y a continuación se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. Una cromatografía de columna (gel de sílice, 50% → 60% acetato de etilo/hexanos) dio lugar a 1,28 g (97% de rendimiento) del producto en forma de aceite incoloro: HPLC: 100% puro a 1,905 minutos (columna YMC-Pack ODS-A 4,6 x 33 mm, disolvente B de 0% → 100% a lo largo de 4 minutos, 3 mL/min, 220 nm); LCMS $(M+H)^+$ = 251,05; RMN de ^1H a 400 MHz ($CDCl_3$) δ 8,29 (d, *J* = 4,7 Hz, 2 H), 6,45 (t, *J* = 4,7 Hz, 1 H), 4,80 (m, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,19 (s, 3 H), 2,95 (m, 3 H), 1,70-1,84 (m, 4 H).

(4-Bromofefnil) (1-(pirimidin-2-il) piperidin-4-il) metanona: se enfrió a -78ºC una disolución de 1,4-dibromobenceno (2,29 g, 9,72 mmol, 1,9 eq.) en THF (20 mL) en atmósfera de N_2, y se añadió gota a gota n-butillitio (1,6 M en hexanos, 4,8 mL, 7,67 mmol, 1,5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a -78ºC durante 40 minutos, y se añadió gota a gota a través de una cánula una disolución de N-metoxi-N-metil-1-(pirimidin-2-il)-piperadina-4-carboxamida (1,28 g, 5,11 mmol, 1 eq.) en THF (5 mL). Después de 3 horas a -78ºC, la mezcla de reacción se calentó a 0ºC, se agitó durante 1 hora, y a continuación se detuvo con HCl ac. 1 N (10 mL). La mezcla se diluyó con 150 mL de acetato de etilo, se lavó secuencialmente con $NaHCO_3$ ac. saturado y salmuera (75 mL de cada uno), y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. Una cromatografía de columna (gel de sílice, CH_2Cl_2 → 3,5% acetato de etilo/ CH_2Cl_2) dio lugar a 1,47 g (83% de rendimiento) del producto en forma de un sólido amarillo claro: HPLC: 99% puro a 3,748 minutos (columna YMC-Pack ODS-A 4,6 x 33 mm, disolvente B de 0% → 100% a lo largo de 4 minutos, 3 mL/min, 220 nm); LCMS $(M+H)^+$ = 345,90; RMN de ^1H a 400 MHz ($CDCl_3$) δ 8,31 (d, *J* = 4,7 Hz, 2 H), 7,83 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 7,63 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 6,48 (t, *J* = 4,7 Hz, 1 H), 4,81 (m, 2 H), 3,49 (m, 1 H), 3,08 (m, 2 H), 1,72-1,95 (m, 4 H).

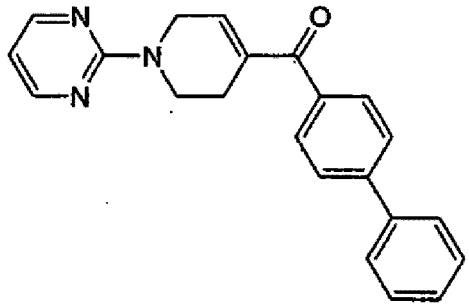
(1-(Pirimidin-2-il)-piperidin-4-il) (4,4-trifluorometilfenil)-fenil)-metanona: se calentó una mezcla de (4-bromofenil) (1-(pirimidin-2-il) piperidin-4-il) metanona (66 mg, 0,19 mmol, 1 eq.), ácido 4-trifluorometilfenilborónico (91 mg, 0,47 mmol, 2,5 eq.), fosfato potásico (122 mg, 0,57 mmol, 3 eq.) y $Pd(PPh_3)_4$ (22 mg, 0,019 mmol, 0,1 eq.) en DME/agua 3:1 (2 mL) a 80ºC en atmósfera de N_2 durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en NaOH 1 N y se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. Una cromatografía de columna (gel de sílice, acetato de etilo al 25%/hexanos) dio lugar a 58 mg (73% de rendimiento) del producto final en forma de sólido blanco: HPLC: 97% puro a 4,523 minutos (columna YMC-Pack ODS-A 4,6 x 33 mm, disolvente B de 0% → 100% a lo largo de 4 minutos, 3 mL/min, 220 nm); LCMS $(M+H)^+$ = 412,20; RMN de ^1H a 300 MHz ($CDCl_3$) δ 8,32 (d, *J* = 4,7 Hz, 2 H), 8,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,70-7,74 (m, 6 H), 6,48 (t, *J* = 4,7 Hz, 1 H), 4,83 (m, 2 H), 3,58 (m, 1 H), 3,12 (m, 2 H), 1,75-2,01 (m, 4 H).

6.7 Preparación de (1-(pirimidin-2-il)-piperidin-4-il) (4-4-trifluorometilfenil)-fenil)-metanol



Se añadió borohidruro sódico (3,0 mg, 0,080 mmol, 1,5 eq.) a una disolución de (1-(pirimidin-2-il) piperidin-4-il) (4-4-trifluorometilfenil)-fenil)-metanona (22 mg, 0,053 mmol, 1 eq.) en metanol/diclorometano 1:1. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se detuvo lentamente con $NaHCO_3$ ac. saturado. La mezcla bifásica se extraje dos veces con diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. Una TLC (cromatografía de capa fina) preparativa (gel de sílice de 500 µm, acetato de etilo al 33%/hexanos) produjo 17 mg (77% de rendimiento) del producto en forma de sólido blanco: HPLC: 100% puro a 4,285 minutos (columna YMC-Pack ODS-A 4,6 x 33 mm, disolvente B de 0% → 100% a lo largo de 4 minutos, 3 mL/min, 220 nm); LCMS $(M+H)^+$ = 414,10; RMN de ^1H a 300 MHz ($CDCl_3$) δ 8,27 (d, *J* = 4,7 Hz, 2 H), 7,69 (s, 4 H), 7,59 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 7,42 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 6,43 (t, *J* = 4,7 Hz, 1 H), 4,71-4,87 (m, 2 H), 4,48 (m, 1 H), 2,72-2,89 (m, 2 H), 1,88-2,11 (m, 3 H), 1,19-1,49 (m, 3H).

6.8 Preparación de Bifenil-4-il-(1-pirimidin-2-il-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-metanona



A una disolución de 2-cloropirimidina (300 mg, 2,619 mmol) en dioxano (5 mL) se le añadió monohidrato de hidrocloruro de piperidin-4-ona (402,3 mg, 2,619 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 80ºC

durante una noche y se concentró a presión reducida. El residuo se trató con EtOAc (30 mL) y $NaHCO_3$ saturado (10 mL). Después de la separación de las capas, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto sin purificar. Este material se purificó mediante cromatografía de columna (EtOAc al 40%/hexanos) para dar lugar a 1-pirimidin-2-il-piperidin-4-ona (320 mg, 53%) en forma de sólido blanquecino: RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,38 (d, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 6,61 (t, *J* = 6,4 Hz, 9 H), 4,16 (t, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 2,53 (t, *J* = 5,6 Hz, 2 H).

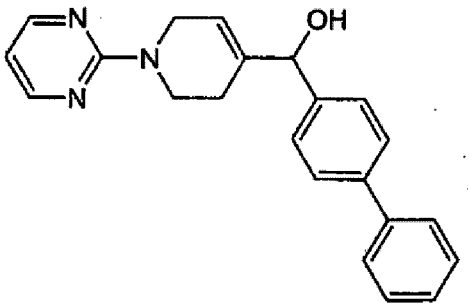
A una disolución de LDA (preparada a partir de di-*iso*propilamina (167,4 mg, 1,658 mmol) y *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 0,663 mL, 1,658 mmol) a -78ºC, se añadió una disolución de la anterior 1-pirimidin-2-il-piperidin-4-ona (320 mg, 1,382 mmol). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, seguido de la adición de $PhNTf_2$ (543,1 mg, 1,52 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas antes de detenerla mediante la adición de cloruro amónico saturado (15 mL) y EtOAc (40 mL). Tras la separación de las capas, la fase acuosa fue extraída con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (10 mL), secadas ($MgSO_4$), filtradas y concentradas a presión reducida para producir el producto sin purificar. Este material fue purificado mediante cromatografía de columna (EtOAc al 20%/hexanos) para dar lugar al correspondiente triflato (210,7 mg, 49%) en forma de un sólido blanco, junto con material de partida recuperado (142,9 mg): RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,37 (d, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 6,59 (t, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 5,91 (m, 1 H), 4,41 (m, 2 H), 4,11 (t, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 2,55 (m, 2 H); MS calculado para $C_{10}H_{11}F_3N_3O_3S$ $[M+H]^+$: 310; Observado: 310.

A una disolución del anterior triflato (210,7 mg, 0,682 mmol) en metanol (10 mL), se añadió $Pd(OAc)_2$ (10,7 mg, 0,047 mmol), PPh_3 (31,3 mg, 0,119 mmol) y di-*iso*propil etilamina (352,6 mg, 2,728 mmol) a temperatura ambiente. Se burbujeó monóxido de carbono a través de la disolución durante 4 horas antes de que la mezcla se concentrara a presión reducida. El residuo fue tratado con EtOAc (30 mL) y agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (10 mL), secadas ($MgSO_4$), filtradas y concentradas a presión reducida para producir el producto sin purificar. Este material fue purificado mediante cromatografía de columna (EtOAc al 30%/hexanos) para dar lugar a éster metílico de ácido 1-pirimidin-2-il-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-carboxílico (73,8 mg, 50%) en forma de cristales blancos: RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,37 (d, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 7,04 (m, 1 H), 6,54 (t, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 4,41 (m, 2 H), 3,98 (t, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 2,52 (m, 2 H).

A una suspensión de éster metílico de ácido 1-pirimidin-2-il-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-carboxílico (73,8 mg, 0,337 mmol) e hidrocloruro de *N*-metil-*O*-metil hidroxilamina (51,0 mg, 0,552 mmol) en THF (3 mL), se añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en THF, 0,505 mL) a -20ºC a lo largo de un periodo de 15 minutos. La mezcla se agitó a -10ºC durante otros 30 minutos antes de detenerla mediante la adición de cloruro amónico saturado (10 mL). La mezcla fue extraída con EtOAc (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (15 mL), secadas ($MgSO_4$), filtradas y concentradas a presión reducida para producir el producto sin purificar. Este material fue purificado mediante cromatografía de columna (MeOH al 4%/CH_2Cl_2) para dar lugar a metoxi-metil amida de ácido 1-pirimidin-2-il-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-carboxílico (48 mg, 58%) en forma de cristales blancos: RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,35 (d, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 6,53 (t, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 6,43 (m, 1 H), 4,35 (m, 2 H), 3,99 (t, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 3,27 (s, 3 H), 2,55 (m, 2 H).

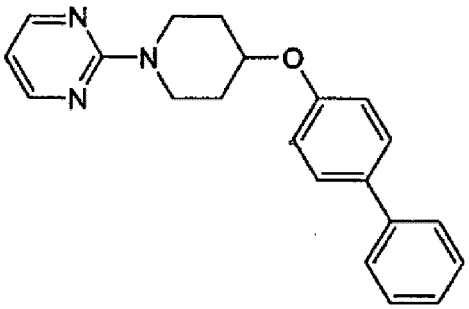
A una disolución de metoxi-metil amida de ácido 1-pirimidin-2-il-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-carboxílico (48 mg, 0,196 mmol) en THF (1 mL), se añadió bromuro de 1-bifenil-4-il magnesio (0,5 M en THF) a 0ºC. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora y se detuvo mediante la adición de agua (5 mL) y EtOAc (20 mL). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 8 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto sin purificar. Este material se purificó mediante cromatografía de columna (MeOH al 4%/CH_2Cl_2) para producir el compuesto del título (20 mg, 30%) en forma de sólido blancuzco: RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,38 (d, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 7,82-7,42 (m, 9 H), 6,70 (m, 1 H), 6,58 (t, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 4,51 (m, 2 H), 4,13 (t, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 2,72 (m, 2 H); MS calculado para $C_{22}H_{20}N_3O$ $[M+H]^+$: 342; Observado: 342.

6.9 Preparación de Bifenil-4-il-(1-pirimidin-2-il-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-metanol



A una disolución de bifenil-4-il-(1-pirimidin-2-il-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-metanona (12,2 mg, 0,0355 mmol) en metanol (0,5 mL), se añadió $CeCl_3$ heptahidratado (13,2 mg, 0,0355 mmol) y borohidruro sódico (1,5 mg, 0,0355 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora y se diluyó con EtOAc (10 mL). La mezcla se lavó con agua (5 mL), salmuera (5 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida para genera el producto sin purificar. Este material se purificó mediante cromatografía de columna (MeOH al 6%/CH_2Cl_2) para dar lugar al compuesto del título (12 mg, 98%) en forma de gel blanco: RMN de ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,36 (d, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 7,62-7,37 (m, 9 H), 6,46 (t, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 6,02 (m, 1 H), 5,24 (m, 1 H), 4,31 (m, 2 H), 3,96 (m, 1 H), 3,83 (m, 1 H), 2,14 (m, 2 H); MS calculado para $C_{22}H_{22}N_3O$ $[M+H]^+$: 344; Observado: 344.

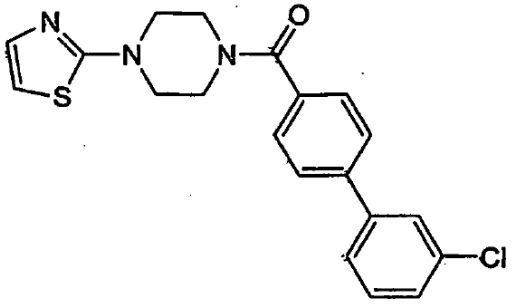
6.10 Preparación de 2-[4-(bifenil-4-iloxi)-piperidin-1-il]-pirimidina



A una disolución de 1-pirimidin-2-il-piperidin-4-ona (50 mg, 0,282 mmol) en metanol (0,8 mL) se le añadió borohidruro sódico (12,0 mg, 0,282 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 10 minutos, la mezcla fue tratada con EtOAc (10 mL) y agua (3 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida para generar el producto sin purificar. Este material fue purificado mediante cromatografía de columna (EtOAc al 20%/hexanos) para dar lugar al correspondiente alcohol (51 mg, 100%) en forma de un sólido blanco.

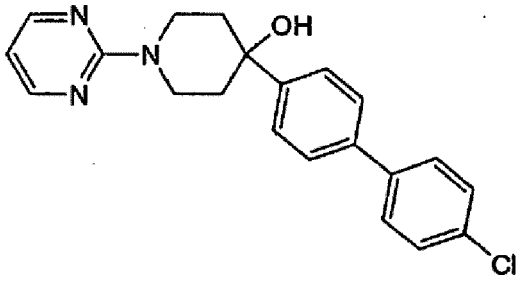
A una mezcla del anterior alcohol (50 mg, 0,279 mmol), PPh_3 (109,6 mg, 0,418 mmol) y bifenil-4-ol (57,0 mg, 0,335 mmol) en THF (3 mL) se le añadió DEAD (40% en tolueno, 0,152 mL, 0,335 mmol) a 0ºC. Tras agitar durante una noche, la mezcla fue tratada con EtOAc (15 mL) y agua (5 mL). La fase acuosa fue extraída con EtOAc (2 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (5 mL), secadas ($MgSO_4$), filtradas y concentradas a presión reducida para generar el producto sin purificar. Este material fue purificado mediante cromatografía de columna (EtOAc al 15%/hexanos) para dar lugar al compuesto del título (81 mg, 88%) en forma de cristales blancos: RMN de ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,38 (d, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 7,59-7,04 (m, 9 H), 6,61 (t, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 4,62 (m, 1 H), 4,21 (m, 2 H), 3,68 (m, 2 H), 2,14 (m, 2 H), 1,83 (m, 2 H); MS calculado para $C_{21}H_{22}N_3O$ $[M+H]^+$: 332; Observado: 332.

6.11 Preparación de (3'-cloro-bifenil-4-il)-(4-tiazol-2-il-piperacin-1-il)-metanona



A una disolución de 1-(tiazol-2-il)-piperacina (aprox. 0,915 mmol, preparada a partir de 150 mg de 2-bromotiazol según los métodos descritos en Astles et al., *J. Med. Chem.*, 39: 1423-1432 (1996)), ácido 3'-cloro-bifenil-4-carboxílico (212,9 mg, 0,915 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL), se le añade EDC (209,7 mg, 1,098 mmol) y HOBt (148,2 mg, 1,098 mmol). Tras agitar durante una noche, la mezcla fue tratada con EtOAc (50 mL) y agua (15 mL). La fase orgánica fue lavada con salmuera (5 mL), secada ($MgSO_4$), filtrada y concentrada a presión reducida para generar el producto sin purificar. Este material fue purificado mediante cromatografía en columna (acetona al 20%/hexanos) para producir el compuesto del título (225 mg, 64% para dos etapas) en forma de un sólido blanco: RMN de ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,64-7,23 (m, 9 H), 6,65 (t, J = 3,6 Hz, 1 H), 4,92 (m, br, 2 H), 3,57 (m, br, 6 H), 3,68 (m, 2 H), 2,14 (m, 2 H), 1,83 (m, 2 H); MS calculado para $C_{20}H_{19}ClN_3OS$ $[M+H]^+$: 384; Observado: 384.

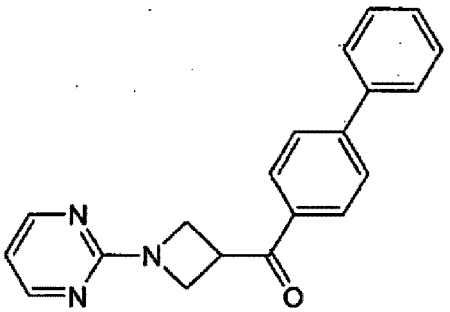
6.12 Preparación de 4-(4'-cloro-bifenil-4-il)-1-pirimidin-2-il-piperidin-4-ol



A una disolución de 1,4-dibromobenceno (213,3 mg, 0,904 mmol) en THF (4 mL), se le añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 0,362 mL, 0,904 mmol) a -78ºC. Tras agitar durante 30 minutos a dicha temperatura, se añadió una disolución de 1-pirimidin-2-il-piperidin-4-ona (80 mg, 0,452 mmol) en THF (3 mL). Se dejó que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se detuvo mediante la adición de agua (10 mL) y EtOAc (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida para generar el producto sin purificar. Este material se purificó mediante cromatografía de columna (EtOAc al 40%/hexanos) para dar lugar a 4-(4-bromo-fenil)-1-pirimidin-2-il-piperidin-4-ol en forma de aceite incoloro (140 mg, 93%): RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,33 (d, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 7,47 (d, *J* = 12,0 Hz, 2 H), 7,41 (d, *J* = 12,0 Hz, 2 H), 6,49 (t, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 4,72 (m, 2 H), 3,40 (m, 2 H), 2,05 (m, 2 H), 1,78 (m, 2 H); MS calculado para $C_{15}H_{17}BrN_3O$ $[M+H]^+$: 335; Encontrado: 335.

Siguiendo los procedimientos generales para las reacciones de Suzuki, se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 61% en forma de un vidrio incoloro: RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,35 (d, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 7,59-7,37 (m, 8 H), 6,50 (t, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 4,73 (m, 2 H), 3,46 (t, *J* = 12,4 Hz, 2 H), 2,15 (m, 2 H), 1,88 (m, 2 H); MS calculado para $C_{21}H_{21}ClN_3O$ $[M+H]^+$: 366; Observado: 366.

6.13 Preparación de bifenil-4-il-(1-pirimidin-2-il-azetidin-3-il)-metanona



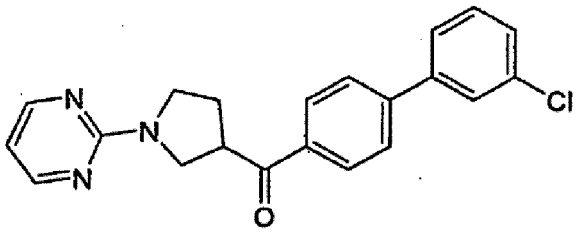
A una disolución agitada de hidrocloruro de éster metílico de ácido 3-azetidina carboxílico (150 mg, 0,99 mmol) y 2-cloropirimidina (113,4 mg, 0,99 mmol) en metanol, se le añadió TEA (200 mg, 1,98 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50ºC durante 5 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (15 mL), salmuera (5 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida para generar el producto sin purificar. Este material se purificó mediante cromatografía de columna (EtOAc al 40%/hexanos) para dar lugar a éster metílico de ácido 1-pirimidin-2-il-azetidin-3-carboxílico en forma de un sólido amarillo claro (137,3 mg, 72%): RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz), δ 8,37 (d, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 6,58 (t, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 4,30 (m, 4 H), 3,77 (s, 3 H), 3,56 (m, 1 H).

A una suspensión del anterior éster (137,3 mg, 0,711 mmol) e hidrocloruro de *N*-metil-*O*-metil hidroxilamina (127,6 mg, 1,103 mmol) en THF (5 mL), se le añadió cloruro de *iso*-propil magnesio (2,0 M en THF, 1,067 mL, 2,133 mmol) a -20ºC durante 15 minutos. La mezcla se agitó a -10ºC durante otros 30 minutos antes de ser detenida mediante la adición de cloruro amónico saturado (10 mL). La mezcla fue extraída con EtOAc (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (10 mL), secadas ($MgSO_4$), filtradas y concentradas a presión reducida para generar el producto sin purificar. Este material se purificó mediante cromatografía de columna (MeOH al 4%/CH_2Cl_2) para dar lugar a metoxi-metil-amida de ácido 1-pirimidin-2-il-azetidina-3-carboxílico (385,9 mg, 98%) en forma de un sólido blanco: RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,32 (d, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 6,55 (t, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 4,34 (m, 4 H), 3,88 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 3,23 (s, 3 H).

A una disolución de la anterior amida (50 mg, 0,225 mmol) en THF (1 mL), se añadió cloruro de 4-bifenil magnesio (0,5 M en THF, 0,9 mL, 0,45 mmol) a -78ºC. La mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó

durante 2 horas antes de ser detenida mediante la adición de agua (10 mL) y EtOAc (30 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (5 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida para generar el producto sin purificar. Este material se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH al 3%/CH2Cl2) para producir el compuesto del título (21 mg, 30%) en forma de cristales blancos: RMN de ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz), δ 8,33 (d, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 7,98-7,43 (m, 9 H), 6,58 (t, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 4,45 (m, 4 H), 4,38 (m, 1 H); MS calculado para $C_{20}H_{18}N_3O$ $[M+H]^+$: 316; Observado: 316.

6.14 Preparación de (3'-cloro-bifenil-4-il)-(1-pirimidin-2-il-pirrolidin-3-il)-metanona



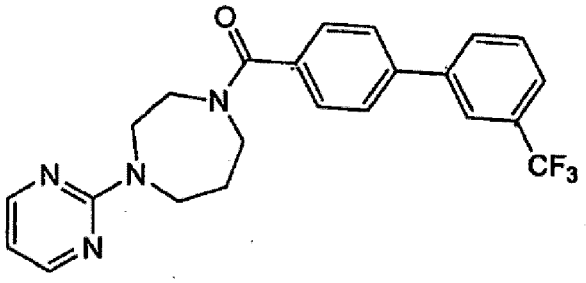
A una disolución de *N*-Boc-*β*-prolina (400 mg, 1,858 mmol), EDC (425,9 mg, 2,23 mmol) y HOBt (326,1 mg, 2,415 mmol) en cloruro de metileno (8 mL), se le añadió hidrocloruro de *N*-metil-*O*-metil hidroxilamina (217,5 mg, 2,23 mmol) y TEA (281,5 mg, 2,787 mmol) a 0ºC. Tras agitar durante una noche, la mezcla fue tratada con EtOAc (80 mL) y agua (15 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (15 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida para generar el producto sin purificar.

A una disolución del anterior éster sin purificar en cloruro de metileno (4 mL), se añadió gota a gota TFA (4 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 40 minutos y se concentró a presión reducida para generar el producto sin purificar en forma de sal de TFA. A una mezcla del anterior producto y 2-cloropirimidina (212,8 mg, 1,858 mmol) en dioxano (7 mL) se añadió TEA (563 mg, 5,574 mmol). La mezcla se calentó a 80ºC durante 4 horas, y se concentró a presión reducida. El residuo fue tratado con agua (20 mL) y EtOAc (60 mL). Después de la separación de las capas, la fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (20 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (10 mL), secadas ($MgSO_4$), filtradas y concentradas a presión reducida para generar el producto sin purificar. Este material se purificó mediante cromatografía en columna (acetona al 40%/hexanos) para generar metoxi-metil-amida de ácido 1-pirimidin-2-il-pirrolidina-3-carboxílico (203,8 mg, 47% para las tres etapas) en forma de un sólido blanquecino: RMN de ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,34 (d, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 6,50 (t, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 3,94 (m, 1 H), 3,82 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,70 (m, 1 H), 3,65 (m, 1 H), 3,63 (m, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 2,33 (m, 3 H), 2,23 (m, 1 H).

A una disolución de 1,4-dibromobenceno (407,5 mg, 1,727 mmol) en THF (6 mL) se añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 0,691 mL, 1,727 mmol) a -78ºC. La mezcla se agitó a dicha temperatura durante 30 minutos antes de la adición de una disolución de la anterior amida (203,8 mg, 0,8636 mmol) en THF (4 mL). Tras agitar a -78ºC durante 30 minutos, la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió EtOAc (40 mL) y agua (15 mL) a la reacción, seguido de la separación de las capas. La fase acuosa fue extraída con EtOAc (15 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (10 mL), secadas ($MgSO_4$), filtradas y concentradas a presión reducida para generar el producto sin purificar. Este material se purificó mediante cromatografía de columna (acetona al 40%/hexanos) para generar (4-bromo-fenil)-(1-pirimidin-2-il-pirrolidin-3-il)-metanona (182,2 mg, 64%) en forma de un sólido blanquecino: RMN de ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,32 (d, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 7,87 (d, *J* = 12,0 Hz, 2 H), 7,63 (d, *J* = 12,0 Hz, 2 H), 6,51 (t, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 4,07 (m, 1 H), 3,98 (m, 1 H), 3,86 (m, 1 H), 3,74 (m, 2 H), 2,38 (m, 2 H).

Siguiendo los procedimientos generales de las reacciones de Suzuki, se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 63% en forma de un sólido amarillo pálido: RMN de ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,38 (d, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 8,11-7,42 (m, 8 H), 6,53 (t, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 4,19 (m, 1 H), 4,04 (m, 1 H), 3,84 (m, 1 H), 3,77 (m, 2 H), 2,42 (m, 1 H), 2,38 (m, 1 H); MS calculada para $C_{21}H_{19}ClN_3O$ $[M+H]^+$: 364; Observado: 364.

6.15 Preparación de (4-pirimidin-2-il-homopiperacin-1-il)-[4-(3-trifluorometilfenil-fenil]-metanona

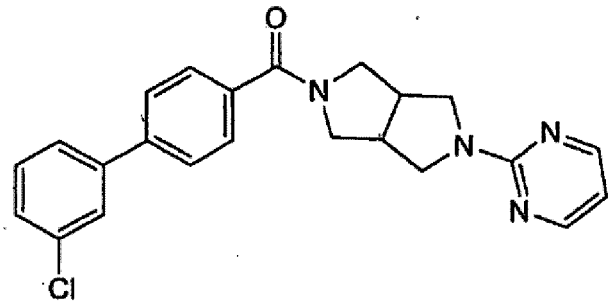


El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2-pirimidil)-homopiperacina como se describe a continuación.

1-(2-Pirimidil)-homopiperacina: A una disolución de homopiperacina (3,5 g, 35 mmol) en etanol (100 mL) a 40ºC, se añadió por partes 2-cloropirimidina (2,0 g, 17,5 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora y a continuación se concentró a vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (75 mL) y se lavó con una disolución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. Las capas fueron separadas y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash y se recolectó un semisólido (1,0 g) y se usó tal cual.

(4-Pirimidin-2-il-homopiperacin-1-il)-[4-(3-trifluorometilfenilfenil]-metanona: A una disolución de ácido 3'-trifluorometil-bifenil-4-carboxílico (0,38 g, 1,41 mmol) y 1-(2-pirimidil)-homopiperacina (0,25 g, 1,41 mmol) en cloruro de metileno (20 mL) se añadió EDCI (0,27 g, 1,41 mmol) y HOAt (0,19 g, 1,41 mmol) y trietilamina (0,20 mL, 1,41 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas y a continuación se lavó con salmuera. Las capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía flash y se recolectó un aceite transparente. El aceite se disolvió en una cantidad mínima de *t*-butilmetiléter y los cristales formados fueron recolectados (0,20 g). Los datos espectrales fueron consistentes con la estructura. MS (M+1) = 427. HPLC (> 95 %). RMN de ^{1}H ($CDCl_3$) δ 8,35 (m, 2H), 7,55 (m, 8H), 6,58 (t, 1H), 3,87 (bm, 8H), 1,92 (m, 2H).

6.16 Preparación de (3'-cloro-bifenil-4-il)-(5-pirimidin-2-il-hexahidro-pirrolo [3,4-c] pirrol-2-il)-metanona



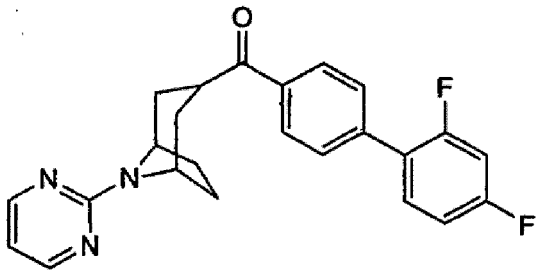
El compuesto del título se preparó a partir de éster *terc*-butílico de ácido 5-pirimidin-2-il-hexahidro-pirrolo [3,4-c] pirrol-2-carboxílico como se describe a continuación.

Éster *terc*-butílico de ácido 5-pirimidin-2-il-hexahidro-pirrolo [3,4-c] pirrol-2-carboxílico: se mantuvo a reflujo durante 4 horas una disolución de éster *terc*-butílico de ácido hexahidro-pirrolo [3,4-c] pirrol-2-carboxílico (1,0 g, 4,7 mmol), 2-cloropirimidina (0,54 g, 4,7 mmol), trietilamina (2 mL, 14 mmol) y alcohol etílico (25 mL). A continuación la disolución fue enfriada hasta temperatura ambiente y concentrada para dar lugar a un residuo sólido que se disolvió en diclorometano (CH_2Cl_2), que se lavó secuencialmente con bicarbonato sódico ac. saturado y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para generar 0,82 g (60%) del producto en forma de sólido naranja: RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,34 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 6,53 (t, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 3,86-3,79 (m, 2H), 3,72-3,62 (m, 2H), 3,57-3,50 (m, 2H), 3,41-3,33 (m, 1H), 3,33-3,26 (m, 1H), 3,05-2,96 (m, 2H), 1,47 (s, 9H); LRMS *m/z* 291 $(M + H)^+$.

(3'-cloro-bifenil-4-il)-(5-pirimidin-2-il-hexahidro-pirrolo [3,4-c] pirrol-2-il)-metanona: Una disolución de éster *terc*-butílico de ácido 5-pirimidin-2-il-hexahidro-pirrolo [3,4-c] pirrol-2-carboxílico (0,70 g, 2,4 mmol) y CH_2Cl_2 (20 mL) fue tratada con ácido trifluoroacético (TFA, 10 mL) y mantenida a temperatura ambiente durante 3 horas. La disolución resultante se concentró, y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (5 mL) y se añadió a una disolución de ácido 3'-cloro-bifenil-4-il-carboxílico (0,62 g, 2,6 mmol), *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluroniohexafluorofosfato (HATU, 1,0 g, 2,6 mmol), diisopropiletilamina (1,5 mL, 8 mmol) y CH_2Cl_2 (20 mL). La disolución resultante se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 horas, se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ ac. saturado y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo sólido se recristalizó en alcohol metílico para dar lugar al producto final en forma de agujas blancas: RMN de ^{1}H (CD_3OD): δ 8,32 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,71 (d, *J* = 8,5

Hz, 2 H), 7,67 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,60-7,50 (m, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,40-7,37 (m, 1H), 6,63 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,96 (dd, *J* = 7,8, 12,8 Hz, 1H), 3,86 (ddd, *J* = 3,0, 7,2, 10,6 Hz, 2H), 3,76 (dd, *J* = 7,5, 11,6 Hz, 1 H), 3,65-3,58 (m, 2H), 3,51 (dd, *J* = 5,1, 11,3 Hz, 1H), 3,43 (dd, *J* = 4,7, 11,7, 1H), 3,21-3,07 (m, 2H). RMN de ^{13}C (100 MHz, CD_3OD): δ 171,8; 161,4; 159,1; 143,5; 142,9; 137,0; 136,0; 131,6; 129,0; 128,2; 128,1; 126,6; 110,9; 54,5; 51,9; 51,7; 51,1; 43,9; 42,0; LRMS *m/z* 405 $(M + H)^+$; Calculado analíticamente para $C_{23}H_{21}ClN_4O$: C, 68,23; H, 5,23; N, 13,84. Observado: C, 68,01; H, 5,23; N, 13,60.

6.17 Preparación de (2',4'-difluoro-bifenil-4-il)-(8-pirimidin-2-il-8-aza-biciclo [3.2.1] oct-3-il)-metanona



El compuesto del título se preparó como se indica a continuación.

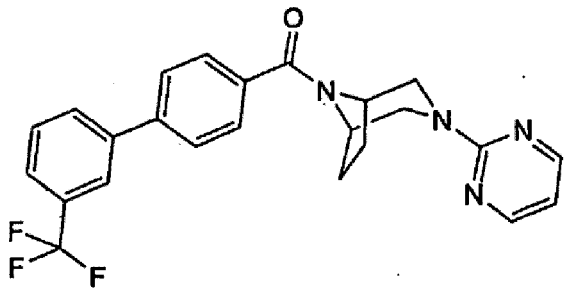
8-Pirimidin-2-il-8-aza-biciclo [3.2.1] octan-3-ona: se mantuvo a reflujo durante un fin de semana una disolución de ácido 8-aza-biciclo [3.2.1] octan-3-ona clorhídrico (5,0 g, 30,9 mmol), 2-cloro-pirimidina (4,95 g, 43,2 mmol), $NaHCO_3$ (7,78 g, 92,7 mmol) e isopropanol (200 mL). La mezcla de reacción resultante se concentró y se purificó mediante ISCO para dar lugar a la 8-pirimidin-2-il-8-aza-biciclo [3.2.1] octan-3-ona (4,0 g, 52,9%) en forma de sólido blanco: MS (M+1) = 204. RMN de ^1H (MeOH) 8,36 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 6,75 (m, 1H), 4,97 (m, 2H), 2,75 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 2,71 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 2,32 (d, *J* = 50 Hz, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,87 (m, 2H).

3-[(4-Bromo-fenil)-metoxi-metilen]-8-pirimidin-2-il-8-aza-biciclo [3.2.1] octano: A una disolución de éster dietílico de ácido [(4-bromo-fenil)-metoxi-metil]-fosfónico (4,58 g, 13,5 mmol) en 1,2-dimetoxi-etano (60 mL), se le añadió NaH (540 mg, 13,5 mmol, 60% en aceite mineral) en una porción. La mezcla se agitó a 50ºC durante 1,5 h antes de ser añadida a 8-pirimidin-2-il-8-aza-biciclo [3.2.1] octan-3-ona (2,0 g, 9,85 mmol) en 1,2-dimetoxi-etano (5 mL). La mezcla se agitó a 50ºC a lo largo de un fin de semana. La mezcla resultante se concentró y se purificó mediante ISCO para dar lugar a 3-[(4-bromo-fenil)-metoxi-metilen]-8-pirimidin-2-il-8-aza-biciclo [3.2.1] octano (600 mg, 30%). El producto sólido blanco se usó tal cual. MS (M+1) = 386.

(4-Bromo-fenil)-(8-pirimidin-2-il-8-aza-biciclo [3.2.1] oct-3-il)-metanona: Se agitó a temperatura ambiente durante una noche una disolución de 3-[(4-bromo-fenil)-metoxi-metilen]-8-pirimidin-2-il-8-aza-biciclo [3.2.1] octano (2,44 g, 6,32 mmol), HCl acuoso (10,5 mL, 6N) y THF (50 mL). A la mezcla se añadió $NaHCO_3$ ac. saturado hasta que se detuvo la aparición de burbujas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. Se usó ISCO para llevar a cabo la purificación y se obtuvo (4-bromo-fenil)-(8-pirimidin-2-il-8-aza-biciclo [3.2.1] oct-3-il)-metanona en forma de sólido blanco (2,16 g, 92%). MS (M+1) = 374. RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ 8,33 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 7,84 (d, *J* = 13 Hz, 2H), 7,62 (d, *J* = 13 Hz, 2H), 6,51 (t, *J* = 12 Hz, 1H), 4,87 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,72 (m, 2H).

(2',4'-Difluoro-bifenil-4-il)-(8-pirimidin-2-il-8-aza-biciclo [3.2.1] oct-3-il)-metanona: Se agitó a 80ºC durante una hora una disolución de (4-bromo-fenil)-(8-pirimidin-2-il-8-aza-biciclo [3.2.1] oct-3-il)-metanona (250 mg, 0,92 mmol), ácido 2,4-di-fluoro-fenilborónico (290 mg, 1,84 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno] dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (67 mg, 0,092 mmol), K_3PO_4 (390 mg, 1,84 mmol), 2-dimetoxi-etano (5 mL) y agua (1,6 mL). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y disolución de NaOH 1N. La capa orgánica se secó con $MgSO_4$ y se concentró. Se usó ISCO para la purificación, y el producto se obtuvo en forma de un sólido blanco (2',4'-difluoro-bifenil-4-il)-(8-pirimidin-2-il-aza-biciclo [3.2.1] oct-3-il)-metanona (69,6 mg, 19%). MS (M+1) = 406. RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ 8,34 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 8,00 (d, *J* = 21 Hz 2H), 7,62 (dd, *J* = 19 Hz, 4 Hz, 2H), 7,45 (m, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,52 (t, *J* = 12 Hz, 1H), 4,90 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,78 (m, 2H).

6.18 Preparación de (3-(pirimidin-2-il)-3,8-diazabiciclo [3.2.1] octan-8-il) (3'-(trifluorometil)-bifenil-4-il) metanona



El compuesto del título se preparó como se indica a continuación.

Éster *terc*-butílico de ácido 3-pirimidin-2-il-3,8-diaza-biciclo [3.2.1] octano-8-carboxílico: se calentó a 180ºC durante 10 minutos una disolución de éster *terc*-butílico de ácido 3,8-diaza-biciclo [3.2.1] octano-8-carboxílico (50 mg, 0,24 mmol), 2-cloropirimidina (27 mg, 0,24 mmol), trietilamina (0,1 mL, 0,72 mmol) y THF (2,5 mL). La disolución se concentró para dar lugar a un residuo sólido que se disolvió en diclorometano, que se lavó secuencialmente con bicarbonato sódico ac. saturado y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para obtener 50 mg (71 %) del producto en forma de un sólido marrón: RMN de ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,30 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 6,52 (t, *J* = 12,0 Hz, 1 H), 4,38-4,29 (m, 4H), 3,13 (sb, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,69 (q, *J* = 18,0 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H); MS (M+1) = 291.

(3'-*terc*-Butil-bifenil-4-il)-(3-pirimidin-2-il-3,8-diaza-biciclo [3.2.1] oct-8-il)-metanona: Se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas una disolución de éster *terc*-butílico de ácido 3-pirimidin-2-il-3,8-diaza-biciclo [3.2.1] octano-8-carboxílico (64 mg, 0,22 mmol) en HCl/dioxano. La disolución resultante se concentró y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (5 mL) y se añadió a una disolución de ácido 3'-trifluorometil-bifenil-4-carboxílico (117 mg, 0,44 mmol), EDC (85 mg, 0,44 mmol), HOBt (60 mg, 0,44 mmol) y TEA (0,1 mL, 0,71 mmol). Tras agitar durante una noche, la mezcla fue tratada con EtOAc (50 mL) y agua (15 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (5 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto sin purificar. Este material se purificó mediante cromatografía de columna (EtOAc al 30%/hexanos) para dar lugar al compuesto del título (14,2 mg, 32%) en forma de un sólido blanco: RMN de ^{1}H (DMSO): δ 8,35 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 7,79-7,76 (m, 3H), 7,68 (dt, *J* = 20, 3 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 21 Hz, 2H), 7,52-7,43 (m, 2H), 6,62 (t, *J* = 12 Hz, 1H), 4,77 (bs, 1H), 4,41 (d, *J* = 64 Hz, 2H), 4,17 (bs, 1H), 3,14 (bs, 2H), 2,48 (qt, *J* = 5 Hz, 1 H), 1,86 (t, *J* = 9 Hz, 2H), 1,60 (d, = 24 Hz, 1H); MS (M+1) = 439.

6.19 Ensayo de transportador de prolina humano

La capacidad de los compuestos para inhibir el transportador de prolina fue determinada como se indica a continuación. Se clonó un ADNc de SLC6A7 humano en vector pcDNA3.1 y se transfectó en células COS-1. Se seleccionó para el ensayo un clon celular que expresa de manera estable transportador de prolina.

Las células transfectadas fueron sembradas a una concentración de 15.000 células por pocillo en una placa de 384 pocillos y se cultivaron durante una noche. A continuación las células fueron lavadas con tampón Krebs-Ringer's-HEPES-Tris (KRHT), pH 7,4, que contiene NaCl 120 mM, KCl 4,7 mM, $CaCl_2$ 2,2 mM, $MgSO_4$ 1,2 mM, KH_2PO_4 1,2 mM, HEPES 10 mM y Tris 5 mM. A continuación las células fueron incubadas con 50 µL de tampón KRHT que contenía ^{3}H-Prolina 45 nM durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se finalizó la captación de prolina radiomarcada eliminando la prolina radiomarcada y lavando las células rápidamente tres veces con 100 µL de tampón KRHT enfriado en hielo. Se añadió fluido de centelleo (50 µL) por pocillo, y se determinó la cantidad de prolina tritiada presente usando un contador de centelleo Packard Topcount.

Se determinó la captación no específica midiendo la captación de ^{3}H-prolina en presencia de prolina 2 mM fría.

La IC_{50} de un compuesto se determinó midiendo la inhibición de cuatro muestras separadas a diez concentraciones, comenzando típicamente con 10 µM seguido de nueve diluciones a una tercera parte (es decir, 10, 3,3, 1,1, 0,37, 0,12, 0,041, 0,014, 0,0046, 0,0015 y 0 µM). Los porcentajes de inhibición se calcularon respecto del control. Se determinó la IC_{50} de un compuesto usando diez puntos de datos, cada uno de los cuales era un promedio de las cuatro medidas correspondientes.

6.20 Ensayo de transportador de prolina murino

Se diseccionó tejido de cerebro anterior procedente de un ratón natural y se homogeneizó en 7 mL de tampón de homogeneización enfriado en hielo: sacarosa 0,32 M, $NaHCO_3$ 1 mM, cóctel inhibidor de proteasa (Roche).

Los homogenatos cerebrales fueron centrifugados a 1000 x g durante 10 minutos para eliminar núcleos. Se recolectó el sobrenadante y se re-centrifugó a 20000 x g durante 20 minutos para formar una partícula de sinaptosomas sin purificar. Los sinaptosomas fueron resuspendidos en tampón de ensayo enfriado en hielo: NaCl 122 mM, KCl 3.1 mM, HEPES 25 mM, KH_2PO_4 0,4 mM, $MgSO_4$ 1,2 mM, $CaCl_2$ 1,3 mM, dextrosa 10 mM a pH 7,4.

Los sinaptosomas resuspendidos fueron centrifugados de nuevo a 20000 x g durante 20 minutos, y los sinaptosomas peletizados fueron resuspendidos en tampón de ensayo. Se midió la concentración de proteína mediante el kit de ensayo de proteína DC (BioRad).

El ensayo de transporte de prolina se llevó a cabo en una mezcla de reacción de 100 µL que consistía en 10 µg de sinaptosomas, 1 µCi/0,24 µM de [H3]-prolina en tampón de ensayo para un tiempo de entre 0 y 20 minutos a temperatura ambiente. La reacción fue finalizada mediante una rápida filtración a través de una placa filtrante GF/B (Millipore) seguido de tres lavados rápidos en 200 µL de tampón de ensayo enfriado en hielo. Se añadieron cincuenta microlitros de Microscint-20 a cada reacción y se incubó durante 2 horas. Se determinó el transporte de [H3]-prolina mediante conteo de radiactividad.

Para determinar la inhibición de transporte de prolina generada por los compuestos, los compuestos fueron incubados con la mezcla de reacción a concentración que oscilan entre 0 y 10 µM (11 puntos, comenzando a 10 µM; diluciones a una tercera parte; 4 réplicas promediadas para proporcionar un punto). La actividad de línea base, o actividad no específica, se midió en presencia de GGFL 0,3 mM (Enkephalin, Sigma) en la reacción. La actividad no específica también se midió en sinaptosomas de ratones bloqueados de SLC6A7. Se observó que las actividades no específicas medidas por ambos métodos eran idénticas.

6.21 Ensayo de transportador de dopamina humano

La capacidad de los compuestos para inhibir el transportador de dopamina se determinó como se indica a continuación. Se clonó un ADNc DAT humano (NM_001044) en un vector pcDNA3.1 y se transfectó en células COS-1. Para continuar con la experimentación se usaron las líneas celulares resultantes que expresaban de forma estable el transportador de dopamina.

Las células transfectadas fueron sembradas a una concentración de 15.000 células por pocillo en una placa de 384 pocillos y se cultivaron durante una noche. A continuación las células fueron lavadas con tampón Krebs-Ringer's-HEPES-Tris (KRHT), pH 7,4, que contiene NaCl 125 mM, KCl 4,8 mM, $CaCl_2$ 1,2 mM, $MgSO_4$ 1,2 mM, D-glucosa 10 mM, HEPES 25 mM, ascorbato sódico 1 mM y KH_2PO_4 1,2 mM. A continuación las células fueron incubadas con 50 µL de tampón KRHT que contenía ^{3}H-Dopamina 1 µM durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se finalizó la captación de dopamina radiomarcada eliminando la dopamina radiomarcada y lavando las células rápidamente tres veces con 100 µL de tampón KRHT enfriado en hielo. Se añadió fluido de centelleo (50 µL) por pocillo, y se determinó la cantidad de dopamina tritiada presente usando un contador de centelleo Packard Topcount.

Se determinó la captación no específica midiendo la captación de ^{3}H-dopamina en presencia de benzotropina 250 µM. La IC_{50} de un compuesto se determinó midiendo la inhibición de cuatro muestras separadas a diez concentraciones, comenzando típicamente con 10 µM seguido de nueve diluciones a una tercera parte (es decir, 10, 3,3, 1,1, 0,37, 0,12, 0,041, 0,014, 0,0046, 0,0015 y 0 µM). Los porcentajes de inhibición se calcularon respecto del control, y se usó el promedio de cuatro réplicas para el cálculo de la IC_{50}.

6.22 Ensayo de transportador de glicina humano

La capacidad de los compuestos para inhibir el transportador de glicina se determinó como se indica a continuación. Se clonó un ADNc de transportador de glicina humano (NM_006934) en un vector pcDNA3.1 y se transfectó en células COS-1. Para continuar con la experimentación se usaron las líneas celulares resultantes que expresaban de forma estable el transportador de glicina.

Las células transfectadas fueron sembradas a una concentración de 15.000 células por pocillo en una placa de 384 pocillos y se cultivaron durante una noche. A continuación las células fueron lavadas con tampón Krebs-Ringer's-HEPES-Tris (KRHT), pH 7,4, que contiene NaCl 120 mM, KCl 4,7 mM, $CaCl_2$ 2,2 mM, $MgSO_4$ 1,2 mM, KH_2PO_4 1,2 mM, HEPES 10 mM y Tris 5 mM. A continuación las células fueron incubadas con 50 µL de tampón KRHT que contenía ^{3}H-glicina 166 nM durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se finalizó la captación de glicina radiomarcada eliminando la glicina radiomarcada y lavando las células rápidamente tres veces con 100 µL de tampón KRHT enfriado en hielo. Se añadió fluido de centelleo (50 µL) por pocillo, y se determinó la cantidad de glicina tritiada presente usando un contador de centelleo Packard Topcount.

Se determinó la captación no específica midiendo la captación de ^{3}H-glicina en presencia de glicina 2 mM fría. La IC_{50} de un compuesto se determinó midiendo la inhibición de cuatro muestras separadas a diez concentraciones, comenzando típicamente con 10 µM seguido de nueve diluciones a una tercera parte (es decir, 10, 3,3, 1,1, 0,37, 0,12, 0,041, 0,014, 0,0046, 0,0015 y 0 µM). Los porcentajes de inhibición se calcularon respecto del control, y se usó el promedio de cuatro réplicas para el cálculo de la IC_{50}.

6.23 Cálculo de los valores de IC_{50}

La IC_{50} de un compuesto con respecto a una diana dada se determina ajustando los datos relevantes, usando el algoritmo de Levenburg Marquardt, a la ecuación:

$$y = A + ((B-A)/(1+((C/x)^D)))$$

donde A es el valor de y mínimo; B es el valor de y máximo; C es la IC_{50}; y D es la pendiente. El cálculo de la IC_{50} se lleva a cabo usando el software XLFit4 (ID Business Solutions Inc., Bridgewater, NJ 08807) para Microsoft Excel (la ecuación anterior es el modelo 205 de dicho software).

6.24 Efectos farmacológicos

Se administró compuesto que tiene una $PTIC_{50}$ inferior a 100 nM a ratones albinos C57B/6 macho sometidos a un programa de condicionamiento al miedo contextual usando un protocolo de condicionamiento de rastro. El compuesto fue administrado a dosis que oscilan entre 50 y 200 mg/kg, y se observó que recapitula fenotipos observados en ratones KO de SLC6A7 de una forma dependiente de la dosis.

En el protocolo, el compuesto se administró p.o., dos horas antes del entrenamiento (Día 1) y de nuevo dos horas antes del ensayo del día siguiente (Día 2). Generalmente se evaluaron 10-14 ratones/grupo en cada estudio. Se eligió el intervalo de pretratamiento de dos horas en base a los resultados PK para alcanzar niveles máximos en plasma y tejido cerebral.

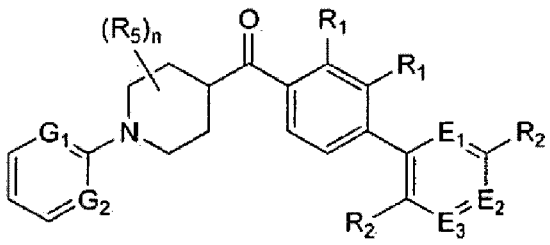
En los experimentos de condicionamiento de rastro, no se observó ningún efecto significativo en los ratones con dosis de 50 mg/kg, p.o., aunque se evidenció una mejora numérica. Pero a dosis de 100 y 200 mg/kg, p.o., se observaron incrementos significativos tanto durante el entrenamiento (Día 1) como en el ensayo (Día 2). Tal como se muestra en la Figura 2, el compuesto mejoró el rendimiento durante el entrenamiento y durante el ensayo de memoria, lo que indica que sus efectos no cambian con una administración repetida. Y tal como se muestra en la Figura 3, cuando se administra antes del ensayo de recuerdo, pero no antes del entrenamiento, el compuesto mejoró la respuesta condicionada.

Con el fin de dilucidar si el efecto del compuesto cambia tras dosis repetidas, se administró durante tres días b.i.d. antes del día de entrenamiento, así como b.i.d. en el día de entrenamiento y antes del ensayo. Como en los estudios agudos, el compuesto se administró dos horas antes de la sesión de entrenamiento y dos horas antes de la sesión de ensayo. En base a los estudios PK separados, era de esperar que este régimen de administración proporcionar niveles en sangre del compuesto a lo largo de todo el estudio. Se observaron resultados similares a los mostrados en las Figuras 2 y 3, lo que sugiere que el compuesto puede mejorar tanto el aprendizaje como la memoria/recuerdo.

El compuesto no aumentó la parada por sí mismo en ratones inexpertos, según se determinó en un campo abierto en el aparato de entrenamiento de condicionamiento, ni en ratones que habían recibido un entrenamiento de condicionamiento específico y después habían sido llevados a un nuevo campo abierto. Por lo tanto, sus efectos parecen ser específicos de la respuesta aprendida, y no debidos a una mejora no específica del comportamiento de parada.

REIVINDICACIONES

1. Un inhibidor de transportador de prolina de la fórmula



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

cada uno de E_1, E_2 y E_3 es de forma independiente N ó CR_2;

cada uno de G_1 y G_2 es de forma independiente N ó CR_3;

cada R_1 es de forma independiente halógeno, hidrógeno o alquilo (C_{1-10}),

cada R_2 es de forma independiente halógeno, ciano, R_{2A}, OR_{2A} ó SO_2R_A;

cada R_{2A} es de forma independiente hidrógeno o alquilo (C_{1-10}) sustituido opcionalmente con uno o más halógenos;

cada R_3 es de forma independiente hidrógeno, ciano o alquilo (C_{1-10}) sustituido opcionalmente con uno o más halógenos;

cada R_5 es de forma independiente halógeno, ciano, R_{5A}, OR_{5A}, $C(O)R_{5A}$, $C(O)OR_{5A}$, $C(O)N(R_{5A}R_{5B})$, $N(R_{5A}R_{5B})$ ó SO_2R_{5A};

cada R_{5A} es de forma independiente hidrógeno o alquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heterociclo, heterociclo-alquilo o alquil-heterociclo, opcionalmente sustituidos;

cada R_{5B} es de forma independiente hidrógeno o alquilo, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heterociclo, heterociclo-alquilo o alquil-heterociclo, opcionalmente sustituidos; y,

n es 0-5.

2. El inhibidor de transportador de prolina de la reivindicación 1, donde G_1 es N.

3. El inhibidor de transportador de prolina de la reivindicación 1, donde G_2 es N.

4. El inhibidor de transportador de prolina de la reivindicación 1, donde G_1 y G_2 son ambos N.

5. El inhibidor de transportador de prolina de la reivindicación 1, donde R_1 es hidrógeno.

6. El inhibidor de transportador de prolina de la reivindicación 1, donde E_1, E_2 y E_3 son todos CR_2.

7. Un inhibidor de transportador de prolina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el inhibidor de transportador de prolina es (3'-clorobifenil-4-il)(1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il)metanona.

8. Una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de transportador de prolina de la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

9. Una cápsula o comprimido que comprende la composición farmacéutica de la reivindicación 8.

10. Una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de transportador de prolina de la reivindicación 7 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

11. Una cápsula o comprimido que comprende la composición farmacéutica de la reivindicación 10.

Figura 1

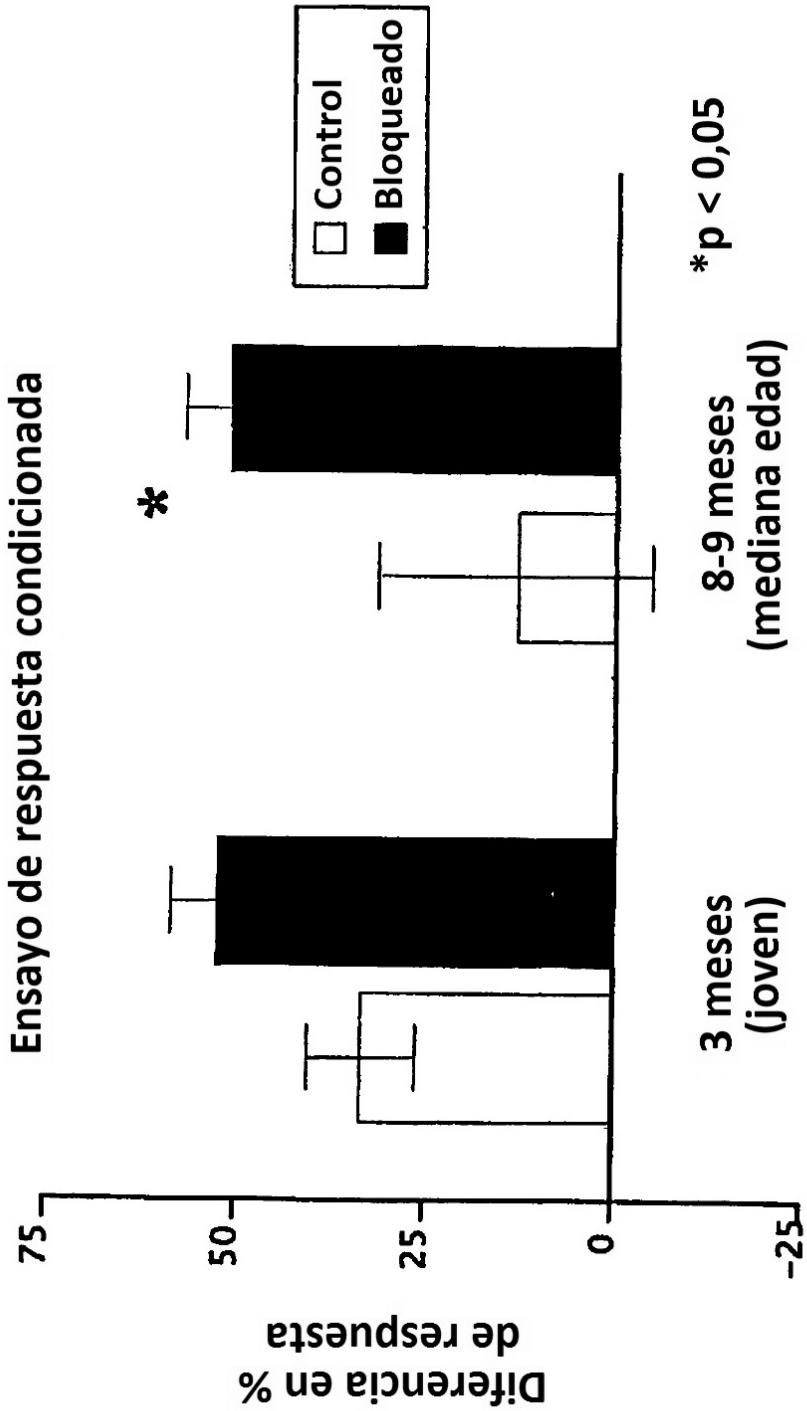

Ensayo de respuesta condicionada
Diferencia en % de respuesta
75
50
25
0
-25
*
Control
Bloqueado
3 meses (joven)
8-9 meses (mediana edad)
*p < 0,05

Figura 2

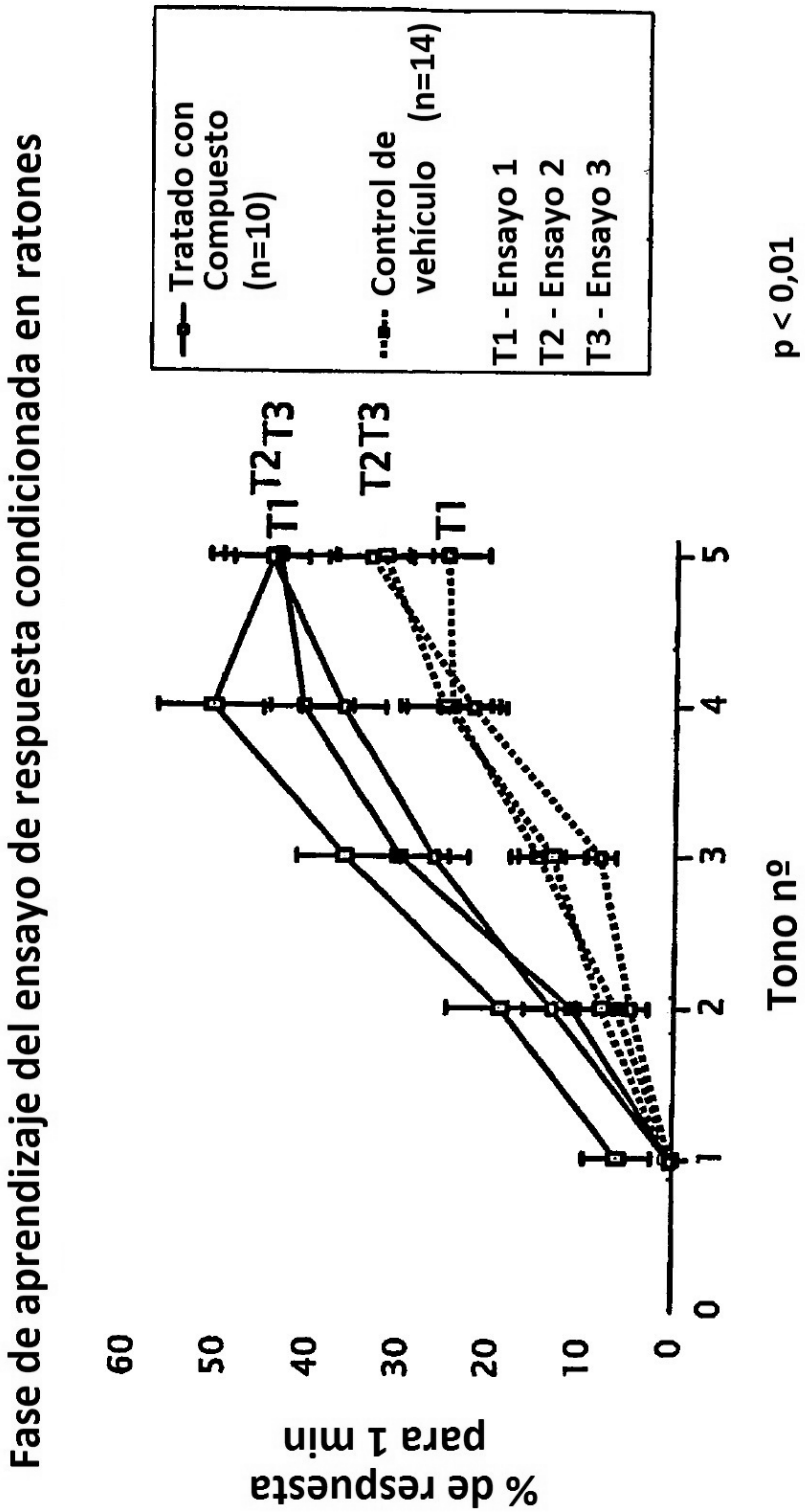
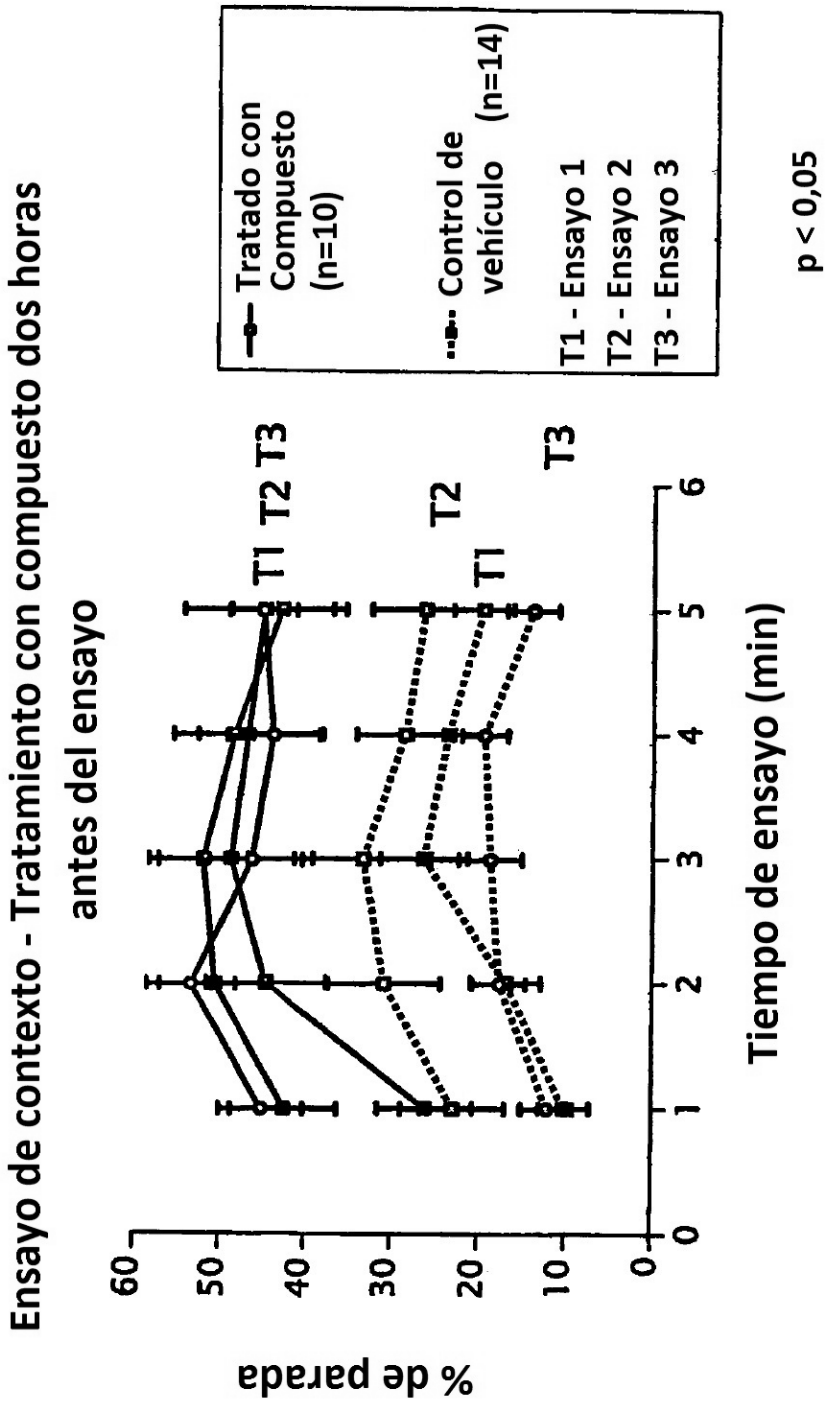

Fase de aprendizaje del ensayo de respuesta condicionada en ratones
% de respuesta para 1 min
60
50
40
30
20
10
0
0
1
2
3
4
5
Tono nº
T1
T2 T3
T2 T3
T1
Tratado con Compuesto (n=10)
Control de vehículo (n=14)
T1 - Ensayo 1
T2 - Ensayo 2
T3 - Ensayo 3
p < 0,01

Figura 3


Ensayo de contexto - Tratamiento con compuesto dos horas antes del ensayo
% de parada
60
50
40
30
20
10
0
0
1
2
3
4
5
6
Tiempo de ensayo (min)
T1
T2
T3
T2
T1
T3
Tratado con Compuesto (n=10)
Control de vehículo (n=14)
T1 - Ensayo 1
T2 - Ensayo 2
T3 - Ensayo 3
p < 0,05