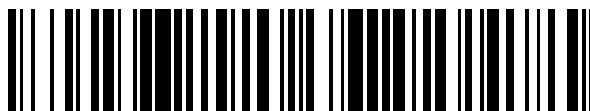


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 456 705**

51 Int. Cl.:

**C07C 235/46** (2006.01)

**C07D 211/46** (2006.01)

**C07D 213/82** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 405/12** (2006.01)

**C07D 409/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2004 E 04811079 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 1697307**

54 Título: **Antagonistas de receptores opioides**

30 Prioridad:

**12.12.2003 US 529061 P**

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

**23.04.2014**

73 Titular/es:

**ELI LILLY & COMPANY (100.0%)  
LILLY CORPORATE CENTER  
INDIANAPOLIS, IN 46285, US**

72 Inventor/es:

**BENESH, DANA RAE y  
BLANCO-PILLADO, MARIA-JESUS**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 456 705 T3**

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

## DESCRIPCION

Antagonistas de receptores opioides

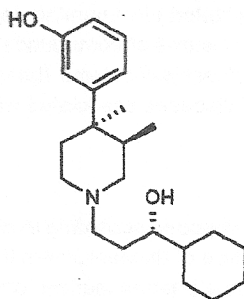
La presente invención pertenece al campo de la química médica. La invención se refiere específicamente a compuestos útiles como antagonistas opioides, procedimientos de tratamiento, procedimientos de uso, y composiciones farmacéuticas de los mismos.

**Antecedentes**

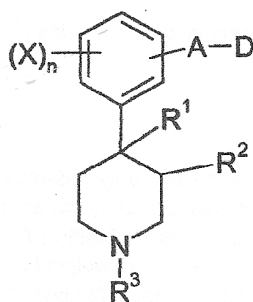
Generalmente, se hace referencia a tres tipos de receptores opioides, los receptores opioides mu, kappa y delta. La evidencia reciente señala las interacciones entre combinaciones dimeras de receptores de los receptores mu, kappa y/o delta (denominados heterodímeros) como contribuyentes igualmente a la actividad opioide. Los receptores opioides y su regulación normal o carencia de la misma, ha sido implicada en estados de enfermedades que incluyen el síndrome de intestino irritable, náuseas, vómito, dermatosis prurítica, depresión, adicción al tabaco y al alcohol, disfunción sexual, apoplejía y trauma en animales. Por ello, no es sorprendente que la capacidad para unirse antagonísticamente los receptores opioides ha mostrado que produce efectos de mejora, prevención y/o tratamiento en animales, incluyendo seres humanos, afligidos con uno o más de estos estados de enfermedad.

Más recientemente, se ha encontrado que ciertos antagonistas de los receptores opioides incrementan el consumo de energía metabólica, y reducen el peso en ratas obesas al tiempo que se mantiene la masa muscular. Estos hallazgos indican que un antagonista opioide eficaz puede ser útil en la prevención, tratamiento y/o mejora del efecto de la obesidad. Considerando el porcentaje de la población que es obesa en las sociedades occidentales y los costes indirectos asociados con el tratamiento de los efectos y síntomas de la obesidad y las enfermedades relacionadas, estos hallazgos no pueden subestimarse.

Aunque se han divulgado muchos antagonistas opioides eficaces, la investigación continúa a fin de encontrar antagonistas alternativos y/o mejorados o más eficaces que tengan un beneficio general para el paciente con pocos o ningún efecto secundario importante. La Patente de EE.UU. No. 4.891.378 divulga antagonistas opioides de fenilpiperidina útiles para el tratamiento de la diabetes y la obesidad. En particular, la Patente de EE.UU. No. 4.891.379 divulga el compuesto LY 255582 representado por la estructura:



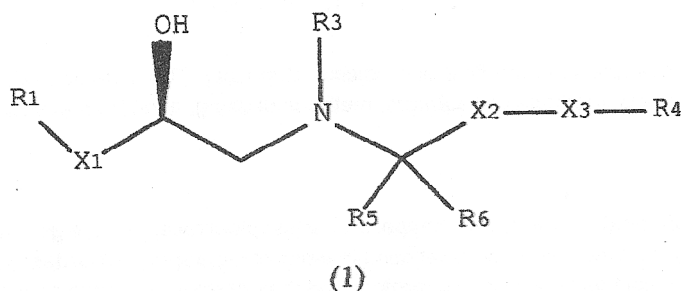
La Patente de EE.UU, No. 4.191.771 divulga también compuestos útiles como antagonistas opioides. Igualmente, se han preparado e informado de análogos bicíclicos de fenil piperidina como antagonistas opioides por Wentland, y otros, en *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, vol. 11, págs. 623-626, (2001); véase igualmente, Wentland, y otros, en *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, vol. 11, págs. 1717-1721, (2001). Finalmente, la Solicitud de Patente Europea Número EP 1 072592A2 presentada el 18 de Mayo de 2000, divulga compuestos de fenilpiperidina de fórmula 1



1

en la que A, D, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X, y n tienen el significado dado en la descripción, los cuales son útiles en la profilaxis y en el tratamiento de enfermedades mediadas por receptores opioides, tal como prurito.

La Patente de EE.UU. No. 6.140.352 y patentes relacionadas, divulgan el compuesto de Fórmula 1



en la que las variables  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$ ,  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  son tal como se describen en la misma, como agonistas del receptor adrenérgico beta útil para el tratamiento de la diabetes y la obesidad.

5 El Documento WO 99/33806 divulga 4-[aril(piperidin-4-il)]aminobenzamidas descritas como de unión al receptor opioide delta.

El Documento EP 1072592 divulga derivados de 4-arilpiperidina descritos como útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por receptores opiáceos.

10 El Documento WP 01/74806 divulga derivados de quinolinil-piperidin-4-ilideno-metil-benzamida descritos como útiles en el tratamiento del dolor.

El Documento WO 02/48122 divulga derivados de benzamidina los cuales se describen como moduladores útiles del receptor opioide delta.

El Documento WO 01/46174 divulga compuestos descritos como nuevos y descritos como útiles en terapia, en particular para el tratamiento del dolor.

15 El Documento WO 2004/026305 divulga diaril éteres útiles como agonistas de receptores opioides.

El Documento WO 2004/080968 divulga derivados de nicotinamida 6-sustituidos como antagonistas de receptores opioides.

20 Independientemente de estas y otras divulgaciones de compuestos útiles como antagonistas de receptores opioides, o útiles para el tratamiento de la obesidad, y/o la diabetes por otros mecanismos, existe aún una necesidad médica no cumplida por un tratamiento o profilaxis seguro, eficaz y/o alternativo de enfermedades asociadas con receptores opioides, particularmente la obesidad.

### **Sumario de la invención**

La presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal, solvato, enantiómero, racemato, diastereómero o mezcla de diastereómeros del mismo aceptable farmacéuticamente.

25 La presente invención proporciona igualmente una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención en asociación con un vehículo, diluyente y/o excipiente.

La presente invención se refiere igualmente a un compuesto de la invención para su uso como un medicamento.

La presente invención proporciona un compuesto de la invención útil para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad.

30 En otra realización, la presente invención proporciona un uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para la supresión del apetito.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de la obesidad.

35 En otra realización aún, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en la supresión del apetito.

### **Descripción detallada de la invención**

Como se usa en la presente invención, el término "obesidad" tiene su significado comúnmente conocido tal como "excesivamente gordo" e incluye la designación clínica de ser obeso tal como se define en y por la literatura médica

- 5 y folletos de apoyo u organizaciones públicas de salud. Por ejemplo, el Dorland's Illustrated Medical Dictionary (29th edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, USA) define la obesidad como "un incremento de peso más allá del límite de las exigencias esqueléticas y físicas, como el resultado de una excesiva acumulación de grasa en el cuerpo". Dado que la decisión de la administración adecuada de un compuesto(s) de la presente invención a un paciente ha de hacerse por un médico cualificado o cuidador cualificado, el paciente ha de ser estimado inherentemente adecuado u obeso por el cuidador que la administre.
- Como se usa en la presente invención, el término "paciente" incluye animales humanos y no humanos, tales como animales de compañía (perros y gatos) y ganado.
- 10 El paciente preferido para el tratamiento, mejora y/o prevención de la obesidad y enfermedades relacionadas son los seres humanos.
- Los términos "tratamiento" y "tratar", tal como se usan en la presente invención, incluyen sus significados generalmente aceptados, es decir, prevención, prohibición, restricción, alivio, mejora, retardo, interrupción, o reversión de la progresión o severidad de un estado patológico, o secuelas del mismo, descritos en la presente invención.
- 15 Los términos "mejora", "prevención", "prevención de", "profilaxis", "profiláctico" y "previene" se usan de manera intercambiable en la presente invención y se refieren a la reducción de la severidad de los síntomas asociados con la obesidad y enfermedades relacionadas en un paciente afligido con los mismos o reducción de la probabilidad de que el receptor de un compuesto de fórmula I incurra o desarrolle cualquiera de las condiciones patológicas, o secuelas de las mismas, descritas en la presente invención.
- 20 Como se usa en la presente invención, el término "cantidad eficaz" es sinónimo con "dosis eficaz" y significa una cantidad de un compuesto de fórmula I que es suficiente en una o más administraciones para la prevención, mejora o tratamiento un estado, o efecto perjudicial del mismo, tal como se describe en la presente invención, o una cantidad de un compuesto de fórmula I que es suficiente para antagonizar los receptores opioides a fin de lograr los resultados deseados dentro del alcance de la invención.
- 25 El término "farmacéuticamente aceptable" se usa en la presente invención como un adjetivo y significa substancialmente no perjudicial para el paciente receptor.
- El término "ingrediente activo" tal como se usa en la presente invención, significa un compuesto de fórmula I o una combinación de compuestos de fórmula I o una combinación de un compuesto de fórmula I y un co-antagonista del receptor opioide o una combinación de un compuesto de fórmula I además de otro agente(s) efectivos anti-obesidad, de pérdida de peso o anti-diabético.
- 30 El término "formulación", tal como en formulación farmacéutica, o "composición farmacéutica", está destinado a abarcar un producto que comprende el ingrediente activo (tal como se ha definido anteriormente), y el ingrediente(s) inerte que constituye el vehículo, u otros componentes del fármaco tal como se administra, así como cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de la combinación, acomplejamiento o agregación de cualquiera de dos o más ingredientes activos, o de la disociación de uno o más de los ingredientes activos. De acuerdo con
- 35 ello, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición eficaz formada mediante la mezcla de un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéutico. Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención abarcan igualmente un compuesto de la fórmula I y un co-antagonista aceptable farmacéuticamente de receptores opioides u otra terapia eficaz útil para el tratamiento y/o la prevención de la obesidad o enfermedades relacionadas.
- 40 El término "enfermedades relacionadas" como se usa en la presente invención, se refiere a dichos síntomas, enfermedades o estados causados por, exacerbados por, inducidos por o adjuntos al estado de ser obeso. Dichas enfermedades, estados y/o síntomas incluyen, pero sin limitarse a ellos, trastornos de la alimentación (bulimia, anorexia nerviosa, etc.), diabetes, complicaciones diabéticas, retinopatía diabética, trastornos sexuales/reproductivos, depresión relacionada con la obesidad, ansiedad relacionada con la obesidad, crisis epiléptica, hipertensión, hemorragia cerebral, fallo cardíaco congestivo, trastornos del sueño, aterosclerosis, apoplejía, trastornos metabólicos y síntomas de los mismos, hiperlipidemia, hipertriglicemia, hiperglucemia, e hiperlipoproteïnemia. Como se usa en la presente invención, los términos depresión relacionada con la obesidad y ansiedad relacionada con la obesidad son estados de de depresión y ansiedad respectivamente, que son sintomáticos de ciertos pacientes obesos y posiblemente inducidos por la consciencia o auto-consciencia del estado de ser obeso y posiblemente emparejado con la
- 50 noción real o percibida de aceptación o rechazo por algún individuo, por individuos o por el público en general. La depresión o ansiedad relacionadas con la obesidad puede de manera general aliviarse o tratarse conjuntamente con el estado fundamental de ser obeso o de sobrepeso y/o prevenirse mediante la administración de un compuesto de fórmula I.
- 55 El término "disolvente adecuado" se refiere a cualquier disolvente, o mezcla de disolventes, inerte a la reacción que se está produciendo, el cual solubiliza suficientemente los reactantes a fin de proporcionar un medio dentro del cual se efectúa la reacción deseada.

El término “disolvente mutuo” significa un disolvente que se usa para disolver suficientemente dos o más componentes de una reacción o mezcla por separado antes de la reacción o mezclado, es decir un disolvente común a más de uno de los reactivos o componentes de una mezcla.

5 La expresión “heterociclo que contiene nitrógeno” se refiere a un sistema de anillo monocíclico o bicíclico, aromático o no aromático, que es un anillo de 4, 5, 6 ó 7 átomos que contienen 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno además de los átomos de carbono que completan el tamaño del anillo, o una combinación de 1 átomo de nitrógeno y 1 ó 2 átomos seleccionados entre oxígeno y azufre, además del número apropiado de átomos de carbono que completan el tamaño del anillo. Un heterociclo que contiene nitrógeno tal como se usa en la presente invención puede tener 0, 1, 2 ó 3 dobles enlaces.

10 El término “alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>” o “alquilo de C<sub>1-8</sub>” se refiere e incluye todos los grupos, isómeros estructurales y/o homólogos de grupos de alquilo que tienen desde 1 hasta 8 átomos de carbono. Cuando el término alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> precede o prefija otro grupo, el término alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, solamente limita el número de átomos de carbono en el componente alquilo. Por ejemplo, alquilarilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> significa un grupo arilo que tiene un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituyente, de manera tal que el número de átomos de carbono en el grupo arilalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> es efectivamente el número de átomos de carbono en el grupo arilo más el número de átomos de carbono en el grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>. De manera similar, el término “alquilocicloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>” se refiere a un grupo cicloalcano que tiene un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituyente, y en el que el grupo entero alquilocicloalcano de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> puede ser él mismo un sustituyente unido o bien al grupo alquilo o bien al grupo cicloalquilo a un sustrato. La definición y uso se aplica igualmente a otros homólogos de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> tal como, por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, etc. En general, y en los casos que son necesarios, se ha colocado un guión (-) junto a ciertos grupos para indicar el punto de unión, por motivos de claridad. No obstante, la ausencia de un guión no niega por otra parte la posición(es) obvia de unión conocida para un experto en la técnica.

El término “cicloalcano” o “cicloalquilo” significa cicloalcanos que tienen desde 3 hasta 8 átomos de carbono, es decir, desde ciclopropano hasta ciclooctano.

25 El término “hal” o “halo”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a un halógeno, incluyendo flúor, cloro, bromo o yodo.

El término “haloalcano” o “haloalquilo” quiere decir haloalcanos que tienen desde 1 hasta 8 átomos de carbono, y desde 1 hasta 3 átomos de halógeno, según permitan las consideraciones de valencias. Los ejemplos incluyen cloroetilo, trifluorometilo, 2-cloropropilo, etc.

30 Como se usa en la presente invención, los términos “alqueno” se refieren a átomos de carbono rectos o ramificados que tienen 1 ó 2 dobles enlaces carbono-carbono.

Como se usa en la presente invención, los términos “alquino” se refieren a átomos de carbono rectos o ramificados que tienen 1 ó 2 triples enlaces carbono-carbono.

35 Como se usa en la presente invención, el término “alcoxi” se refiere al grupo “O-alquilo” en el que alquilo es como se ha definido previamente.

El término “arilo”, como se usa en la presente invención, se refiere a compuestos o grupos que tienen la estructura electrónica 4n+2 pi de Huckel, e incluyen, por ejemplo, fenilo, bencilo, naftilo, tetrahidronaftilo, benzotiofeno, etc., pero excluye carbazoles y otras estructuras de anillo tricíclico condensadas.

40 Como se usa en la presente invención, el término “aroxi” o “ariloxi” se refiere al grupo “O-arilo” en el que el arilo es como se ha definido previamente.

45 Como se usa en la presente invención, el término “bicíclico condensado” significa un sistema de anillo cicloalcano condensado en el que cada anillo tiene desde 4 hasta 8 átomos de carbono (es decir, bicíclico condensado de C<sub>8</sub>-C<sub>16</sub>) y el sistema de anillo condensado tiene desde 0 hasta 3 átomos de carbono compartidos. Uno o ambos de los anillos condensados puede contener cero o un doble enlace. Los ejemplos de bicíclicos condensados incluyen, pero sin limitarse a ellos, biciclo[2,2,1]heptilo, biciclo[2,2,1]heptenilo.

50 Como se usa en la presente invención, el término “heterocíclico” o “heterociclilo” o “heterociclo” se usan de manera intercambiable y tiene su significado usual, e incluye grupos heterocíclicos mono, bi o tricíclicos o espirocíclicos, salvo que se especifique lo contrario. Los heterociclos, como se usan en la presente invención, pueden contener 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, salvo que se especifique lo contrario. Los ejemplos de grupos heterocíclicos aplicables a la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, piranilo, piperacino, pirrolidinilo, azapanilo, azaflorenilo, isoquinoleinilo, indolinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, oxazolilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, y piperidinilo. Cada uno de los grupos heterocíclicos puede estar mono o disustituido, o según se especifique, con sustituyentes tales como alquilo, cicloalquilo, arilo, entre otros, según se defina. Además, la sustitución puede ser en la posición 1 o el heteroátomo tal como en piperacina, pirrolidina o en un átomo de carbono o en ambos.

Como se usa en la presente invención, el término “grupo de protección” se refiere a un grupo útil para enmascarar sitios reactivos en una molécula a fin de potenciar la reactividad de otro grupo o para permitir la reacción en otro sitio o sitios deseados, después de lo cual puede eliminarse el grupo de protección. Los grupos de protección usualmente se usan para proteger o enmascarar grupos, incluyendo, pero sin limitarse a ellos, -OH, -NH, y -COOH. Los grupos de protección adecuados son conocidos para un experto en la técnica y están descritos en “Protecting Groups” en Organic Synthesis, 3rd edition, Greene, T.W; Wuts, P.G.M. Eds., John Wiley and Sons, New York, (1999).

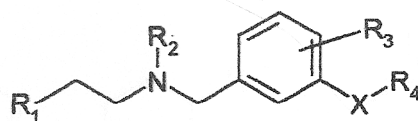
Como se usa en la presente invención, el término “solvato” es una forma del compuesto de la invención en la que se ha formado un cristal o cristales de un compuesto de la invención a partir de una cantidad estequiométrica o no estequiométrica del compuesto de la fórmula I y un disolvente. Los disolventes de solvatación típicos incluyen, por ejemplo, agua, metanol, etanol, acetona y dimetilformamida.

En aquellos casos en los que un compuesto de la invención posee grupos funcionales ácidos o básicos, pueden formarse diversas sales que son más solubles en agua y/o más fisiológicamente adecuadas que el compuesto progenitor. Las sales aceptables farmacéuticamente representativas incluyen, pero sin limitarse a ellas, las sales alcalinas y alcalinotérreas tales como litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y similares. Las sales se preparan de manera conveniente a partir del ácido libre mediante tratamiento del ácido en solución con una base o mediante exposición del ácido a una resina de intercambio de iones.

Incluida dentro de la definición de sales aceptables farmacéuticamente, se encuentran las sales de adición de bases orgánicas e inorgánicas, relativamente no tóxicas, de compuestos de la presente invención, por ejemplo, amonio, amonio cuaternario, y cationes amina, obtenidas a partir de bases nitrogenadas de suficiente basicidad para formar sales con los compuestos de esta invención (véase, por ejemplo, S. M. Berge, y otros, “Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci., vol. 66, págs. 1-19, (1977). Más aún, el grupo(s) básico del compuesto de la invención puede reaccionar con ácidos inorgánicos u orgánicos adecuados para formar sales tales como acetato, benzenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, hidrobromuro, camsilato, carbonato, clavulanato, citrato, cloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fluoruro, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hidrocloreuro, hidroxinaftoato, hidroyoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, muconato, napsilato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pantotenato, fosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, tannato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato, trifluorometano sulfonato, y valerato. Las sales preferidas para el objeto de la invención incluyen la sal hidrocloreuro, la sal hidrobromuro, la sal bisulfato, la sal del ácido metanosulfónico, la sal del ácido p-toluenosulfónico, bitartrato, el acetato y la sal citrato.

Un compuesto de la invención como se ilustra mediante la fórmula I, puede presentarse en uno cualquiera de sus isómeros, isómeros estereoquímicos o regio-isómeros posicionales, todos los cuales son objetos de la invención. Ciertos compuestos de la invención pueden poseer uno o más centros quirales y, en consecuencia, pueden existir en formas ópticamente activas. Igualmente, cuando los compuestos contienen un grupo alqueno o alqueniilo, existe la posibilidad de formas isómeras cis y trans de los compuestos. Los isómeros R y S y mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas, así como mezclas de enantiómeros o isómeros cis y trans, son contempladas por esta invención. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un grupo sustituyente tal como un grupo alquilo. Todos dichos isómeros así como las mezclas de los mismos, están destinados a ser incluidos en la invención. Si se desea un estereoisómero particular, este puede prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica usando reacciones estereoespecíficas, con materiales de partida que contengan los centros asimétricos y sean fácilmente resueltos o, como alternativa, mediante procedimientos que conduzcan a mezclas de los estereoisómeros y posterior resolución mediante procedimientos conocidos. Por ejemplo, una mezcla racémica puede hacerse reaccionar con un enantiómero individual de algún otro compuesto, es decir, un agente de resolución quiral. Esto cambia la forma racémica en una mezcla de estereoisómeros y diastereómeros, dado que tienen diferentes puntos de fusión, diferentes puntos de ebullición y diferentes solubilidades y pueden separarse mediante procedimientos convencionales, tal como cristalización.

La Solicitud Internacional PCT WO 02/078693 A2, publicada el 10 de Octubre de 2002, divulga compuestos de la fórmula



en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $X$  son tal como se han descrito en la presente invención, como antagonistas del receptor 5-HT<sub>6</sub> para el tratamiento de trastornos que incluyen trastornos cognitivos, trastornos relacionados con la edad, trastornos del estado de ánimo, psicosis, etc. Sin embargo, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento y/o la prevención de la obesidad. Los compuestos de la presente invención han mostrado igualmente inhibición de efectos orexígenos y, en consecuencia, son útiles como supresores del apetito, bien como una terapia

individual o bien como terapia de combinación, conjuntamente con ejercicio y otras medicaciones eficaces supresoras del apetito o de pérdida de peso.

La eficacia de ciertos compuestos de la presente invención ha sido demostrada por su actividad o potencia en varios modelos biológicos, incluyendo un ensayo de proximidad por centelleo (SPA) y ensayo GTP-gamma-S funcional de unión.

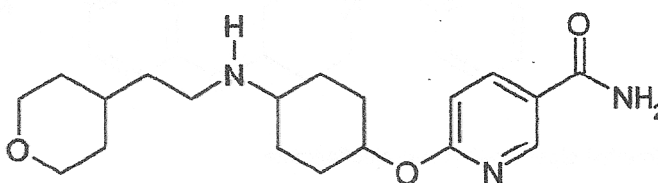
5

**Realizaciones preferidas de la invención**

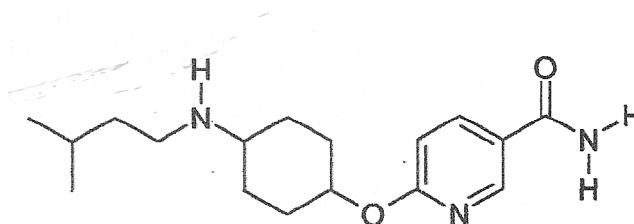
Un compuesto preferido de la invención existe preferiblemente como la base libre o una sal aceptable farmacéuticamente. Más preferido, es la sal hidrocioruro, la sal bisulfato, la sal mesilato, la sal hidrobromuro o la sal tartárica del compuesto de la invención.

10 Un compuesto de acuerdo con la presente invención es un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

$\pm 6$ -[4-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etilamino]-ciclohexiloxi]-nicotinamida,

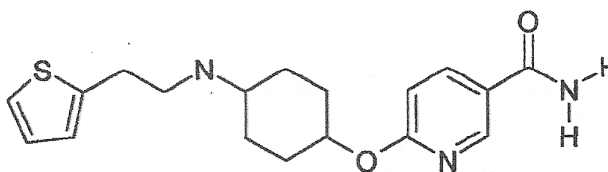


$\pm 6$ -[4-(3-metil-butilamino)-ciclohexiloxi]-nicotinamida,

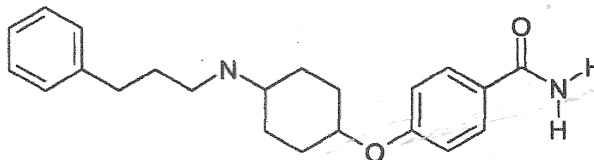


15

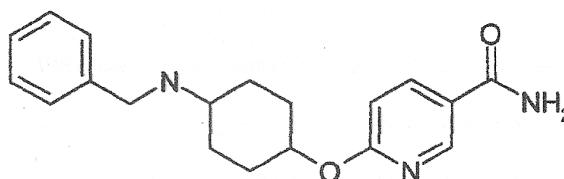
$\pm 6$ -[4-(2-tiofen-2-il-etilamino)-ciclohexiloxi]-nicotinamida,



$\pm 4$ -[4-(3-fenil-propilamino)-ciclohexiloxi]-benzamida,

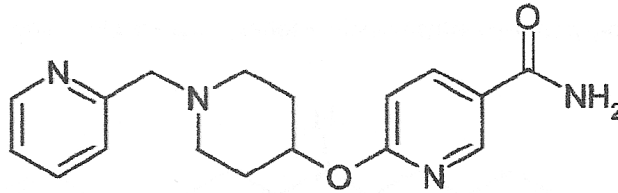


*Trans*-6-(4-bencilamino)-ciclohexiloxi)-nicotinamida,

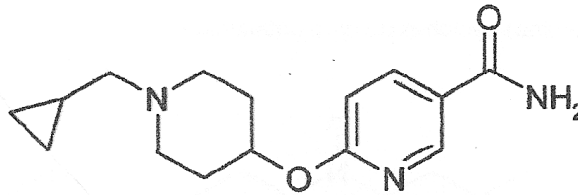


20

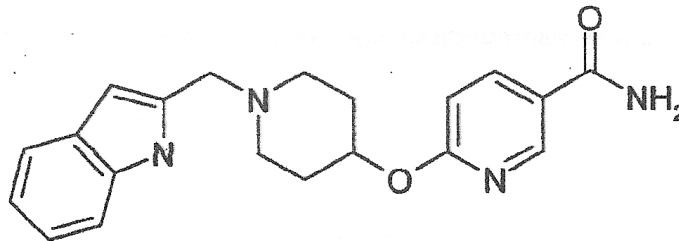
6-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-iloxi)-nicotinamida,



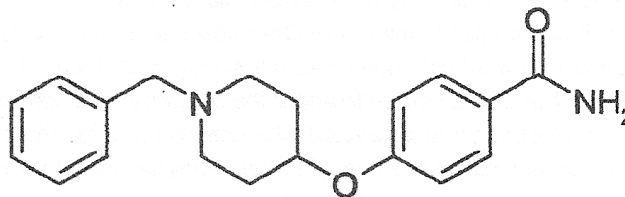
6-(1-ciclopropilmetil-piperidin-4-iloxi)-nicotinamida,



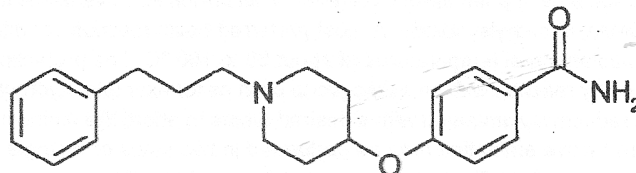
5 6-[1-(1H-indol-2-ilmetil)-piperidin-4-iloxi]-nicotinamida,



4-(1-bencil-piperidin-4-iloxi)-benzamida, el cual se proporciona únicamente como referencia y no forma parte de la invención,



10 4-[1-(3-fenil-propil)-piperidin-4-iloxi]-benzamida,



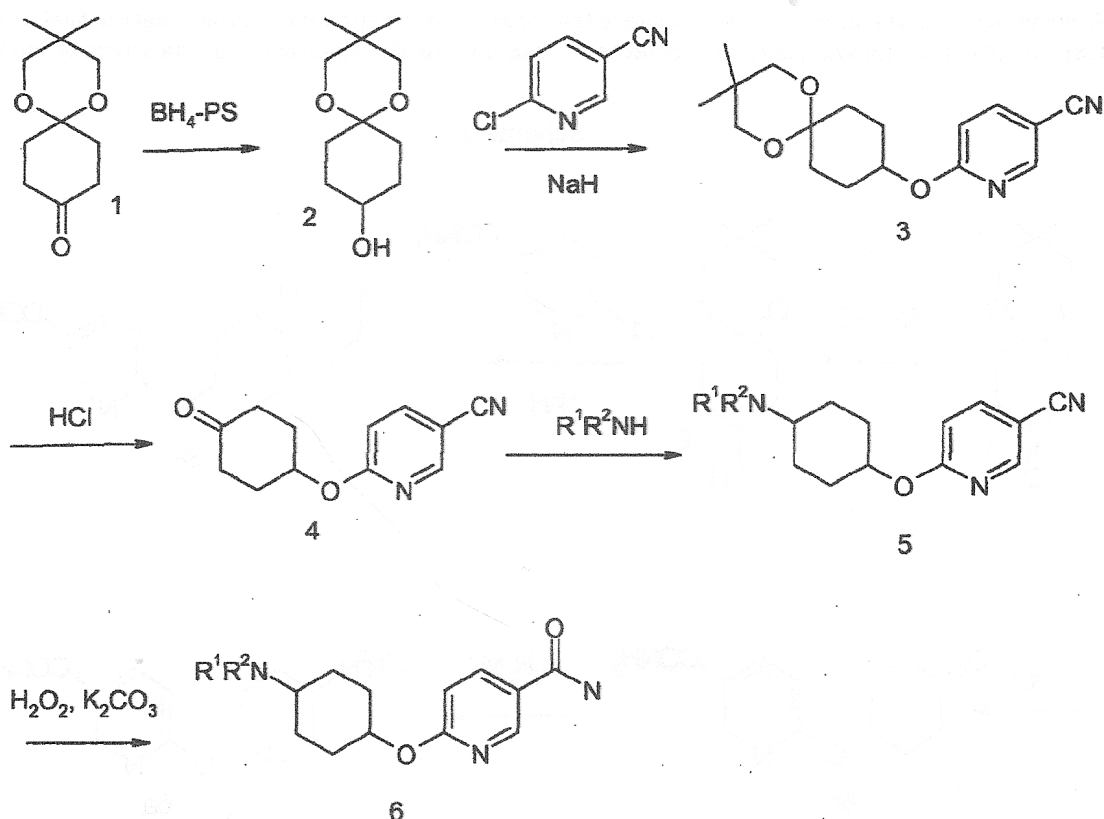
y una sal, solvato, enantiómero, diastereómero o una mezcla diastereomérica de los mismos aceptable farmacéuticamente.

**Preparación de compuestos de la invención**

15 En el Esquema 1 a continuación, se representa un protocolo típico para la preparación de compuestos de la invención y compuestos intermedios de los mismos, en el que el anillo A es un grupo ciclohexilo opcionalmente sustituido.



## Esquema 1



- 5 De acuerdo con el Esquema 1, el material de partida 3,3-dimetil-1,5-dioxaespiro[5.5]undecanona (**1**) y análogos del mismo se reduce al alcohol correspondiente 3,3-dimetil-1,5-dioxa-espiro[5.5]undecan-9-ol (**2**) mediante reacción con borohidruro soportado en polímero en un disolvente metanólico. Un experto en la técnica sabe que pueden usarse otros agentes reductores y modos de reducción (por ejemplo, sin soporte de polímero), para proporcionar el compuesto **2** y análogos del mismo. La cetona **1** y análogos de la misma puede adquirirse de distribuidores de productos químicos, tal como, por ejemplo, Aldrich Chemical Co., Milwaukee, USA. A continuación, el compuesto 3,3-dimetil-1,5-dioxa-espiro[5.5]undecan-9-ol (**2**) se acopla con halonicotinonitrilo o halobenzonitrilo u otra fuente de anillo B, para proporcionar el compuesto con enlace oxígeno **3** o análogo del mismo. Por ejemplo, se hace reaccionar 4-cloronicotinonitrilo opcionalmente sustituido con el compuesto **2** para proporcionar el compuesto con enlace oxígeno **3** bajo condiciones básicas. Las condiciones básicas incluyen el uso de bases seleccionadas entre bases inorgánicas y orgánicas. Los ejemplos de bases inorgánicas útiles incluyen, pero sin limitarse a ellas, carbonato potásico, hidruro sódico, carbonato sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato cálcico y carbonato de cesio. Los ejemplos de bases orgánicas útiles incluyen, pero sin limitarse a ellas, hexametil disilazida potásica, n-butil litio, hexametilfosforo triamida (HMPT), y similares. Las condiciones básicas se complementan mediante la presencia de un disolvente, preferiblemente un disolvente orgánico. Los disolventes orgánicos preferidos incluyen disolventes próticos o disolventes apróticos polares. Los disolventes los más preferidos incluyen dimetilformamida, metanol, dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido. Una condición de reacción básica la más preferida implica el uso de carbonato potásico en dimetilacetamida a una temperatura de aproximadamente 60 hasta 100°C. El grupo de protección (grupo dimetilacetal) del compuesto **3** se elimina mediante reacción con un grupo ácido, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, para proporcionar el compuesto **4**. El compuesto **4** se amina de manera reductora con una amina deseada para proporcionar el compuesto amino **5**, el cual es un compuesto de la invención. La aminación reductora puede llevarse a cabo en dos etapas o en una única etapa, dependiendo de la estabilidad del compuesto intermedio imina. Típicamente, un compuesto **4** se hace reaccionar con una amina primaria o secundaria (la amina primaria se muestra más adelante) en metanol como disolvente. Pueden agregarse tamices moleculares para potenciar la eficacia de la formación de imina. En una segunda etapa, el agente reductor, típicamente borohidruro sódico u otro agente reductor hidruro, se agrega a la mezcla de reducción. El progreso de la reacción puede monitorizarse mediante TLC, HPLC, LC-MS u otra técnica analítica conocida para un experto en la técnica para determinar la terminación substancial de cada etapa y el intervalo de tiempo para la adición del siguiente reactivo. El compuesto amino nitrilo **5** resultante se hidroliza en el grupo ciano para proporcionar la amida primaria **6**. La hidrólisis del nitrilo se realiza pre-

feriblemente mediante reacción con peróxido de hidrógeno y una base inorgánica tal como carbonato sódico y, preferiblemente, bajo presión. Un disolvente adecuado para realizar la hidrólisis del nitrilo anterior es DMSO o DMF.

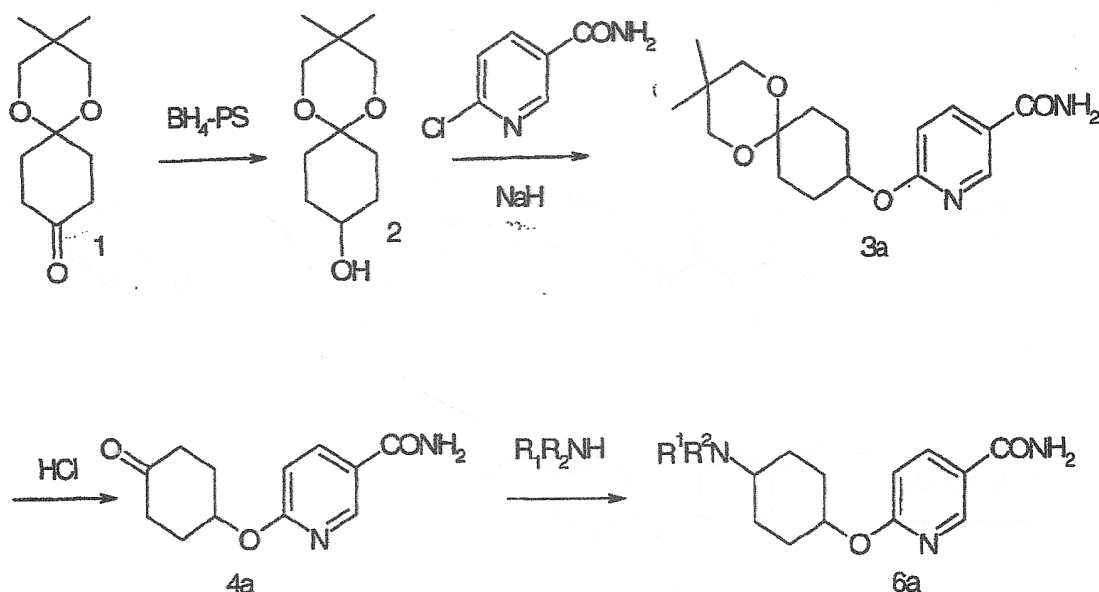
Los análogos de los compuestos **3** y **5** que tienen uno o más grupos **R** sustituyentes pueden prepararse usando materiales de partida apropiadamente sustituidos o mediante la inter-conversión de funcionalidad del sustituyente.

- 5 Por ejemplo, un grupo sustituyente opcional inicial sobre el anillo **A** o **B** puede protegerse y desprotegerse de manera apropiada para lograr el **R** sustituyente final deseado. Como alternativa, un sustituyente inicial puede convertirse mediante las reacciones de las etapas 1, 2 ó 3 conocidas en otros sustituyentes finales deseados.

Un protocolo alternativo ilustrado en el Esquema 2 muestra el uso de la benzamida como la fuente de anillo **B**.

10

Esquema 2



15

El uso del material de partida amida es particularmente preferido para compuestos de la invención cuando el anillo **B** es un grupo piridinilo, piradicinilo, piracinilo o pirimidinilo. La carboxamida o amida heterocíclica puede introducirse como parte del material de partida cuando el sustituto apropiado para el anillo **B** se encuentra comercialmente disponible o puede prepararse usando procedimientos conocidos. Por ejemplo, el uso de piracina carboxamida, nicotinamida o análogos sustituidos de los mismos, da como resultado derivados sustituidos o análogos de compuestos de fórmula **3a** o **6a**, los cuales son igualmente compuestos de la presente invención. Las aminas primarias y secundarias son útiles para la aminación reductora a fin de convertir el compuesto **4a** en el compuesto **6a** tal como se muestra en el Esquema 2. Los ejemplos de aminas útiles para la aminación reductora incluyen, pero sin limitarse a ellas, fenetilamina, 3-metilbutilamina, propilamina, isopropilamina, bencilamina e isopentilamina.

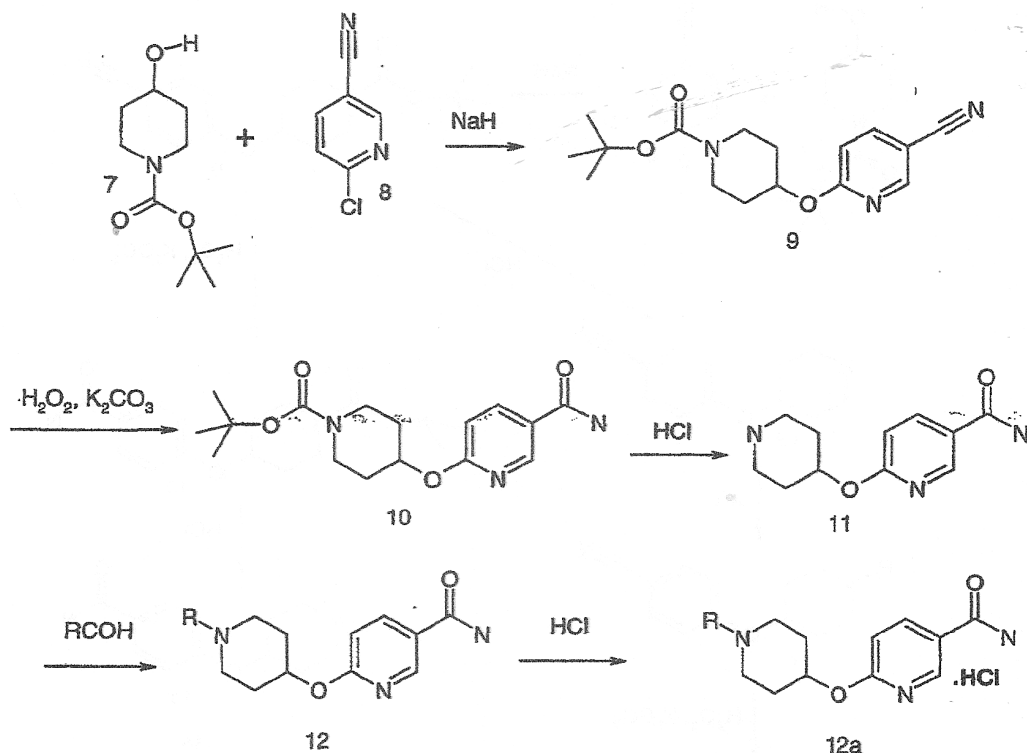
20

Los compuestos preparados mediante este y otros esquemas divulgados en la presente invención, o conocidos para un experto en la técnica, pueden convertirse además a la sal de adición de ácido, tal como se muestra, por ejemplo, en el Esquema 3.

25

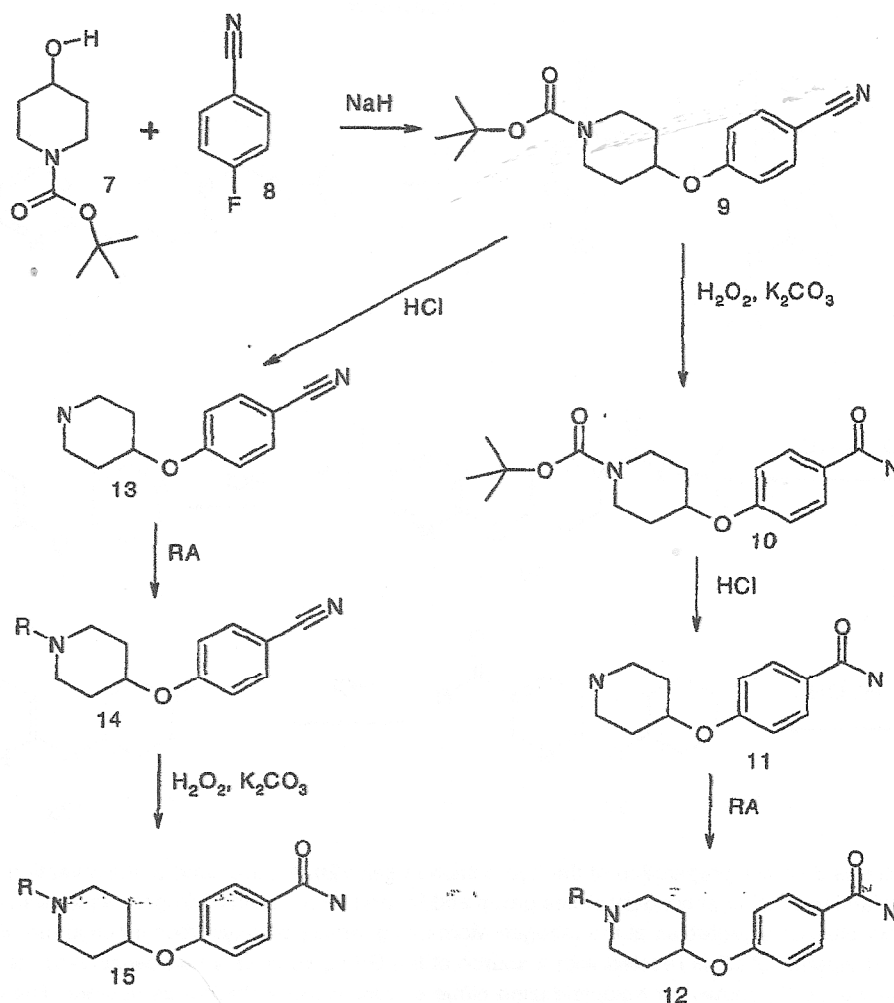
30

Esquema 3



- El Esquema 3 muestra la preparación de la sal hidrocioruro **12a**, un compuesto de la invención en el que R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>NH es 3-metilbutilamina u otro grupo amina secundaria y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos hidrógeno. Como se muestra, el material de partida **7** es 4-hidroxipiperidina protegida en el átomo de nitrógeno usando anhídrido butoxicarbonilo terciario (Boc-anhídrido). El piperidinol Boc-protegido (**7**) reacciona con una fuente del anillo B tal como halobenzonitrilo, o un halonitrilo (6-cloro-nitrilo (**8**) mostrado) o halopiridacino nitrilo o carboxamida de los mismos, según se desee. La reacción de acoplamiento para formar el enlace éter (**9**) se realiza en presencia de una base tal como hidruro sódico o carbonato sódico, en un disolvente adecuado tal como DMA, DMF o DMSO. A continuación, el grupo nitrilo del éter resultante (**9**) se hidroliza para formar la amida primaria. La hidrólisis del nitrilo se lleva a cabo en la presencia de peróxido de hidrógeno y una base tal como carbonato sódico. La amida resultante **10** se hidroliza bajo condiciones ácidas para proporcionar el compuesto desprotegido **11**. La desprotección del grupo Boc se lleva a cabo mejor usando HCl, TFA o HF. Los procedimientos para la protección y desprotección de Boc son conocidos para un experto en la técnica y se encuentran descritos en referencias de Química Orgánica general que incluyen "Protecting Groups" en *Organic Synthesis*, 3rd edition, Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. Eds., John Wiley and Sons, New York, (1999). Igualmente, pueden encontrarse procedimientos específicos en la sección experimental de la presente invención. El grupo piperidinilo NH libre del compuesto **11** puede hacerse reaccionar con un aldehído que tenga el sustituyente alquilo, alquilarilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, alquilheterocíclico u otro sustituyente deseado dentro del ámbito de la invención, para proporcionar el compuesto piperidinilo N-sustituido deseado **12**.
- El compuesto **12** se disuelve en etanol y se agrega un ligero exceso (por ejemplo, 1,0 a 1,5 equivalentes molares en base al número de sitios básicos) de ácido clorhídrico 1 N a temperaturas que varían desde aproximadamente 0°C hasta temperatura ambiente. La mezcla puede dejarse cristalizar con el tiempo, con o sin enfriamiento, o puede evaporarse para proporcionar la sal hidrocioruro, la cual puede, posteriormente, purificarse mediante trituración con un disolvente orgánico adecuado, tal como tolueno, hexanos, éter dietílico o mezclas. Como alternativa, puede burbujearse HCl anhidro dentro de una solución fría del compuesto **12** hasta que la reacción se complete o la solución se sature, y la mezcla manipularse según sea lo apropiado para proporcionar el compuesto **12a**. Un experto en la técnica conoce los matices y las variadas técnicas para la preparación, aislamiento y purificación de sales de adición de ácido, y lograría resultados comparables usando procedimientos apropiados para el sustrato particular sin realizar experimentos inadecuados.
- En el esquema 4 se proporciona un protocolo modificado para preparación de compuestos de la invención, en el que la reacción de desplazamiento nucleófilo para formar el enlace éter, se lleva a cabo hacia el final de la síntesis, en lugar de al principio de la misma.

## Esquema 4

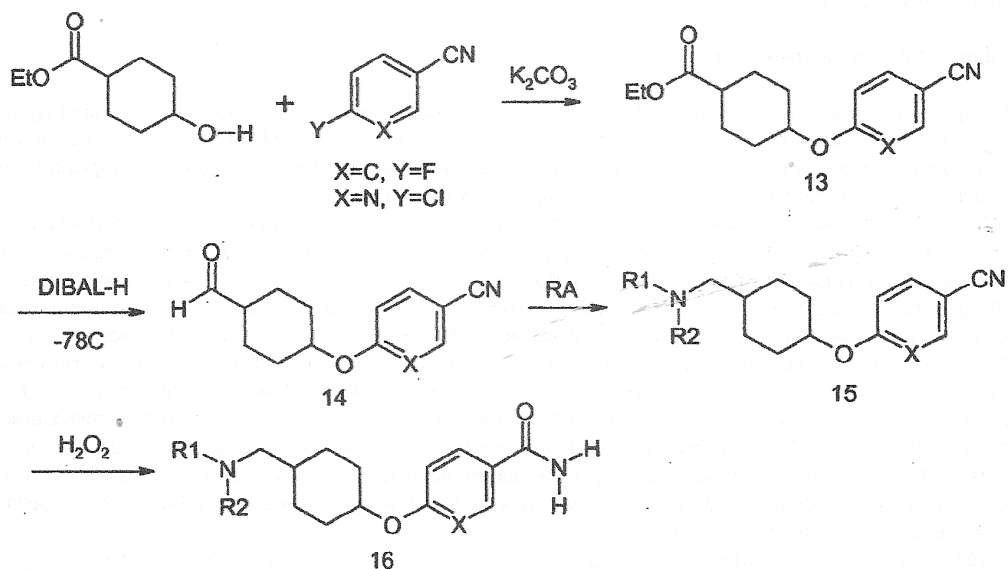


De acuerdo con el Esquema 4, el material de partida es una hidroxipiperidina adecuadamente sustituida (7) protegida en el nitrógeno usando anhídrido Boc. Puede ser posible adquirir la hidroxipiperidina Boc-protegida. La hidroxipiperidina Boc-protegida 7 reacciona con una fuente de anillo B, tal como 4-fluorobenzonitrilo, para proporcionar el compuesto con enlace éter 9. Otras fuentes de anillos B incluyen, por ejemplo, fenilo o piridino carboxamida, benzonitrilo o piperidinonitrilo y análogos de los mismos. Los procedimientos para llevar a cabo la reacción de acoplamiento han sido divulgados anteriormente. El compuesto 9 puede hidrolizarse a la amida mediante el grupo nitrilo, desprotegerse mediante la eliminación del grupo Boc tal como se ha divulgado anteriormente, y finalmente aminarse de manera reductora para proporcionar un compuesto de la invención. Como alternativa, el compuesto éter 9 puede desprotegerse mediante la eliminación del grupo Boc para proporcionar el compuesto 13. El grupo de protección puede eliminarse mediante el uso de ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético usando procedimientos conocidos para un experto en la técnica. Un experto en la técnica sabe que los análogos apropiadamente sustituidos del compuesto de fórmula 13 pueden prepararse a partir de materiales de partida apropiadamente sustituidos o sustitutos de los mismos, los cuales pueden convertirse en los sustituyentes deseados.

La desprotección del compuesto 9 para formar el compuesto 13 está seguida por la aminación reductora para formar el compuesto piperidinilo N-sustituido 14. El compuesto piperidinilo N-sustituido 14 es finalmente hidrolizado en el grupo nitrilo para proporcionar el compuesto 15, un compuesto de la invención.

Los compuestos de la invención en los que v es 1 pueden obtenerse siguiendo el esquema de síntesis descrito a continuación:

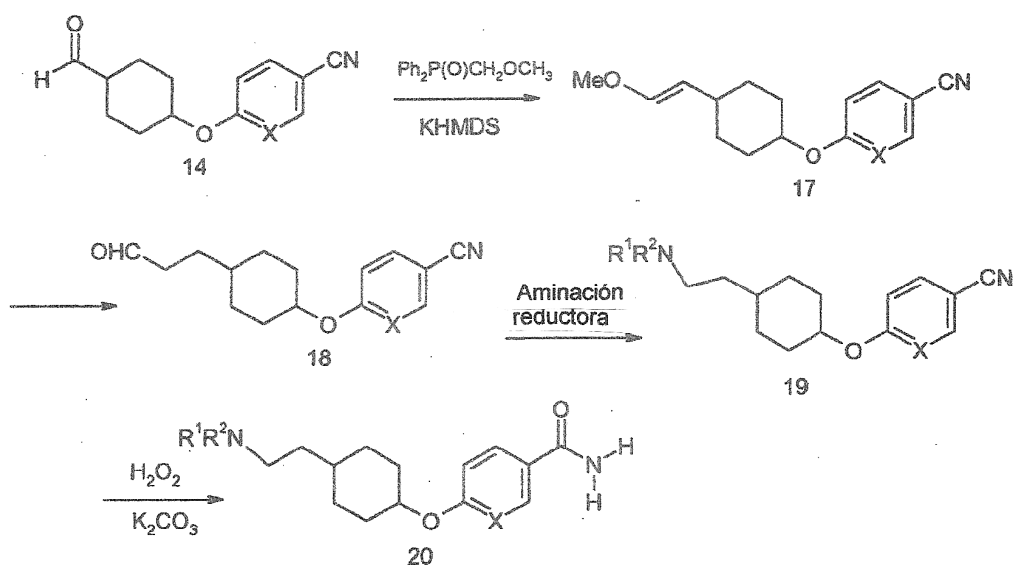
## Esquema 5



5 Como se muestra en el Esquema 5, el éster etílico del ácido 4-hidroxi-ciclohexanocarboxílico (comercialmente disponible de Aldrich Chemical Company, Milwaukee, USA o de otros suministradores de productos químicos puros) puede hacerse reaccionar con una fuente del anillo B, tal como halobenzonitrilo o haloniconitrilo para formar el producto con enlace éter **13**. La reacción de acoplamiento para formar el enlace éter se lleva a cabo en la presencia de una base tal como hidruro sódico o carbonato potásico, en un disolvente adecuado tal como DMA, DMF o DMSO. A continuación el éster de ácido carboxílico se reduce de manera selectiva para proporcionar el aldehído correspondiente **14**. Esta reducción se lleva a cabo con hidruros, tales como, por ejemplo, hidruro de diisobutilaluminio (DI-BAL-H). A continuación, el aldehído **14** se amina de manera reductora con el resto amino deseado para formar la amina **15**. A continuación, el nitrilo del precursor amino resultante se hidroliza para obtener un compuesto de la invención **16**.

En el Esquema 6, se muestra otro protocolo más para la preparación de compuestos de la invención.

## Esquema 6



15 El aldehído **14** del Esquema 5 se hace reaccionar con óxido de metoximetildifenil fosfina o cloruro de de metoximetilfenilfosfonio en la presencia de una base fuerte, tal como n-butil litio, sec-butil litio o hexametildisilano potásico o similares, para proporcionar el vinil metiléter **17**. A continuación, el vinil metiléter **17** se hidroliza bajo condiciones ácidas para proporcionar el aldehído superior **18**. A continuación, el aldehído **18** se convierte en el compuesto deseado **20** de fórmula I tal como se ha mostrado y expuesto anteriormente.

20

**Procedimiento de uso de la invención**

5 Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de la presente invención son útiles en el bloqueo del efecto de agonistas a los receptores opioides  $\mu$ ,  $\kappa$ , y/o  $\delta$ . Como tales, se divulga igualmente un compuesto de la invención para su uso en un procedimiento para el bloqueo de un receptor  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$  o una combinación de los mismos receptores (heterodímero) en un mamífero, que comprende la administración a dicho mamífero de una dosis de bloqueo del receptor de un compuesto de la invención.

10 dela expresión “dosis de bloqueo del receptor”, como se usa en la presente invención, significa una cantidad de un compuesto de la invención necesaria para bloquear un receptor  $\mu$ ,  $\kappa$ , o  $\delta$  o combinación de los mismos receptores (heterodímero), después de la administración a un mamífero que requiera el bloqueo de un receptor  $\mu$ ,  $\kappa$ , o  $\delta$  o combinación de los mismos receptores (heterodímero).

15 Los compuestos de la invención o combinaciones de los mismos, son eficaces dentro de un amplio intervalo de dosificación. Por ejemplo, las dosificaciones por día normalmente caerán dentro del intervalo de aproximadamente 0,05 hasta 250 mg/kg de peso corporal. En el tratamiento de seres humanos adultos, el intervalo de aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 100 mg/kg, en dosis individuales o divididas, es el preferido. Sin embargo, se da por entendido que la cantidad del compuesto realmente administrado será determinada por un médico a la vista de las circunstancias relevantes, incluyendo el estado a tratar, la elección del compuesto a administrar, la edad, peso, y respuesta del paciente individual, la severidad de los síntomas del paciente, y la vía elegida de administración. Por ello, los intervalos de dosificación anteriores no están destinados a limitar el ámbito de la invención, de ninguna manera. Los compuestos pueden administrarse mediante una diversidad de vías, tales como las vías oral, transdérmica, subcutánea, sublingual, intranasal, intramuscular e intravenosa.

20 Una diversidad de funciones fisiológicas han mostrado estar influenciadas por receptores  $\mu$ ,  $\kappa$ , o  $\delta$  o combinación de receptores (heterodímeros) en el cerebro. Como tales, los compuestos de la presente invención se estima que tienen la capacidad para tratar trastornos asociados con estos receptores o combinaciones de los mismos, tales como trastornos de la alimentación, sobredosis opioide, depresión, tabaco, alcoholismo, disfunción sexual, shock, trauma, lesión espinal y traumatismo craneal. Como tal, la presente invención proporciona igualmente procedimientos de tratamiento de los trastornos anteriores mediante el bloqueo del efecto de agonistas a unos receptores  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$  o combinaciones de los mismos receptores (heterodímeros). Los compuestos de la presente invención se ha encontrado que muestran excelente actividad en un ensayo de unión de receptor opioide que mide la capacidad de los compuestos para bloquear el receptor  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$  o combinación de los mismos (heterodímero).

**Ensayo de unión GTP- $\gamma$ -S**

35 Se desarrolló un formato de ensayo GTP- $\gamma$ -S basado en SPA en base a opioide anterior (Emmersonn y otros, J. Pharm. Exp. Ther., vol. 278, pág. 1121, (1996); Horng y otros, Society for Neuroscience Abstracts, vol. 434, pág. 6, (2000)) y muscarínicos (Delapp y otros, JPET, vol. 289, pág. 946, (1999)) previos. Las membranas fueron resuspendidas en HEPES 20 mM, NaCl 100 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, DTT 1 mM, y EDTA 1 mM. Cincuenta (50) ml de GTP- $\gamma$ -[<sup>35</sup>S], compuesto, suspensión de membrana (20 microgramos/pocillo), y esférulas de SPA recubiertas con aglutinina de germen de trigo (1 mg/pocillo) se agregaron a placas de ensayo de 96 pocillos de fondo transparente. Se agregó GDP (200 mM) a la solución de membrana antes de la adición a las placas de ensayo. Las placas se sellaron y se incubaron durante cuatro horas a temperatura ambiente y, a continuación, se introdujeron en un frigorífico durante una noche con el fin de dejar sedimentar las esférulas. La señal de estabilidad a 4°C se determinó que era >60 horas. Las placas se calentaron a temperatura ambiente y se contaron en un contador de centelleo Microbeta Wallac. Para los ensayos de antagonistas, se agregaron agonistas específicos a las concentraciones siguientes: (MOR) DAMGO 1 micromolar, (DOR) DPDPE 30 nM, (KOR) U69593 300 nM. Las Kb's se determinaron mediante la ecuación de Cheng-Prusoff (véase Cheng y Prusoff, Biochem. Pharmacol., vol. 22, pág. 3099, (1973)). Los resultados obtenidos para una muestra representativa de compuestos de la invención en el Ensayo de Unión GTP- $\gamma$ -S se muestran en la Tabla 1, a continuación.

**Tabla 1**

| Ensayo de Unión GTP- $\gamma$ -S de antagonismo <i>in vitro</i> |                        |                           |                           |
|---|------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Compuesto del Ejemplo #   | K <sub>b</sub> (uM) Mu | K <sub>b</sub> (uM) Kappa | K <sub>b</sub> (uM) Delta |
| 1   | 0,566                  | 0,601                     | 0,819                     |
| 2   | 0,594                  | 0,620                     | 0,996                     |
| 6   | >1,800                 | 0,430                     | >7,300                    |
| 7   | 1,785                  | 1,051                     | >7,300                    |

Tabla 1 (Cont.)

| Ensayo de Unión GTP- $\gamma$ -S de antagonismo <i>in vitro</i> |                        |                           |                           |
|---|------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Compuesto del Ejemplo #   | K <sub>b</sub> (uM) Mu | K <sub>b</sub> (uM) Kappa | K <sub>b</sub> (uM) Delta |
| 8   | >1,850                 | 0,937                     | >7,300                    |
| 9 (Ejemplo de Referencia)                                       | 1,120                  | 0,930                     | >7,300                    |
| 10  | 0,453                  | 0,999                     | 1,965                     |

### Unión de receptor ex-vivo

5 Con el fin de unir la afinidad de unión *in vitro* y la potencia antagonista a la potencia *in vivo* y la eficacia, los solicitantes de la presente invención han desarrollado un ensayo de unión de receptor *ex vivo* en cerebro de rata. Este ensayo mide la diferencia en la asociación (unión) de un radioligando de receptor opioide no selectivo de alta afinidad (3H-diprenorfina) en tejido de cerebro aislado procedente de animales que recibieron vehículo frente a tratamiento con compuesto (menor unión de 3H-diprenorfina = mayor asociación del compuesto con receptores opioides). Los estudios usando el ensayo de unión de receptor *ex vivo* han demostrado una correlación positiva entre actividad (potencia y duración de la actividad) que también está correlacionada con la eficacia de 24 horas en la dieta inducida de ratas obesas.

### **Procedimientos**

15 Un ensayo de unión *ex vivo* de receptor opioide mide la unión de 3H-diprenorfina (radioligando de afinidad 0,1-0,4 nM para receptores mu, delta y kappa) en cuerpo estriado/núcleo accumbens de rata; una región del cerebro que contiene una alta densidad de receptores mu, delta y kappa, después de la administración oral de compuestos. Experimentalmente, se administró una dosis de rastreo de 7 mg/kg, por vía bucal, de compuesto o vehículo a ratas. Seis horas después de la administración del compuesto, los animales se sacrificaron y el cuerpoestriado/núcleo accumbens se aisló y homogeneizó en 10 volúmenes (peso/volumen) de tampón de unión. A continuación, el homogenato se usó en un ensayo de unión de homogenato usando una concentración de saturación de 3H-diprenorfina durante 30 minutos. La homogeneización y el ensayo se realizaron a 4°C, para minimizar la redistribución del compuesto en la porción de unión *in vitro* del ensayo. Los resultados se reportan en la Tabla 2 como constante de unión específica K<sub>i</sub> en micromol (uM).

Tabla 2

| Ensayo de afinidad de unión SPA k <sub>i</sub> (uM) |       |        |       |
|---|-------|--------|-------|
|   | Mu    | Kappa  | Delta |
| Compuesto del Ejemplo No. 3                         | 0,137 | 2,561  | 0,353 |
| 4   | 0,620 | >5,000 | 2,345 |

### 25 **Formulación**

Preferiblemente, un compuesto de la invención se presenta en la forma de una formulación farmacéutica que comprende un vehículo, diluyente o excipiente aceptable farmacéuticamente y un compuesto de la invención. Dichas composiciones contendrán desde aproximadamente 0,1 por ciento en peso hasta aproximadamente 90,0 por ciento en peso del compuesto de la invención (Ingrediente Activo). Como tal, la presente invención proporciona igualmente formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un vehículo, diluyente o excipiente aceptable farmacéuticamente del mismo.

35 En la preparación de las composiciones de la presente invención, el ingrediente activo usualmente estará mezclado con un vehículo, o diluido mediante un vehículo, o encerrado dentro de un vehículo el cual puede estar en la forma de una cápsula, bolsita, papelillo u otro envase. Cuando el vehículo sirve como un diluyente, este puede ser un material sólido, semi-sólido o líquido que actúa como un vehículo, excipiente o medio para el ingrediente activo. De acuerdo con ello, la composición puede estar en la forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, bolsitas, sellos, elixires, emulsiones, soluciones, jarabes, suspensiones, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), y cápsulas de gelatina blanda y dura.

40 Los ejemplos de vehículos, excipientes y diluyentes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato cálcico, alginatos, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona,

5 celulosa, tragacanto, gelatina, jarabe, metil celulosa, metil- y propilhidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio, agua, y aceite mineral. Igualmente, las formulaciones pueden comprender agentes humectantes, agentes emulsificantes y de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes aromatizantes. Las formulaciones de la invención pueden formularse con el fin de proporcionar liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de administración al paciente, mediante el uso de procedimientos bien conocidos en la técnica.

Para administración oral, el Ingrediente Activo, un compuesto de la invención, puede mezclarse con vehículos y diluyentes y moldearse en forma de comprimidos o encerrarse en cápsulas de gelatina.

10 Preferiblemente, las composiciones se formulan en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 500 mg, más usualmente aproximadamente 5 hasta aproximadamente 300 mg, del Ingrediente Activo. El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un vehículo farmacéutico adecuado.

15 Con el fin de ilustrar más completamente la operación de la presente invención, se proporcionan los ejemplos de formulación siguientes. Los ejemplos son únicamente ilustrativos, y no están destinados a limitar el ámbito de la invención. Las formulaciones pueden usar como Ingrediente Activo cualquiera de los compuestos de la presente invención.

FORMULACION 1

Se prepararon cápsulas de gelatina dura usando los ingredientes siguientes:

| Compuesto             | Cantidad por cápsula (mg) | Concentración en peso (%) |
|-----------------------|---------------------------|---------------------------|
| Ingrediente Activo    | 250                       | 55                        |
| Almidón seco          | 200                       | 43                        |
| Estearato de magnesio | 10                        | 2                         |

20

Los ingredientes anteriores se mezclaron y usaron para rellenar cápsulas de gelatina dura en cantidades de 460 mg.

FORMULACION 2

Se prepararon cápsulas de gelatina conteniendo 20 mg de medicamento como sigue:

| Compuesto                | Cantidad por cápsula (mg) | Concentración en peso (%) |
|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Ingrediente Activo       | 20                        | 10                        |
| Almidón                  | 89                        | 44,5                      |
| Celulosa microcristalina | 89                        | 44,5                      |
| Estearato de magnesio    | 2                         | 1                         |

25 El ingrediente activo, celulosa, almidón y estearato de magnesio se mezclaron, se pasaron a través de un tamiz U.S. de malla No. 45 y usaron para rellenar una cápsula de gelatina dura.

FORMULACION 3

Se prepararon cápsulas conteniendo cada una 100 mg de ingrediente activo como sigue:

| Compuesto                               | Cantidad por cápsula (mg) | Concentración en peso (%) |
|---|---------------------------|---------------------------|
| Ingrediente Activo                      | 100                       | 30                        |
| Monooletato de polioxietileno sorbitano | 50                        | 0,02                      |
| Almidón en polvo                        | 250                       | 69,98                     |



## ES 2 456 705 T3

Los ingredientes anteriores se mezclaron íntimamente y se introdujeron en una cápsula de gelatina vacía.

### FORMULACION 4

Se prepararon comprimidos conteniendo cada uno 10 mg de ingrediente activo como sigue:

| Compuesto   | Cantidad por cápsula (mg) | Concentración en peso (%) |
|---|---------------------------|---------------------------|
| Ingrediente Activo                                | 10                        | 10                        |
| Almidón   | 45                        | 45                        |
| Celulosa microcristalina                          | 35                        | 35                        |
| Polivinilpirrolidona (al 10% de solución en agua) | 4                         | 4                         |
| Carboximetil almidón sódico                       | 4,5                       | 4,5                       |
| Estearato de magnesio                             | 0,5                       | 0,5                       |
| Talco   | 1                         | 1                         |

- 5 El ingrediente activo, almidón y celulosa se pasaron a través de un tamiz U.S. de malla No. 45 y se mezclaron íntimamente. La solución de polivinilpirrolidona se mezcló con los polvos resultantes, los cuales, a continuación, se pasaron a través de un tamiz U.S. de malla no. 14. El gránulo así producido se secó a 50-60°C y se pasó a través de un tamiz U.S. de malla No. 18. A continuación, el carboximetil almidón sódico, estearato de magnesio y talco, previamente pasados a través de un tamiz U.S. de malla No. 60, se agregaron, a continuación, a los gránulos, los cuales, después de mezclados, se comprimieron en una máquina de empastillado, proporcionando un comprimido con un peso de 100 mg.

### FORMULACION 5

Puede prepararse una fórmula de comprimido usando los ingredientes que figuran a continuación:

| Compuesto                  | Cantidad por cápsula (mg) | Por ciento en peso (%) |
|----------------------------|---------------------------|------------------------|
| Ingrediente Activo         | 250                       | 38                     |
| Celulosa microcristalina   | 400                       | 60                     |
| Dióxido de silicio ahumado | 10                        | 1,5                    |
| Acido esteárico            | 5                         | 0,5                    |

- 15 Los componentes se mezclaron y comprimieron para formar comprimidos con un peso unitario de 665 mg.

### FORMULACION 6

Se prepararon suspensiones conteniendo cada una 5 mg de medicamento por 5 ml de dosis como sigue a continuación:

| Compuesto                    | Cantidad por 5 ml de suspensión (ml) |
|------------------------------|--------------------------------------|
| Ingrediente Activo           | 5                                    |
| Carboximetil celulosa sódica | 50                                   |
| Jarabe                       | 1,25                                 |
| Solución de ácido benzoico   | 0,10                                 |
| Aroma                        | a voluntad                           |
| Color                        | a voluntad                           |
| Agua                         | c.s. para 5 ml                       |

El medicamento se pasó a través de un tamiz U.S. de malla No. 45 y se mezcló con la carboximetil celulosa sódica y el jarabe para formar una pasta fluida. La solución de ácido benzoico, aroma y color se diluyó con algo de agua y se agregó a la pasta con agitación. A continuación, se agregó agua suficiente para producir el volumen requerido.

## FORMULACION 7

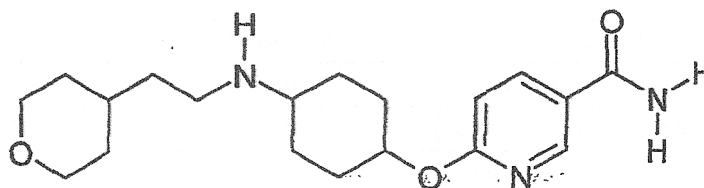
- 5 Se preparó una solución de aerosol conteniendo los componentes siguientes:

| Compuesto                           | Concentración en peso (por ciento) |
|-------------------------------------|------------------------------------|
| Ingrediente Activo                  | 0,25                               |
| Etanol                              | 29,75                              |
| Propellant 22 (clorodifluorometano) | 70,0                               |

- 10 El compuesto activo se mezcló con etanol y la mezcla se agregó a una porción del Propellant 22, se enfrió a  $-30^{\circ}\text{C}$  y se transfirió a un dispositivo de llenado. A continuación, se suministró la cantidad requerida a un envase de acero inoxidable y se diluyó posteriormente con la cantidad remanente del propulsor. A continuación, se insertaron las unidades de válvula al envase.

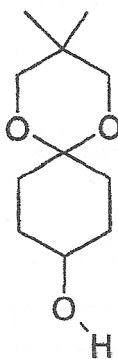
**Ejemplos****Ejemplo 1**

$\pm$  6-{4-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etilamino]-ciclohexiloxi}-nicotinamida



- 15 Etapa 1

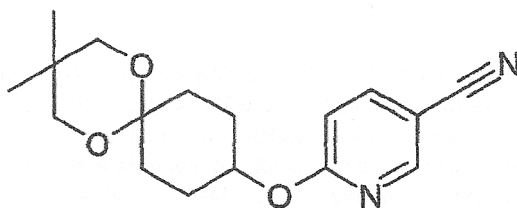
Preparación de 3,3-dimetil-1,5-dioxo-espiro[5.5]undecan-9-ol



- 20 Se combinó 3,3-dimetil-1,5-dioxo-espiro[5.5]undecan-9-ona (Aldrich, 750 mg, 3,78 mmol) con borohidruro sobre soporte de polímero (Aldrich, 3026 mg, 7,56 mmol) en metanol (30 ml). La mezcla resultante se agitó mediante rotación durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se lavó con ácido clorhídrico 0,1 M y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró.

## Etapa 2

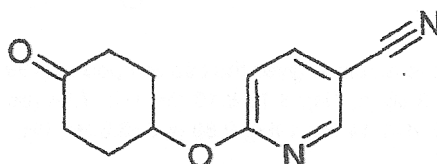
Preparación de 6-(3,3-dimetil-1,5-dioxo-espiro[5.5]undec-9-iloxi)-nicotinonitrilo



5 Se agregó gota a gota una solución de 3,3-dimetil-1,5-dioxa-espiro[5.5]undecan-9-ol (1445 mg, 7,22 mmol) en DMF (2,1 ml) a una suspensión de hidruro sódico (433 mg, 10,82 mmol) en DMF (8,6 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y, a continuación, se calentó mientras se agitaba a 50°C durante 20 minutos. Se agregó gota a gota una solución de 6-cloronicotinonitrilo (1200 mg, 8,66 mmol) en DMF (4,5 ml). El calentamiento se continuó a 60°C y se mantuvo en agitación durante una noche. La mezcla de reacción se concentró para eliminar la DMF. El residuo se lavó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc/hexanos (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexanos, 2/1), para dar 2000 mg (92% de rendimiento) del compuesto del epígrafe.

### 10 Etapa 3

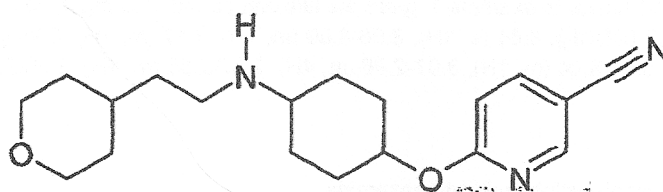
Preparación de 6-(4-oxo-ciclohexiloxi)-nicotinonitrilo



15 Se combinó ácido clorhídrico (1,0 M acuoso, 20 ml) con una solución de 6-(3,3-dimetil-1,5-dioxa-espiro[5.5]undec-9-iloxi)-nicotinonitrilo (2000 mg, 6,61 mmol) en acetona (25 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y, a continuación, a 40-50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc/hexanos (25 ml) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 ml de solución saturada acuosa). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con EtOAc/hexanos (1/4) proporcionando un sólido de color blanco, el cual se purificó además mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos, 1/4), para dar 1010 mg (71% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

### 20 Etapa 4

Preparación de 6-{4-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etilamino]-ciclohexiloxi}-nicotinonitrilo, NE4-A05445-035



25 Se combinó el 6-(4-oxo-ciclohexiloxi)-nicotinonitrilo previamente obtenido (200 mg, 0,925 mmol), 2-(tetrahidro-piran-4-il)-etilamina (Aldrich, 125 mg, 0,971 mmol) y una cucharada de tamices moleculares 3Å en metanol (4 ml). La mezcla se dejó en agitación durante una noche y, a continuación, se agregó borohidruro sódico (70 mg, 1,85 mmol). La agitación se continuó durante una noche. La mezcla de reacción se purificó cargándola sobre una columna SCX, lavándola con metanol y eluyendo con amoníaco/metanol (2,0 M). El residuo se purificó mediante dos cromatografías ultrarrápidas (40/1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/amoníaco en metanol), para dar 199 mg (65%) del compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color amarillo pálido.

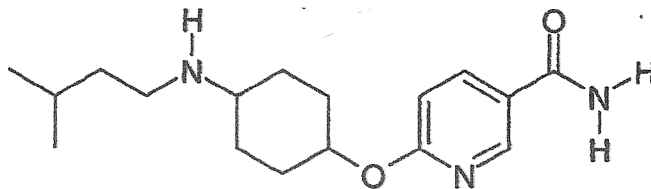
### 30 Etapa 5

35 Se combinó el 6-{4-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etilamino]-ciclohexiloxi}-nicotinonitrilo previamente obtenido (199 mg, 0,604 mmol) y carbonato potásico en DMSO (4 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y, a continuación, se agregó peróxido de hidrógeno (0,181 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se vertió sobre agua. El precipitado se filtró y se volvió a disolver en metanol. Se concentró y purificó a través de una columna SCX, para proporcionar el compuesto del epígrafe. Espectro de

masa (espray de iones):  $m/z = 348,3$  ( $M+1$ ); RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,62 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,01 (bs, 2H), 5,32 (bs, 1H), 5,07 (m, 1H), 3,97 (dd,  $J=11,0$  y  $4,0$  Hz, 2H), 3,40 (t,  $J=11,4$  Hz, 2H), 2,73-2,54 (m, 3H), 2,21-2,03 (m, 3H), 1,79-1,28 (m, 12H).

### Ejemplo 2

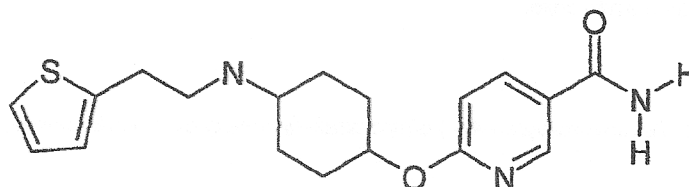
5  $\pm$  6-[4-(3-metil-butilamino)-ciclohexiloxi]-nicotinamida



Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del epígrafe (199 mg, 96%). Espectro de masa (espray de iones):  $m/z = 306,3$  ( $M+1$ ); RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,66 (s, 1H), 8,13-8,10 (m, 1H), 7,96 (bs, 1H), 7,39 (bs, 1H), 6,81 (m, 1H), 5,17 (s, 1H), 5,00 (m, 1H), 2,49 (m, 3H), 2,06-1,14 (m, 14H), 0,88 (t,  $J=6,6$  Hz, 6H).

### 10 Ejemplo 3

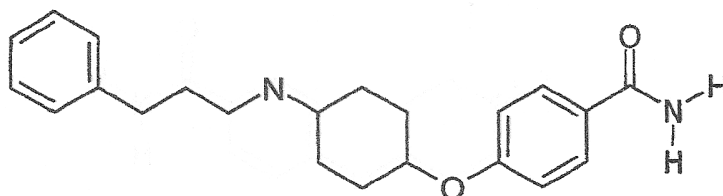
$\pm$  6-[4-(2-tiofeni-2-il-etilamino)-ciclohexiloxi]-nicotinamida



15 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del epígrafe (203 mg, 87%). Espectro de masa (espray de iones):  $m/z = 346,1$  ( $M+1$ ); RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,61 (s, 1H), 8,05-8,00 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,98-6,95 (m, 1H), 6,03 (bs, 2H), 5,31-5,04 (m, 1H), 3,07-2,96 (m, 4H), 2,67-2,55 (m, 1H), 2,20-2,00 (m, 3H), 1,78-1,26 (m, 6H).

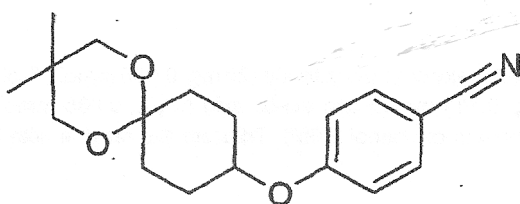
### Ejemplo 4

4-[4-(3-fenil-propilamino)-ciclohexiloxi]-benzamida



20 Etapa 1

4-(3,3-dimetil-1,5-dioxa-espiro[5.5]undec-9-ilo)-benzonitrilo

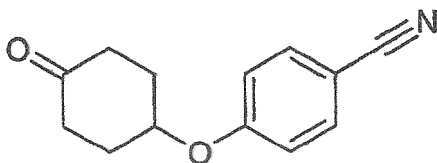


25 Se agregó gota a gota una solución de 3,3-dimetil-1,5-dioxa-espiro[5.5]undecan-9-ol NE4-A0545-029, 1337 mg, 6,88 mmol) en DMF (2,0 ml) a una suspensión de borohidruro sódico (412 mg, 10,32 mmol) en DMF (8,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y, a continuación, se calentó mientras se agitaba 50°C

5 durante 20 minutos. Se agregó gota a gota una solución de 4-fluoro-benzonitrilo (1000 mg, 8,26 mmol) en DMF (4,2 ml). El calentamiento se continuó a 60°C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró para eliminar la DMF. El residuo se lavó con agua (15 ml) se extrajo con EtOAc/hexanos (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexanos, 2/1), para dar xxx mg (xx% de rendimiento) del compuesto del epígrafe.

## Etapa 2

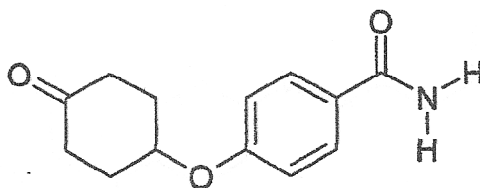
## 4-(4-oxo-ciclohexil)-benzonitrilo



10 Se combinó ácido clorhídrico (1,0 M ac., 20 ml) con una solución de la Etapa 1 en acetona (25 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y, a continuación, a 40-50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc/hexanos (25 ml) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 ml sat. ac.). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con EtOAc/hexanos (1/4) proporcionando un sólido de color blanco, el cual se purificó después mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos, 1/4), para dar mg (% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

## 15 Etapa 3

## 4-(4-oxo-ciclohexil)-benzamida



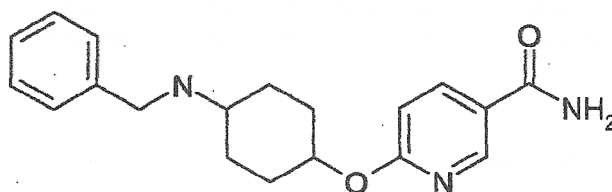
20 Se combinó el 4-(4-oxo-ciclohexil)-benzonitrilo previamente obtenido (100 mg, 0,464 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (32 mg, 0,232 mmol) en DMSO (23 ml). La mezcla se enfrió a 0°C y se agregó peróxido de hidrógeno (0,139 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se interrumpió con agua (15 ml). Se extrajo con EtOAc/hexanos, 2/1 (3x20 ml). Se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (20/1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/amoníaco en metanol 2,0 M), para dar el compuesto del epígrafe (40 mg, 37%).

## Etapa 4

25 Se combinó 4-(4-oxo-ciclohexil)-benzamida (20 mg, 0,085 mmol), 3-fenilpropilamina (11 mg, 0,085 mmol), triacetoxi-borohidruro (23 mg, 0,111 mmol) y ácido acético (5 µl, 0,085 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml). Se dejó en agitación durante una noche. Se purificó mediante columna SCX (amoníaco en metanol 2,0 M). El residuo se trituró con EtOAc/hexanos, 1/1, para dar un polvo de color blanco (25 mg, 86%).

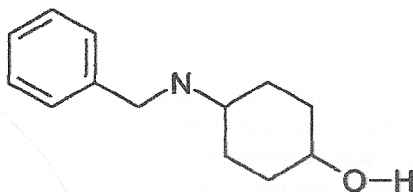
## Ejemplo 5

30 *Trans*-6-(4-bencilamino-ciclohexiloxi)-nicotinamida



## Etapa 1

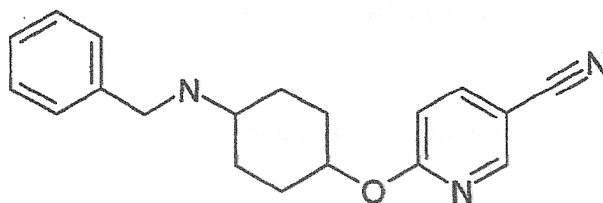
## 4-bencilamino-ciclohexanol



5 Se combinó trans-4-amino-ciclohexanol (2,0 g, 17,4 mmol) en metanol (75 ml) en un tubo sellado y, a continuación, se agregó benzaldehído (1,85 ml, 18,23 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70°C mientras se agitaba durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se dejó enfriar y se agregó borohidruro sódico (2,46 g, 65,1 mmol) en porciones. Se agitó durante una noche. El disolvente se evaporó hasta 1/3 del volumen original. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (40 ml). La capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc (20 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico. Se filtró y concentró, para dar el compuesto del epígrafe (3,5 g), el cual se usó directamente en la etapa siguiente.

## 10 Etapa 2

## 6-(4-bencilamino-ciclohexil)-nicotinonitrilo



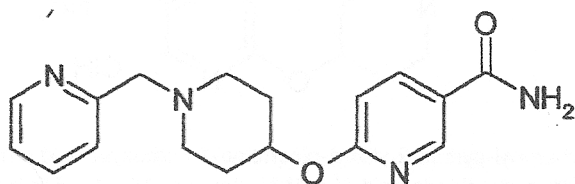
15 Se agregó gota a gota una solución de 4-bencilamino-ciclohexanol (675 mg, 3,28 mmol) en DMF (2 ml) a una suspensión de NaH (196 mg, 4,92 mmol) en DMF (3 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos y, a continuación, a 50°C durante un tiempo adicional de 40 minutos. Se agregó una solución de 6-cloronicotinonitrilo (500 mg, 3,61 mmol) en DMF (1,8 ml) gota a gota y se agitó durante una noche a 60°C. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se evaporó. El residuo se lavó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc/hexanos (2/1, 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico. Se filtró y concentró. El residuo resultante se purificó a través de una columna SCX. La purificación adicional mediante cromatografía [CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/NH<sub>3</sub> (2,0 M en metanol), 20/1], proporcionó el compuesto del epígrafe (890 mg, 88%).

## Etapa 3

25 Se agregó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (200 mg, 1,44 mmol) a una solución de 6-(4-bencilamino-ciclohexil)-nicotinonitrilo (890 mg, 2,89 mmol) en DMSO (25 ml). La reacción se enfrió a 0°C y se agregó peróxido de hidrógeno (0,87 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se interrumpió con agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml). Se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó además mediante cromatografía SCX, para dar el compuesto del epígrafe (700 mg, 74%). Espectro de masa (espray de iones): m/z = 326,0 (M+1); RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 8,61 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,36 (m, 5H), 6,74 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,10 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,22-2,07 (m, 4H), 1,58-1,33 (m, 4H).

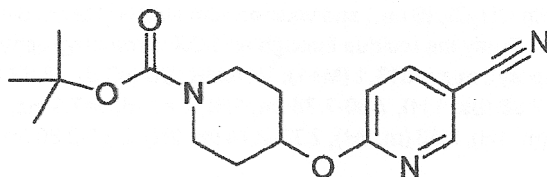
## Ejemplo 6

## 30 6-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-iloxi)-nicotinamida



## Etapa 1

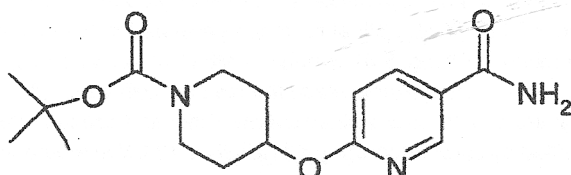
Ester terc-butílico del ácido 4-(5-ciano-piridin-2-iloxi)-piperidino-1-carboxílico



5 Se agregó gota a gota una solución de éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-piperidino-1-carboxílico (1210 mg, 6,01 mmol) en DMF (1,8 ml) a una suspensión de NaH (360 mg, 9,02 mmol) en DMF (7,2 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos y, a continuación, a 50°C durante 40 minutos adicionales. Se agregó una solución de 6-cloro-nicotinonitrilo (1000 mg, 7,22 mmol) en DMF (3,6 ml) gota a gota y se agitó durante una noche a 60°C. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se evaporó. El residuo se lavó con agua (10 ml) y se extrajo con EtO-Ac/hexanos (2/1, 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico. Se filtró y concentró. El residuo resultante se purificó a través de una columna SCX. La purificación adicional mediante cromatografía [CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/NH<sub>3</sub> (2,0 M en metanol), 20/1], proporcionó el compuesto del epígrafe (1,73 g, 94%).

Etapa 2

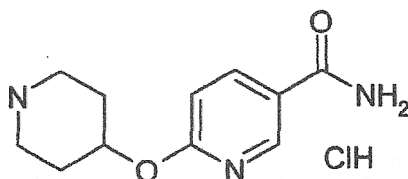
Ester terc-butílico del ácido 4-(5-carbamoil-piridin-2-iloxi)-piperidino-1-carboxílico



15 Se combinó una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(5-ciano-piridin-2-iloxi)-piperidino-1-carboxílico (1630 mg, 5,38 mmol) en DMSO (50 ml) con carbonato potásico (371 mg, 2,69 mmol). La solución se enfrió a 0°C y se agregó lentamente peróxido de hidrógeno (1,61 ml). Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó agua (25 ml) y se extrajo dos veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, para dar el compuesto del epígrafe (1669 mg, 97%) en forma de un sólido de color blanco.

20 Etapa 3

Hidrocloreto de 6-(piperidin-4-iloxi)-nicotinamida



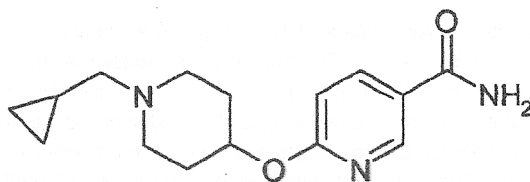
25 Se combinó éster terc-butílico del ácido 4-(5-carbamoil-piridin-2-iloxi)-piperidino-1-carboxílico (1559 mg, 4,85 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) con ácido clorhídrico (4,0 M en dioxano, 15 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 48 horas. El precipitado de color blanco se filtró lavándolo con EtOAc (10 ml). El sólido de color blanco se volvió a disolver en metanol y se concentró, para dar el compuesto del epígrafe (1195 mg, 89%).

Etapa 4

30 Se combinó 6-(piperidin-4-iloxi)-nicotinamida (100 mg, 0,45 mmol) con triacetoxi-borohidruro sódico (124 mg, 0,59 mmol) y piridina-2-carbaldehído (43 µl, 0,45 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) y se lavó con NaOH (1 M ac., 5 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó a través de una columna SCX, para dar el compuesto del epígrafe (83 mg, 59%). Espectro de masa (espray de iones): m/z = 313,1 (M+1); RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,67 (ad, J=2,2 Hz, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,12 (dd, J=2,6 y 8,8 Hz, 1H), 7,98 (bs, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,47 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,41 (bs, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,84 (d, J=8,8 Hz, 1H), 5,10 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 2,77-2,74 (m, 2H), 2,35-2,30 (m, 2H), 1,99 (bs, 2H), 1,75-1,69 (m, 2H).

**Ejemplo 7**

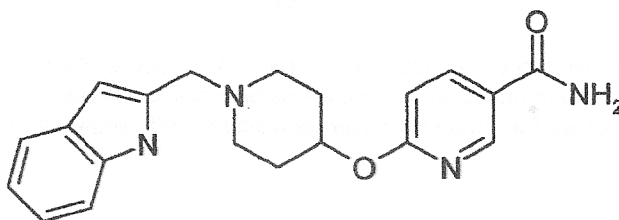
6-(1-ciclopropilmetil-piperidin-4-iloxi)-nicotinamida



5 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 6, se obtuvo el compuesto del epígrafe (89 mg, 72%). Espectro de masa (espray de iones):  $m/z = 276,1$  ( $M+1$ );  $RMN-^1H$  ( $DMSO-d_6$ ): 8,66 (m, 1H), 8,12 (app, dd,  $J=2,2$  y  $8,3$  Hz, 1H), 7,97 (bs, 1H), 7,40 (bs, 1H), 6,84 (app, d,  $J=8,3$  Hz, 1H), 5,08-5,03 (m, 1H), 2,82 (bs, 2H), 2,52 (s, 1H), 2,27-2,20 (m, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 0,86-0,83 (m, 1H), 0,50-0,45 (m, 2H), 0,10-0,07 (m, 2H).

**Ejemplo 8**

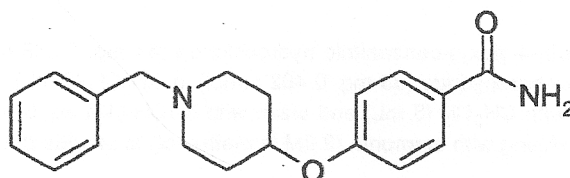
6-[1-(1H-indol-2-ilmetil)-piperidin-4-iloxi]-nicotinamida



10 Usando un procedimiento similar al del Ejemplo 6, se obtuvo el compuesto del epígrafe (110 mg, 70%). Espectro de masa (espray de iones):  $m/z = 351,1$  ( $M+1$ ).

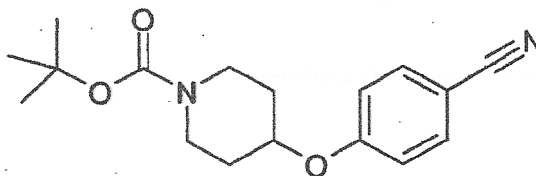
**Ejemplo 9**

4-(1-bencil-piperidin-4-iloxi)-benzamida



15  
Etapa 1

Ester terc-butílico del ácido 4-(4-ciano-fenoxi)-piperidino-1-carboxílico

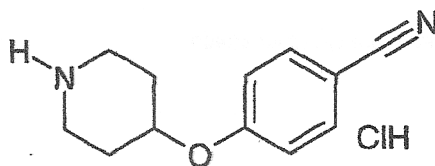


20 Se agregó una solución de N-Boc-4-hidroxipiperidina (3,0 g, 14,9 mmol) en DMF (5 ml) a una suspensión de hidruro sódico (894 mg, 22,4 mmol) en DMF (17 ml). La mezcla de reacción se agitó mientras se calentaba a  $50^{\circ}C$  durante 45 minutos. A continuación, se agregó una solución de 4-fluorobenzonitrilo (2,16 g, 17,9 mmol) en DMF (5 ml). Se agitó y calentó a  $50^{\circ}C$  durante 2 horas. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y se interrumpió con agua (0,5 ml). La DMF se evaporó. El residuo resultante se volvió a disolver en EtOAc/hexanos (2/1, 20 ml) y se lavó con agua (3x15 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante  
25 cromatografía (EtOAc/hexanos al 20% y EtOAc/hexanos al 10%) proporcionó el compuesto del epígrafe (2,32 g, 52%).



## Etapa 2

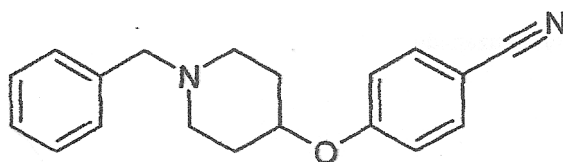
Hidrocloruro de 4-(piperidin-4-iloxi)-benzonitrilo



- 5 Se agregó gota a gota cloruro de acetilo (2,5 ml) a metanol (5,0 ml) a 0°C. La solución resultante se agitó a 0°C durante 90 minutos. A continuación, se agregó una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(4-ciano-fenoxi)-piperidino-1-carboxílico (284 mg, 0,94 mmol) en metanol. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas. El disolvente se evaporó y se trituró con éter dietílico, para dar el compuesto del epígrafe (216 mg, 96%).

## Etapa 3

4-(1-bencil-piperidin-4-iloxi)-benzonitrilo



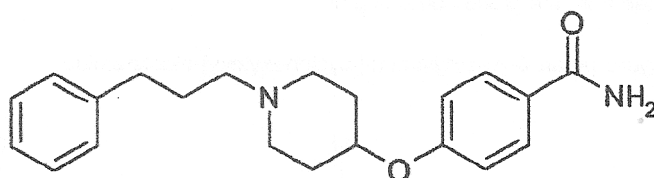
- 10  
15 Se combinó hidrocloruro de 4-(piperidin-4-iloxi)-benzonitrilo (64 mg, 0,268 mmol), benzaldehído (55 µl, 0,536 mmol) y triacetoxi-borohidruro sódico (85 mg, 0,402 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) y se lavó con NaOH (1 M ac., 5 ml). La capa orgánica se separó y se depositó sobre una columna SCX y se eluyó con amoníaco (2,0 M en metanol), para dar el compuesto del epígrafe (74 mg, 95%).

## Etapa 4

- 20 Se combinó 4-(1-bencil-piperidin-4-iloxi)-benzonitrilo (74 mg, 0,25 mmol), DMSO (2,5 ml) y carbonato potásico en polvo (18 mg, 0,13 mmol). La mezcla resultante se enfrió a 0°C y se agregó peróxido de hidrógeno (76 µl). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se interrumpió con agua (2 ml). El precipitado formado se filtró y se lavó con éter dietílico, para dar el compuesto del epígrafe (57 mg, 73%). Espectro de masa (espray de iones): m/z = 311,1 (M+1); RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 7,79 (ad, J=8,6 Hz, 3H), 7,32-7,21 (m, 5H), 7,14 (bs, 1H), 6,95 (d, J=8,6 Hz, 2H), 4,49-4,42 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,69-2,62 (m, 2H), 2,27-2,19 (m, 2H), 1,96-1,89 (m, 2H), 1,66-1,56 (m, 2H).

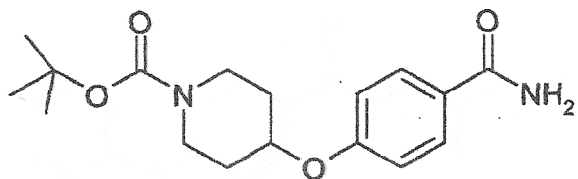
## Ejemplo 10

25 4-[1-(3-fenil-propil)-piperidin-4-iloxi]-benzamida



## Etapa 1

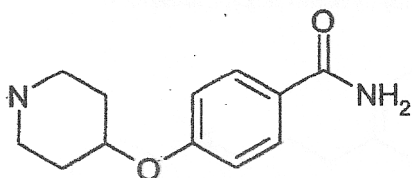
Ester terc-butílico del ácido 4-(4-carbamoil-fenoxi)-piperidino-1-carboxílico



- 5 Se combinó éster terc-butílico del ácido 4-(4-ciano-fenoxi)-piperidino-1-carboxílico del Ejemplo 9, Etapa 1 (215 mg, 0,71 mmoles) y carbonato potásico (49 mg, 0,36 mmol) en DMSO (35 ml) a 0°C. A continuación, se agregó gota a gota peróxido de hidrógeno (213  $\mu$ l). A continuación, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se interumpió con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc/hexanos (2/1, 3x20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron, para dar el compuesto del epígrafe.

## Etapa 2

Hidrocloruro de 4-(piperidin-4-iloxi)-benzamida



- 10 Se agregó ácido clorhídrico (4 M en dioxano, 3 ml) gota a gota a una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(4-carbamoil-fenoxi)-piperidino-1-carboxílico (228 mg, 0,711 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Los sólidos se filtraron y se secaron bajo presión reducida, para dar el compuesto del epígrafe (180 mg, 99%) en forma de hidrocloruro.

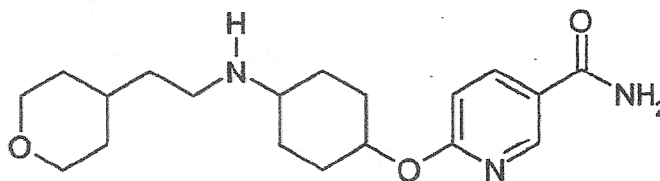
## Etapa 3

- 15 Se combinó hidrocloruro de 4-(piperidin-4-iloxi)-benzamida (102 mg, 0,397 mmol), 3-fenil-propionaldehído (106  $\mu$ l, 0,796 mmol) y triacetoxi-borohidruro (127 mg, 0,597 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) y se lavó con hidróxido sódico (1 N, ac., 5 ml). La capa orgánica se separó y se depositó sobre una columna SCX eluyendo directamente con amoníaco (2,0 en metanol). El residuo resultante se trituró con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y éter dietílico, para dar el compuesto del epígrafe (63 mg, 47%) en forma de un sólido de color blanco. Espectro de masa (espray de iones):  $m/z = 339,1$  (M+1); RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,79 (ad, J=9,0 Hz, 3H), 7,28-7,12 (m, 6H), 6,95 (d, J=9,0 Hz, 2H), 4,74-4,40 (m, 1H), 2,70-2,63 (bm, 2H), 2,56 (t, J=7,6 Hz, 2H), 2,31-2,15 (bm, 2H), 2,22-2,15 (bm, 2H), 1,96-1,89 (bm, 2H), 1,71 (pentete, J=7,3 Hz, 2H), 1,63-1,56 (m, 2H).

REIVINDICACIONES

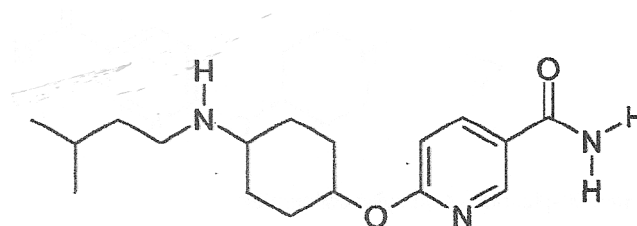
1. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

6-[4-[2-(tetrahidro-piran-4-il)-etilamino]-ciclohexiloxi]-nicotinamida,

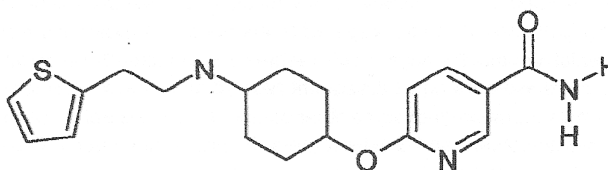


5

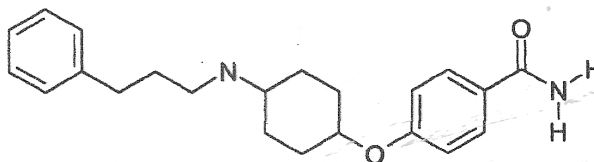
6-[4-(3-metil-butilamino)-ciclohexiloxi]-nicotinamida,



6-[4-(2-tiofen-2-il-etilamino)-ciclohexiloxi]-nicotinamida,

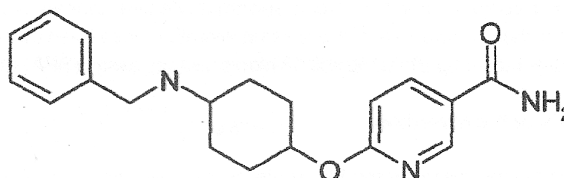


4-[4-(3-fenil-propilamino)-ciclohexiloxi]-benzamida,

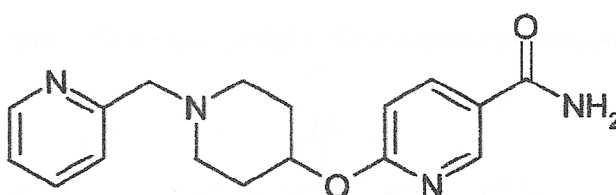


10

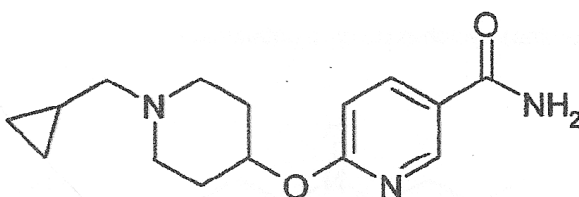
*Trans*-6-(4-bencilamino)-ciclohexiloxi)-nicotinamida,



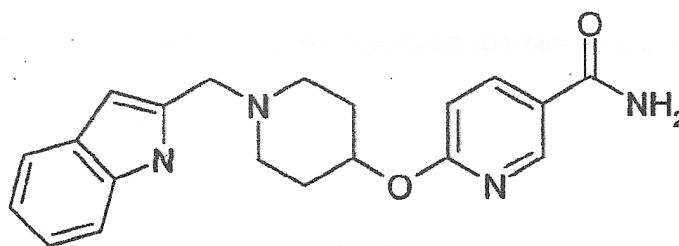
6-(1-piridin-2-ilmetil-piperidin-4-iloxi)-nicotinamida,



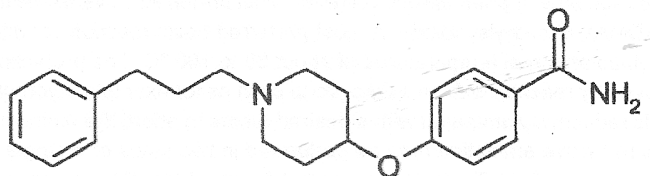
6-(1-ciclopropilmetil-piperidin-4-iloxi)-nicotinamida,



6-[1-(1H-indol-2-ylmetil)-piperidin-4-iloxi]-nicotinamida,



5 4-[1-(3-fenil-propil)-piperidin-4-iloxi]-benzamida,



o una sal, solvato, enantiómero, diastereómero o una mezcla diastereomérica del mismo aceptable farmacéuticamente.

- 10
2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que la sal aceptable farmacéuticamente es la sal del ácido clorhídrico, la sal del ácido metanosulfónico, la sal hidrobromuro, la sal bisulfato o la sal del ácido tartárico.
3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en asociación con un vehículo, diluyente y/o excipiente.
- 15
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 para su uso como un medicamento.
5. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad.
6. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la fabricación de un medicamento para la supresión del apetito.
- 20
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, para su uso en el tratamiento de la obesidad.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, para su uso en la supresión del apetito.