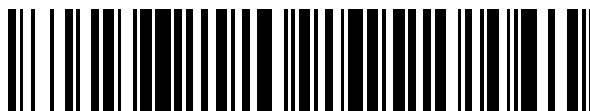


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 462 240**

51 Int. Cl.:

C07D 241/04	(2006.01)	A61P 25/28	(2006.01)
C07D 241/08	(2006.01)	A61K 31/495	(2006.01)
C07D 243/08	(2006.01)	A61K 31/496	(2006.01)
C07D 401/06	(2006.01)		
C07D 403/04	(2006.01)		
C07D 403/06	(2006.01)		
C07D 405/08	(2006.01)		
A61P 25/00	(2006.01)		
A61P 25/14	(2006.01)		
A61P 25/16	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2007** **E 12160350 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.04.2014** **EP 2562168**

54 Título: **Piperazinas terapéuticas como inhibidores de PDE4**

30 Prioridad:

28.02.2006 US 777291 P

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

22.05.2014

73 Titular/es:

**DART NEUROSCIENCE (CAYMAN) LTD (100.0%)
4th Floor, Queensgate House, 113 South Church
Street, PO Box 1994
Grand Cayman, KY 1104 , KY**

72 Inventor/es:

**KEENAN, TERENCE P. y
KAPLAN, ALAN P.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 462 240 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

Piperazinas terapéuticas como inhibidores de PDE4

Referencia cruzada a las solicitudes relacionadas

Antecedentes de la invención

- 5 Se calcula que de 4 a 5 millones de americanos (aproximadamente 2% de todas las edades y 15% de los mayores de 65 años) tienen alguna forma y grado de deterioro cognitivo. El deterioro cognitivo (disfunción o pérdida de las funciones cognitivas, el proceso por el cual se adquiere, se conserva y se usa el conocimiento) se produce comúnmente asociado con trastornos o afecciones del sistema nervioso central (SNC), incluyendo deterioro de la memoria asociado a la edad, delirio (a veces llamado estado confusional agudo), demencia (a veces clasificada como de tipo Alzheimer o no Alzheimer), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington (corea), retraso mental (por ejemplo, síndrome de Rubinstein-Taybi), enfermedad cerebrovascular (por ejemplo, accidente cerebrovascular, isquemia), trastornos afectivos (p. ej., depresión), trastornos psicóticos (p. ej., esquizofrenia, autismo (Síndrome de Kanner)), trastornos neuróticos (es decir, ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo), trastorno por déficit de atención (ADD), hematoma subdural, hidrocefalia de presión normal, tumor cerebral, traumatismo craneal o cerebral.

- 15 La disfunción cognitiva típicamente se manifiesta por una o más deficiencias cognitivas, que incluyen deterioro de la memoria (incapacidad para aprender nueva información o recordar información aprendida previamente), afasia (alteración del lenguaje/habla), apraxia (capacidad deteriorada para llevar a cabo actividades motoras a pesar de la función motora intacta), agnosia (fallo en el reconocimiento o identificación de objetos a pesar de la función sensorial intacta), alteración en el funcionamiento ejecutivo (p. ej., planificación, organización, secuenciación, abstracción).

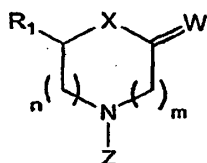
- 20 La disfunción cognitiva produce un deterioro significativo del funcionamiento social y/u ocupacional, que puede interferir con la capacidad de un individuo para realizar actividades de la vida diaria y tiene un gran impacto en la autonomía y la calidad de vida del individuo. Por lo tanto, actualmente se necesitan compuestos y métodos que sean útiles para mejorar la función cognitiva en animales.

- 25 Las fosfodiesterasas (E.C. 3.1.4.17) son una clase de enzimas que catalizan la hidrólisis del enlace 3'-fosfodiéster de los nucleótidos 3',5'-cíclicos. La isoforma fosfodiesterasa 4 (PDE4) hidroliza específicamente el monofosfato 3',5'-cíclico de adenosina (cAMP) para formar el monofosfato de 5'-adenosina (5'-AMP). El cAMP es un segundo mensajero intracelular bien estudiado que se sabe que es responsable de la regulación de una serie de procesos celulares incluyendo la regulación transcripcional. Una ruta de señalización que se sabe que es regulada por niveles intracelulares de cAMP es la ruta de CREB. La ruta de CREB es responsable de la regulación de la actividad transcripcional en el cerebro (incluyendo el hipocampo) que conduce a la síntesis de proteínas necesarias para el aprendizaje y la memoria, en especial la consolidación de la memoria de corto plazo a largo plazo. Se sabe que la inhibición de la PDE4 mejora la función cognitiva en mamíferos, incluyendo la memoria contextual y el reconocimiento de objetos (Tully, et al., *Nature Reviews Drug Discovery*, 2003, 2, 267-277; y Barad, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1998, 95, 15020-15025). También se ha mostrado que mejora la memoria en animales con la función de CREB deteriorada (véase Bourthouladze, et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100, 10518-10522).

- 35 Numerosas empresas han invertido en el desarrollo de inhibidores de PDE4 específicos para tratar una variedad de enfermedades, lo más destacado en el campo antiinflamatorio (p. ej. Rolipram™, y Ariflo™). Un efecto secundario común de estos tratamientos ha sido la inducción de emesis. Por consiguiente, se necesitan en particular compuestos inhibidores de la PDE4 que produzcan poca o no produzcan emesis.

40 Compendio de la invención

La invención se refiere a compuestos que inhiben la PDE4 y que son útiles para mejorar la función cognitiva, Por consiguiente, en una realización la invención proporciona un compuesto de fórmula I:



(I)

45 en donde:

R₁ es H, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanilo (C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-carbonilo, alcaniloxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₆), halogenoalquilo (C₁-C₆), arilo, aril-alquilo(C₁-C₆), aril-alcoxi(C₁-C₆), aril-alcanilo(C₁-C₆), het, het-alquilo(C₁-C₆), het-alcoxi(C₁-C₆), o het-alcanilo(C₁-C₆);

n es 1 ó 2;

m e 1 ó 2;

W es O, S, o 2 hidrógenos;

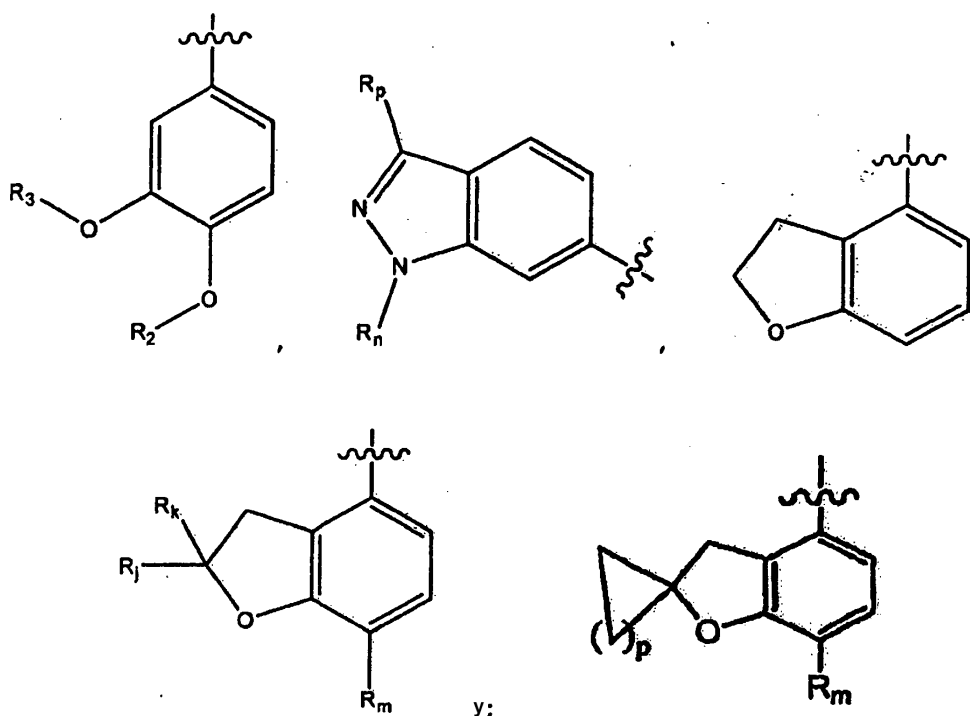
X es O o N-Y-R₄;

- 5 Y es un enlace directo, -CH₂-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -C(=O)NR_a-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, o -S(=O)₂NR_a-;

R₄ es H, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanoilo (C₁-C₆), hidroxilo, cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₆), halogenoalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-carbonilo, carboxi, arilo, aril-alquilo(C₁-C₆), het, NR_dR_e, -C(=O)NR_dR_e, NR_dR_e-alquilo(C₁-C₆), o het-alquilo(C₁-C₆);

- 10 R_a es H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), alcoxi(C₁-C₆)-alquilo(C₂-C₆), o cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₆);

Z se selecciona del grupo que consiste en



- 15 en donde R₂ es alquilo (C₁-C₆), o halogenoalquilo (C₁-C₆); R₃ es cicloalquilo (C₃-C₈); R_j, R_k, R_m, R_n, y R_p se selecciona cada uno independientemente de H, alquilo (C₁-C₆), halogenoalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), halogenoalcoxi (C₂-C₆), cicloalquiloxi (C₃-C₈), y cicloalquil(C₃-C₈)-alcoxi(C₁-C₆); p es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; y cualquier Z puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de alquilo (C₁-C₆), halogenoalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), halogenoalcoxi (C₂-C₆), cicloalquiloxi (C₃-C₈), y cicloalquil(C₃-C₈)-alcoxi(C₁-C₆);

cada R_d y R_e es independientemente H, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alquenoilo (C₂-C₆), alquinoilo (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alquenoiloxi (C₂-C₆), alquinoiloxi (C₂-C₆), alcanoilo (C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-carbonilo, cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₆), arilo, aril-alquilo(C₁-C₆), NR_fR_g, o aril-alcoxi(C₁-C₆); y

- 25 cada R_f y R_g es independientemente H, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanoilo (C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-carbonilo, cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₆), arilo, aril-alquilo(C₁-C₆), o aril-alcoxi(C₁-C₆); o R_f y R_g junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidino, piperidina, piperazino, morfolino o tiomorfolino; en donde cualquier arilo o het de R₁ o R₄ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo (C₁-C₆), fenilo, alcoxi (C₁-C₆), alcanoilo (C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-carbonilo, alcanoiloxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₆), halogenoalquilo (C₁-C₆), cicloalquiloxi (C₃-C₈), cicloalquil(C₃-C₈)-alcoxi(C₁-C₆), halogenoalcoxi (C₂-C₆), ciano, nitro, halógeno, carboxi o NR_dR_e;

y en donde el anillo que contiene X está opcionalmente sustituido en carbono con uno o más de halógeno, alquilo (C₁-C₆) o alcoxi (C₁-C₆);

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en combinación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 La invención también se refiere a un método terapéutico para mejorar la función cognitiva en un animal, que comprende administrar al animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

10 La invención también se refiere a un método para inhibir receptores de PDE4 (in vitro o in vivo) que comprende poner en contacto los receptores con una cantidad inhibidora eficaz de un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

La invención también se refiere a un método terapéutico para tratar una enfermedad o afección en un animal en donde está implicada la actividad de los receptores de PDE4 y se desea la inhibición de la actividad del receptor de PDE4, que comprende administrar al animal una cantidad eficaz inhibidora de PDE4 de un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

- 15 La invención también se refiere a un método para activar la ruta de CREB en un animal, que comprende administrar al animal una cantidad eficaz activadora de la ruta de CREB de un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

20 La invención también se refiere a un método para activar la ruta de CREB in vitro, que comprende poner en contacto una muestra que comprende células SK-N-MC que expresan establemente una construcción de CRE-luciferasa, con una cantidad eficaz activadora de la ruta de CREB de un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

La invención también se refiere a un método terapéutico para tratar un trastorno psiquiátrico en un animal, que comprende administrar a un animal que lo necesite, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

- 25 La invención proporciona un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para usar en terapia médica (p. ej., para usar en la mejora de la función cognitiva o para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección en donde esté indicada la inhibición de la función del receptor de PDE4, o para tratar un trastorno psiquiátrico), así como al uso de un compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento útil para mejorar la función cognitiva en un animal.

- 30 La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para fabricar un medicamento útil para inhibir receptores de PDE4 en un animal.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para fabricar un medicamento útil para activar la ruta de CREB en un animal.

- 35 La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para fabricar un medicamento útil para tratar un trastorno psiquiátrico en un animal.

La invención también proporciona procedimientos sintéticos y productos intermedios descritos en la presente memoria, que son útiles para preparar compuestos de fórmula (I), o sus sales. Algunos compuestos de fórmula I pueden ser útiles como productos intermedios para preparar otros compuestos de fórmula I.

- 40 Los compuestos representativos de fórmula I también se han ensayado y se ha encontrado que producen poca o no producen emesis.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra datos para un compuesto representativo de la invención 50 en el ensayo de memoria contextual (condicionamiento del miedo) descrito en la presente memoria más adelante.

- 45 La figura 2 muestra datos para un compuesto representativo de la invención 50 en el ensayo de reconocimiento de objetos nuevos (RON) descrito en la presente memoria más adelante.

Descripción detallada

- 50 Se usan las siguientes definiciones salvo que se describa otra cosa: halógeno es fluoro, cloro, bromo o yodo. Alquilo, alcoxi, etc. indican grupos tanto de cadena lineal como ramificada; pero la referencia a un radical individual tal como propilo, abarca solo el radical de cadena lineal, haciéndose referencia específicamente a un isómero de cadena ramificada tal como isopropilo. Arilo indica un radical fenilo o un radical carbocíclico bicíclico condensado en orto que tiene aproximadamente de 9 a 10 átomos en el anillo, en el que al menos un anillo es aromático; Het abarca un

radical de un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, que contiene un total de 3-20 átomos, incluyendo uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4, 5 ó 6) átomos de carbono, y uno o más (p. ej., 1, 2, 3 ó 4) heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y N(X) en donde X está ausente o es H, O, alquilo (C₁-C₄), fenilo o bencilo, en donde uno o más carbonos del anillo de Het pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo (=O); Heteroarilo abarca un radical de un anillo aromático monocíclico que contiene 5 ó 6 átomos en el anillo que consisten en carbono y de 1 a 4 heteroátomos, cada uno seleccionado del grupo que consiste en oxígeno no peróxido, azufre y N(X) en donde X está ausente o es H, O, alquilo (C₁-C₄), fenilo o bencilo, así como un radical de un heterociclo bicíclico condensado en orto de aproximadamente 8 a 10 átomos en el anillo derivado del mismo, en particular un benzoderivado o uno derivado por condensación de un dirradical propileno, trimetileno o tetrametileno al mismo. El término Het abarca Heteroarilo. Aril-alquilo(C₁-C₆) es un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos arilo; Het-alquilo(C₁-C₆) es un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos Het; y Heteroaril-alquilo(C₁-C₆) es un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos Heteroarilo.

El término "animal" como se usa en la presente memoria incluye pájaros, reptiles y mamíferos (p. ej., mamíferos domesticados y seres humanos).

La expresión "trastorno psiquiátrico" como se usa en la presente memoria, incluye trastornos psicóticos, trastornos neurológicos y trastornos neuróticos. La expresión incluye esquizofrenia, deterioro de la memoria asociado a la edad (DMAE); deterioro cognitivo leve (DCL), delirio (estado confusional agudo); depresión, demencia (a veces clasificada además como demencia de tipo Alzheimer o no Alzheimer); enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; enfermedad de Huntington (corea); retraso mental; (p. ej., síndrome de Rubenstein-Taybi y Down); enfermedad cerebrovascular (p. ej., demencia vascular, cirugía poscardiaca); trastornos afectivos; trastornos psicóticos; autismo (síndrome de Kanner); trastornos neuróticos; trastorno por déficit de atención (TDA); hematoma subdural; hidrocefalia de presión normal; tumor cerebral; traumatismo craneal (trastorno conmocional) o traumatismo cerebral.

Los expertos en la técnica apreciarán que los compuestos de la invención que tienen un centro quiral pueden existir y se pueden aislar en formas ópticamente activas y racémicas. Algunos compuestos pueden presentar polimorfismo. Debe entenderse que la presente invención abarca cualquier forma racémica, ópticamente activa, polimórfica o estereoisómera, o mezclas de las mismas, de un compuesto de la invención, que tiene las propiedades útiles descritas en la presente memoria, siendo bien conocido en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas (por ejemplo, por resolución de la forma racémica por técnicas de recristalización, por síntesis de materiales de partida ópticamente activos, por síntesis quiral, o por separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral) y cómo determinar la actividad inhibidora de la PDE4 usando ensayos convencionales descritos en la presente memoria, o usando ensayos similares que son bien conocidos en la técnica.

Los valores específicos y preferidos listados a continuación para radicales, sustituyentes e intervalos, son solo para ilustrar; no excluyen otros valores definidos y otros valores dentro de intervalos definidos para los radicales y sustituyentes.

Específicamente, alquilo (C₁-C₆) puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, 3-pentilo o hexilo; cicloalquilo (C₃-C₈) puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₆) puede ser ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, 2-ciclopropiletilo, 2-ciclobutiletilo, 2-ciclopentiletilo o 2-ciclohexiletilo; alcoxi (C₁-C₆) puede ser metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, pentoxi, 3-pentoxi o hexiloxi; alcanilo (C₁-C₆) puede ser acetilo, propanoilo o butanoilo; halogenoalquilo (C₁-C₆) puede ser yodometilo, bromometilo, clorometilo, fluorometilo, trifluorometilo, 2-cloroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo o pentafluoroetilo; alcoxi(C₁-C₆)-carbonilo puede ser metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo o hexiloxicarbonilo; alcanilo(C₁-C₆) puede ser acetoxi, propanoiloxi, butanoiloxi, isobutanoiloxi, pentanoiloxi o hexanoiloxi; cicloalquiloxi (C₃-C₈) puede ser ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi o ciclohexiloxi; arilo puede ser fenilo, indenilo o naftilo; y heteroarilo puede ser furilo, imidazolilo, triazolilo, triazinilo, oxazoilo, isoxazoilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, pirazinilo, tetrazolilo, piridilo, (o sus N-óxidos), tienilo, pirimidinilo (o sus N-óxidos), indolilo, isoquinolilo (o sus N-óxidos) o quinolilo (o sus N-óxidos).

Un valor específico para R₁ es alcoxi (C₁-C₆), alcanilo (C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-carbonilo, alcanilo(C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₆), halogenoalquilo (C₁-C₆), arilo, aril-alquilo(C₁-C₆), aril-alcoxi(C₁-C₆), aril-alcanilo(C₁-C₆), het, het-alquilo(C₁-C₆), het-alcoxi(C₁-C₆), o het-alcanilo(C₁-C₆).

Un valor específico para R₁ es H, alquilo (C₁-C₆), arilo, aril-alquilo(C₁-C₆), o het.

Un valor específico para R₁ es H, bencilo, indolilo, fenilo, 2-metilpropilo, 2-metilbencilo, 3-metilbencilo, 4-metilbencilo, α-fenilbencilo, fenetilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, 4-fenilbencilo, 4-etoxibencilo, isopropilo, ciclohexilmetilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo o 4-metoxifenilo.

Un valor específico para n es 1.

Un valor específico para n es 2.

Un valor específico para m es 1.

Un valor específico para m es 2.

Un valor específico para X es N-Y-R₄.

Un valor específico para Y es un enlace directo, -CH₂-, -C(=O)-, o -S(=O)₂-.

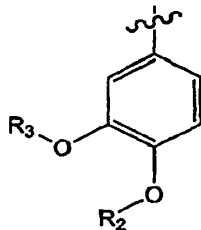
5 Un valor específico para R₄ es H, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanoilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₂-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-carbonilo, carboxi, arilo, aril-alquilo(C₁-C₆), het, NR_dR_e, -C(=O)NR_dR_e, o het-alquilo(C₁-C₆).

10 Un valor específico para Y-R₄ es H, terc-butoxicarbonilo, formilmetilo, piridilmetilo, metilo, etilaminocarbonilo, etilsulfonilo, bencilsulfonilo, bencilo, acetilo, metoxicarbonilmetilo, metilsulfonilo, etilo, carboximetilo, propilo, 2-hidroxietilo, metoxiaminocarbonilmetilo, benciloxiaminocarbonilmetilo, prop-2-eniloxiaminocarbonilmetilo, hidroxiaminocarbonilmetilo, hidroxiacetilo, 2-metilhidrazocarbonilmetilo, hidrazocarbonilmetilo, 2,2-dimetilhidrazocarbonilmetilo, o etoxicarbonilo.

Un valor específico para Z es un anillo de fenilo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alcoxi (C₁-C₆), halogenoalcoxi (C₁-C₆), cicloalcoxi (C₃-C₈), y cicloalquil(C₃-C₈)-alcoxi(C₁-C₆).

15 Un valor específico para Z es un anillo de fenilo que está condensado con un sistema de anillo mono o bicíclico, saturado, parcialmente insaturado o aromático, que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 átomos seleccionados de carbono, oxígeno y NR_b, en donde el sistema de anillo mono o bicíclico de Z está opcionalmente sustituido con uno o más R_c, y en donde el anillo de fenilo que está condensado con el sistema de anillo mono o bicíclico está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo (C₁-C₆), halogenoalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), halogenoalcoxi (C₂-C₆), cicloalquiloxi (C₃-C₈), y cicloalquil(C₃-C₈)-alcoxi(C₁-C₆).

20 Un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en donde Z tiene la siguiente fórmula:



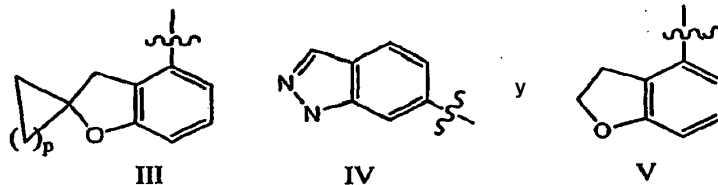
en donde:

R₂ es alquilo (C₁-C₆) o halogenoalquilo (C₁-C₆); y

R₃ es alquilo (C₁-C₆), halogenoalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), o cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₆).

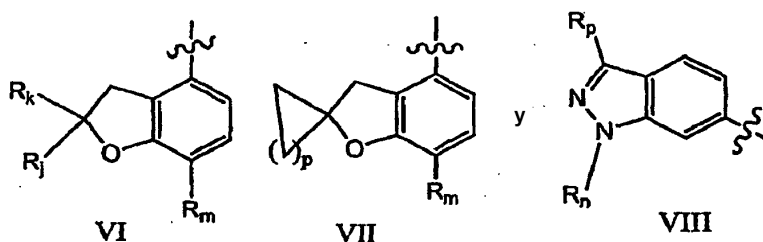
25 Un valor específico para R₂ es metilo y R₃ es ciclopropilo.

Un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en donde Z se selecciona de una estructura de fórmula III, IV y V:



30 que está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (C₁-C₆), halogenoalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), halogenoalcoxi (C₂-C₆), cicloalquiloxi (C₃-C₈), y cicloalquil(C₃-C₈)-alcoxi(C₁-C₆); en donde p es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6.

Un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en donde Z se selecciona de una estructura de fórmula VI, VII y VIII:



en donde:

- 5 R_j , R_k , R_m , R_n , y R_p se selecciona cada uno independientemente de H, alquilo (C_1-C_6), halogenoalquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquil(C_3-C_8)-alquilo(C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), halogenoalcoxi (C_2-C_6), cicloalquiloxi (C_3-C_8), y cicloalquil(C_3-C_8)-alcoxi(C_1-C_6); y p es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6.

Un grupo específico de compuestos de fórmula I son compuestos en donde R_j y R_k se seleccionan independientemente de H y metilo; R_m es metoxi; R_n es ciclopentilo; R_p es etilo; y p es 3.

- 10 En los ejemplos más adelante se presentan compuestos específicos de fórmula I (p. ej., compuestos 49-120).

Se proporcionan procedimientos para preparar compuestos de fórmula I como realizaciones adicionales de la invención, y se ilustran mediante los siguientes procedimientos en los que los significados de los radicales genéricos son como se han dado antes, salvo que se precise otra cosa.

- 15 En una realización, la invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula I, o una de sus sales, como se describe en la presente memoria, que comprende:

a) desproteger un compuesto correspondiente que comprende uno o más grupos protectores para proporcionar el compuesto de fórmula I;

b) formar una sal farmacéuticamente aceptable a partir de un compuesto de fórmula I; o

- 20 c) convertir un compuesto de fórmula I en donde X es N-Y- R_4 y Y- R_4 considerado en conjunto es H, en un compuesto correspondiente de fórmula I, en donde Y- R_4 es distinto de H.

- 25 En los casos donde los compuestos son suficientemente básicos o ácidos para formar sales de ácido o base no tóxicas, estables, puede ser adecuada la administración de los compuestos como sales. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son sales de adición de ácido orgánico formadas con ácidos que forman un anión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartrato, succinato, benzoato, ascorbato, α -cetoglutarato, y α -glicerofosfato. También se pueden formar sales inorgánicas adecuadas, incluyendo sales de hidrocloreuro, sulfato, nitrato, bicarbonato y carbonato.

- 30 Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden obtener usando procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico tal como una amina con un ácido adecuado, dando un anión fisiológicamente aceptable. También se pueden hacer las sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio, potasio o litio) o metales alcalinotérreos (por ejemplo calcio) de ácidos carboxílicos.

Los compuestos de fórmula I se pueden formular como composiciones farmacéuticas y administrar a un hospedante mamífero, tal como un paciente humano, en una variedad de formas adaptadas a la vía de administración elegida, es decir, vías oral o parenteral, intravenosa, intramuscular, tópica o subcutánea.

- 35 Por lo tanto, los presentes compuestos se pueden administrar de forma sistémica, p. ej., por vía oral, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable. Se pueden encerrar en cápsulas de gelatina de cubierta dura o blanda, se pueden comprimir en comprimidos, o se pueden incorporar directamente con la comida de la dieta del paciente. Para la administración terapéutica oral, el compuesto activo se puede combinar con uno o más excipientes y usar en forma de comprimidos para ingerir, comprimidos bucales, pastillas para chupar, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, y similares. Dichas composiciones y preparaciones deben contener al menos 0,1% del compuesto activo. Por supuesto, el porcentaje de las composiciones y preparaciones se puede variar y puede estar de forma conveniente entre aproximadamente 2 y aproximadamente 60% en peso de una forma farmacéutica unitaria dada. La cantidad del compuesto activo en dichas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtenga un nivel de dosificación eficaz.

- 45 Los comprimidos, pastillas para chupar, píldoras, cápsulas y similares, también pueden contener lo siguiente: aglutinantes tales como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como

fosfato dicálcico; un disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico y similares; un lubricante tal como estearato magnésico; y se puede añadir un agente edulcorante tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo, o un agente de sabor tal como menta, aceite de gaulteria, o aroma de cereza. Cuando la forma farmacéutica unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido, tal como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Pueden estar presentes varios otros materiales como recubrimientos o para modificar de otra manera la forma física de la forma farmacéutica unitaria sólida. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras o cápsulas se pueden recubrir con gelatina, cera, laca o azúcar, y similares. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa o fructosa como un agente edulcorante, metil y propilparaben como conservantes, un colorante y aroma tal como aroma de cereza o naranja. Por supuesto, cualquier material usado en la preparación de cualquier forma farmacéutica unitaria debe ser farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxico en las cantidades usadas. Además, el compuesto activo se puede incorporar en preparaciones y dispositivos de liberación sostenida.

El compuesto activo también se puede administrar por vía intravenosa o intraperitoneal por infusión o inyección. Se pueden preparar soluciones del compuesto activo o sus sales en agua, opcionalmente mezclado con un tensioactivo no tóxico. También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos, triacetina y mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para inyección o infusión pueden incluir disoluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden el principio activo, que están adaptadas para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones estériles inyectables o infundibles, opcionalmente encapsuladas en liposomas. En todos los casos, la forma de dosificación final debe ser estéril, fluida y estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento. El excipiente o vehículo líquido puede ser un disolvente o medio de dispersión líquido que comprende, por ejemplo, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos, y similares), aceites vegetales, ésteres de glicerilo no tóxicos, y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, por formación de liposomas, por el mantenimiento del tamaño de partículas requerido en el caso de dispersiones, o por el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos se puede llevar a cabo mediante diferentes agentes antibacterianos y antifúngicos, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, tampones o cloruro sódico. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede llevar a cabo usando en las composiciones agentes que retrasan la absorción, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles típicamente se preparan incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en el disolvente adecuado con varios de los otros ingredientes enumerados antes, según sea necesario, seguido de esterilización por filtración. En el caso de polvos estériles para preparar soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son las técnicas de secado a vacío y liofilizado, que dan un polvo del principio activo más cualquier ingrediente adicional deseado presente previamente en las disoluciones esterilizadas por filtración.

Para la administración tópica, los presentes compuestos se pueden aplicar en forma pura, es decir, cuando son líquidos. Sin embargo, en general será conveniente administrarlos a la piel en forma de composiciones o formulaciones, en combinación con un vehículo dermatológicamente aceptable, que puede ser un sólido o un líquido.

Los vehículos sólidos útiles incluyen sólidos finamente divididos tales como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina, y similares. Los vehículos líquidos útiles incluyen agua, alcoholes o glicoles o mezclas de agua-alcohol/glicol, en las que los presentes compuestos se pueden disolver o dispersar en niveles eficaces, opcionalmente con ayuda de tensioactivos no tóxicos. Se pueden añadir adyuvantes tales como fragancias y agentes antimicrobianos adicionales para optimizar las propiedades para un uso dado. Las composiciones líquidas resultantes se pueden aplicar con almohadillas absorbentes, usadas para impregnar vendajes y otros apósitos, o pulverizar sobre la zona afectada usando pulverizadores de tipo bomba o de aerosol.

También se pueden usar espesantes tales como polímeros sintéticos, ácidos grasos, sales y ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, celulosas modificadas o materiales minerales modificados, con vehículos líquidos para formar pastas para extender, geles, pomadas, jabones y similares, para aplicar directamente a la piel del usuario.

Las dosificaciones útiles de los compuestos de fórmula I se pueden determinar comparando su actividad in vitro y actividad in vivo en modelos animales. Los métodos para la extrapolación de dosificaciones eficaces en ratones, y otros animales, a seres humanos son conocidos en la técnica.

La cantidad del compuesto, o una sal activa o derivado de la misma, necesaria para usar en el tratamiento variará no solo con la sal particular seleccionada, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección que se está tratando y la edad y afección del paciente, y finalmente dependerá del criterio del facultativo o médico que atiende.

Sin embargo, en general, una dosis adecuada estará en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg, p. ej., de aproximadamente 10 a aproximadamente 75 mg/kg de peso corporal por día, tal como de 3 a aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal del receptor por día, preferiblemente en el intervalo de 0,5 a 90 mg/kg/día, lo más preferiblemente en el intervalo de 1 a 60 mg/kg/día. El compuesto se administra de forma conveniente en forma de dosificación unitaria; que contiene, por ejemplo, de 1 a 1000 mg, convenientemente de 10 a 750 mg, lo más convenientemente, de 50 a 500 mg de principio activo por forma de dosificación unitaria. De forma ideal, el principio activo se debe administrar para alcanzar concentraciones plasmáticas máximas del compuesto activo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 75 μM , preferiblemente, de aproximadamente 1 a 50 μM , lo más preferiblemente, de aproximadamente 2 a aproximadamente 30 μM . Esto se puede lograr, por ejemplo, por inyección intravenosa de una solución del principio activo del 0,05 al 5%, opcionalmente en disolución salina, o por administración por vía oral en forma de un bolo que contiene aproximadamente 1-100 mg del principio activo. Se pueden mantener niveles en sangre deseables mediante la infusión continua para proporcionar aproximadamente 0,01-5,0 mg/kg/h o mediante infusiones intermitentes que contienen aproximadamente 0,4-15 mg/kg del o de los principios activos. La dosis deseada se puede presentar de forma conveniente en una sola dosis o como dosis divididas administradas a intervalos adecuados, por ejemplo, como 2, 3, 4 o más subdosis al día. Las propias subdosis se pueden dividir más, p. ej., en un número de administraciones discretas aproximadamente espaciadas.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar opcionalmente en combinación con uno o más agentes terapéuticos diferentes que son eficaces para mejorar la cognición o tratar un trastorno psiquiátrico y/o uno o más agentes terapéuticos que son eficaces para tratar el deterioro de la memoria asociado a la edad (DMAE); deterioro cognitivo leve (DCL), delirio (estado confusional agudo); demencia (a veces clasificada además como demencia de tipo Alzheimer o no Alzheimer); enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; enfermedad de Pick, esclerosis múltiple, enfermedad de Huntington (corea); retraso mental; (p. ej., Rubenstein-Taybi, síndrome de X frágil, síndrome de Angelman, síndrome de Coffin-Lowry y síndrome de Down); enfermedad de Wilson, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, neurofibromatosis de tipo 1, síndrome de Wernicke-Korsakoff, enfermedad cerebrovascular (p. ej., demencia vascular, cirugía poscardiaca); trastornos afectivos; trastornos psicóticos; autismo (síndrome de Kanner); trastornos neuróticos; trastorno por déficit de atención (TDA); hematoma subdural; hidrocefalia de presión normal; tumor cerebral; traumatismo craneal (trastorno concusional) y traumatismo cerebral (véase DSM-IV, APA 1994).

La capacidad de un compuesto para inhibir la actividad de PDE4 se puede determinar usando ensayos que son conocidos, o se pueden determinar usando el siguiente ensayo.

Ensayo de inhibición de la PDE4

Se usó PDE4 de células U-937 humanas (véase, T.J. Torphy, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1992, 263,1195 - 1205). El compuesto de ensayo en diferentes concentraciones y/o vehículo se preincubó con enzima 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ en tampón Tris-HCl pH 7,5 durante 15 minutos a 25°C. La reacción se inició por adición de cAMP 1 μM y [^3H]-cAMP 0,01 μM durante otro periodo de incubación de 20 min y se terminó a 100°C. El [^3H]-AMP resultante se convirtió en [^3H]-adenosina por adición de nucleotidasa de veneno de serpiente y se separó mediante resina AG1-X2. Se separó una parte alícuota y se hizo el recuento para determinar la cantidad de [^3H]-adenosina formada. Los resultados se convirtieron en porcentaje de inhibición y se determinó la CI_{50} usando XLfit de IDBS (ID Business Solutions Ltd., 2 Occam Court, Surrey Research Park, Guildford, Surrey, GU2 7QB UK).

Se ensayaron compuestos representativos de la invención y se encontró que tenían una inhibición de PDE4 significativa en este ensayo.

La capacidad de un compuesto para activar CREB se puede determinar usando el siguiente ensayo.

Ensayo de activación de CREB

El siguiente ensayo CRE-Luci es un método de alta capacidad, bien asentado para identificar compuestos que potencian la cognición aumentando la función de la ruta de CREB. El ensayo permite la identificación de potenciadores cognitivos que no afectan solo a la función de la ruta de CREB, sino que actúan para aumentar (potenciar) la función de la ruta CREB en combinación con un agente estimulante de la función de CREB.

El ensayo se lleva a cabo (a) poniendo en contacto células hospedantes (en particular células de origen neural (p. ej., células de neuroblastoma humano SK-N-MC) que tienen un gen de luciferasa unido operativamente a un promotor de CRE) con un compuesto de ensayo y una dosis subóptima de un agente estimulante de la función de CREB (p. ej., forskolina); (b) determinando la actividad de luciferasa en las células hospedantes que se han puesto en contacto con el compuesto de ensayo y con el agente estimulador de la función de CREB; y (c) comparando la actividad de la luciferasa determinada en la etapa (b) con la actividad de la luciferasa en células de control que se han puesto en contacto con el agente estimulador de la función de CREB y que no se han puesto en contacto con el compuesto de ensayo (es decir, células de control que se han puesto en contacto solo con el agente estimulador de la función de CREB).

Las células hospedantes que comprenden el gen de la luciferasa operativamente unido a un promotor de CRE se pueden fabricar introduciendo en las células una construcción de ADN que comprende un gen de luciferasa

operativamente unido a un promotor de CRE. Las construcciones de ADN se pueden introducir en las células de acuerdo con métodos conocidos en la técnica (p. ej., transformación, absorción directa, precipitación con fosfato de calcio, electroporación, bombardeo de proyectiles, usando liposomas). Dichos métodos se describen con más detalle, por ejemplo, en Sambrooke et al., *Molecular cloning: A laboratory Manual*, 2nd edition (New York: Cold Spring Harbor University Press) (1989); y Ausubel, et al., *Current Protocols in Molecular Biology* (New York: John Wiley & Sons) (1998).

Las células SK-N-MC transfectadas establemente con la construcción de CRE-luc se siembran en placas de ensayo blancas de 96 pocillos (PerkinElmer) con una concentración de 20.000 células/pocillo en 100 µl de medio MEM completo. Estas células se incuban en un incubador de CO₂ en condiciones de cultivo celular convencionales. Después de 18 a 24 h de incubación, las células se tratan con un control con vehículo (DMSO, Sigma), los compuestos de ensayo (concentración final 5 µM), o un control positivo (HT-0712, concentración final 5 µM) (16 pocillos para cada tratamiento) durante 2 h. Después se añade forskolina (concentración final 5 µM, Sigma) a 8 pocillos de cada grupo de tratamiento y se añade una cantidad equivalente de DMSO a otros 8 pocillos. Seis horas después de la adición de forskolina, se mide la actividad de la luciferasa añadiendo 25 µl de reactivo de ensayo (BriteLite kit, PerkinElmer) a cada pocillo. Después de incubación a temperatura ambiente durante 3 min, se detecta la luminiscencia usando un lector de placa Wallac Victor5 (PerkinElmer). La relación de inducción de transcripción se obtiene por normalización de la actividad de la luciferasa del compuesto o control positivo en presencia de forskolina frente a tratamiento solo con forskolina. El tratamiento con compuesto solo sirve como control para determinar si el compuesto puede activar por sí mismo el promotor de CRE.

Se encontró que compuestos representativos de la invención aumentan la función de la ruta de CREB usando este ensayo.

La capacidad de un compuesto para modular el comportamiento cognitivo se puede evaluar usando el siguiente ensayo de memoria contextual.

Ensayo de memoria contextual: Condicionamiento de miedo

La memoria contextual es una forma de condicionamiento de miedo Pavloviano en el que un ratón que no ha recibido tratamiento previo, se pone en una cámara nueva (contexto) que contiene distintas pistas visuales, olfatorias y táctiles. Después de varios minutos de aclimatación, el ratón recibe un choque eléctrico leve, breve, en sus patas. A partir de esta experiencia negativa, el ratón recordará durante meses que esa cámara es peligrosa. Cuando se vuelve a poner en el mismo contexto un tiempo más tarde después del entrenamiento, la respuesta natural del ratón al peligro es "quedarse inmóvil", sentarse petrificado todavía durante muchos segundos. Esto es parecido a lo que les pasa a los seres humanos que experimentan miedo. El porcentaje de tiempo durante un periodo de observación que el ratón está inmóvil representa una medida cuantitativa (puntuación de memoria) de su recuerdo del contexto.

El condicionamiento contextual se ha usado extensamente para investigar los sustratos neurales que median el aprendizaje motivado por miedo (Phillips, LeDoux, *Behav Neurosci*, 1992, 106, 274-285; Kim, et al., *Behav Neurosci*, 1993, 107, 1093-1098; Bourtchouladze, et al., *Learn Mem*, 1998, 5, 365-374; y Bourtchouladze et al., *Cell*, 1994, 79, 59-68). El condicionamiento contextual también se ha usado para estudiar el impacto de diferentes mutaciones en la memoria dependiente del hipocampo (Bourtchouladze, et al., *Learn Mem*, 1998, 5, 365-374; Bourtchouladze, et al., *Cell*, 1994, 79, 59-68; Silva, et al., *Curr Biol*, 1996, 6, 1509-1518; Kogan, et al., *Curr Biol*, 1997, 7, 1-11; Abel, et al., *Cell*, 1997, 88, 615-626; y Giese, et al., *Science*, 1998, 279, 870-873); y las diferencias de tensión y antecedentes genéticos (Logue, et al., *Behav Neurosci*, 1997, 111, 104-113; y Nguyen, et al., *Learn Mem*, 2000, 7, 170-179). Debido a que la memoria fuerte se puede producir con una sesión de entrenamiento de pocos minutos, el condicionamiento contextual ha sido especialmente útil para estudiar la biología de procesos temporalmente diferentes de memoria a corto y largo plazo (Kim, et al., *Behav Neurosci*, 1993, 107, 1093-1098; Bourtchouladze, et al., *Learn Mem*, 1998, 5, 365-374; Bourtchouladze, et al., *Cell*, 1994, 79, 59-68; y Abel, et al., *Cell*, 1997, 88, 615-626). Como tal, el condicionamiento contextual es un modelo excelente para evaluar la función de diferentes compuestos-fármacos nuevos en la memoria dependiente del hipocampo.

Se usaron ratones macho C57BL/6 jóvenes-adultos (10-12 semanas de edad) y ratas macho Sprague Dawley de 250-300 g (Taconic, NY). Los ratones se alojaron en grupos (5 ratones) en jaulas de laboratorio convencionales, mientras que las ratas se alojaron por parejas y se mantuvieron en un ciclo de luz-oscuridad de 12:12. Los experimentos se llevaron a cabo siempre durante la fase de luz del ciclo. Excepto en los momentos de los ensayos, los ratones tuvieron libre acceso a alimento y agua. Estos experimentos se llevaron a cabo de acuerdo con la garantía de bienestar animal n° A3280-01 y los animales se mantuvieron de acuerdo con el Acta de bienestar animal y la guía del Departamento de Salud y Servicios Humanos.

Para evaluar la memoria contextual, se usó una tarea de condicionamiento de miedo contextual modificada, desarrollada originalmente para evaluar la memoria en ratones que no expresan CREB (Bourtchouladze, et al., *Cell*, 1994, 79, 59-68). El día del entrenamiento, el ratón se puso en la cámara de acondicionamiento (Med Associates, Inc., VA) durante 2 min antes del inicio del estímulo no condicionado (ENC), 0,5 mA, de choque en la pata de 2 s. El ENC se repitió dos veces con un intervalo entre pruebas de 1 min entre choques. El entrenamiento se hizo mediante un paquete de software automático (Med Associates, Inc., VA). Después de la última prueba de entrenamiento, los

ratones se dejaron en la cámara de acondicionamiento durante otros 30 s y después se devolvieron a sus jaulas de alojamiento. 24 horas después del entrenamiento, el ratón se puso en la misma cámara de entrenamiento y se evaluó la memoria contextual puntuando el comportamiento de inmovilidad (la "inmovilidad" sirve como puntuación de la memoria). La inmovilidad se definió como la falta completa de movimiento en intervalos de 5 segundos (Kim, et al., *Behav Neurosci*, 1993, 107, 1093-1098; Phillips, LeDoux, *Behav Neurosci*, 1992, 106, 274-285; Bourtchouladze, et al., *Learn Mem*, 1998, 5, 365-374; y Bourtchouladze, et al., *Cell*, 1994, 79, 59-68; Abel, et al., *Cell*, 1997, 88, 615-626). El tiempo de ensayo total duró 3 minutos. Después de cada sujeto experimental, el aparato de experimentación se limpió completamente con etanol al 75%, agua, se secó y se ventiló durante unos minutos.

Todos los experimentos se diseñaron y se llevaron a cabo de una forma equilibrada, lo que significa que (i) para cada una de las condiciones experimentales (p. ej., una dosis específica-efecto) se usó el mismo número de ratones experimentales y de control; (ii) cada una de las condiciones experimentales se repitió 2-3 veces independientes, y se añadieron días de repetición para generar el número final de sujetos. Se filmó el procedimiento de cada experimento. En cada experimento, el experimentador no conocía (ciego) el tratamiento de los sujetos durante el entrenamiento y el ensayo. Los datos se analizaron mediante la prueba de la t de Student para datos no pareados usando un paquete de software (Statview 5.0.1; SAS Institute, Inc). Todos los valores en el texto y las figuras se expresan como la media \pm ETM.

Los compuestos se disolvieron en DMSO/PBS al 1% y se administraron por vía intraperitoneal (I.P.) en un volumen de 8 ml/kg 20 min antes del entrenamiento. Los animales de control recibieron vehículo solo (DMSO/PBS al 1%). Para la administración oral, los compuestos se disolvieron en DMSO al 30%/CMC al 1,4%. Por consiguiente, los animales de control recibieron DMSO al 30%/CMC al 1,4%. Para cada entrenamiento y procedimiento de inyección de fármaco, se usó un grupo de animales que no habían recibido tratamiento experimental previamente.

Para evaluar los efectos del compuesto 50 en la memoria contextual, se inyectó a los ratones el compuesto 50 o vehículo 20 min antes del entrenamiento y se entrenaron con 2 pruebas de entrenamiento (ENC). Después los ratones se ensayaron en el mismo contexto 24 h después del entrenamiento (figura 1). Los ratones a los que se inyectó compuesto 50, 1 mg/kg, se quedaron inmóviles significativamente más que los ratones a los que se inyectó vehículo (32,5 \pm 3,2% frente a 22,3 \pm 3,2%; n=22 y n=20 para el compuesto 50 y controles, respectivamente; p<0,05, prueba de Student para datos no pareados). Igualmente, los ratones a los que se inyectaron 10 mg de compuesto 50 mostraron significativamente más memoria que los ratones a los que se inyectó vehículo (38,3% frente a 22,3 \pm 3,2%; n=22 y n=20, para el compuesto 50 y controles, respectivamente; p<0,005, prueba de Student para datos no pareados), mientras que 0,1 mg/kg del compuesto 50 no tenían efecto significativo en la memoria contextual.

La capacidad de un compuesto para modular el comportamiento cognitivo también se puede evaluar usando el siguiente ensayo de reconocimiento de objetos.

Ensayo de reconocimiento de objetos

El reconocimiento de objetos es una tarea etológicamente relevante para roedores, que no es resultado de refuerzo negativo (choque en las patas). Esta tarea se basa en la curiosidad natural de los roedores para explorar más los objetos nuevos en su entorno que los familiares. Obviamente, para que un objeto sea "familiar", el animal tiene que haberle prestado atención antes y recordar esta experiencia. Por lo tanto, los animales con mejor memoria prestarán atención y explorarán un nuevo objeto más que un objeto familiar para ellos. Durante el ensayo, el animal se presenta con el objeto de entrenamiento y un segundo objeto nuevo. El recuerdo del objeto del entrenamiento hace que sea familiar para el animal, y entonces pasa más tiempo explorando el nuevo objeto que el familiar (Bourtchouladze, et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100, 10518-10522). Estudios recientes de generación de neuroimágenes en seres humanos han demostrado que la memoria en el reconocimiento de objetos depende de la corteza prefrontal (CPF) (Deibert, et al., *Neurology*, 1999, 52, 1413-1417). En concordancia con estos descubrimientos, las ratas con lesiones en la CPF muestran memoria de trabajo pobre cuando tienen que discriminar entre objetos familiares y nuevos (Mitchell, Laiacona, *Behav Brain Res*, 1998, 97, 107-113). Otros estudios en monos y roedores sugieren que el hipocampo es importante para el reconocimiento de objetos nuevos (Teng, et al., *J. Neurosci*, 2000, 20, 3853-3863; Mumby, *Brain Res*, 2001, 127, 159-181). Por lo tanto, el reconocimiento de objetos proporciona un modelo de comportamiento excelente para evaluar los efectos de compuesto-fármaco en la tarea cognitiva asociada con la función del hipocampo y la corteza.

Antes de iniciar el entrenamiento, los animales se manipularon durante 3-5 min durante 5 días. El entrenamiento y ensayo se llevaron a cabo de forma idéntica para los ratones y las ratas con una excepción en las dimensiones del aparato de entrenamiento (para ratones: una caja de Plexiglas de L=48 cm; A=38 cm y H=20 cm; para ratas: una caja de Plexiglas de L=70 cm; A=60 cm y H=35 cm). El día antes del entrenamiento, se puso un animal individual en un aparato de entrenamiento situado en una habitación con poca luz y se dejó que se habituara al entorno durante 15 min (véase también, Pittenger, et al., *Neuron*, 2002, 34, 447-462; y Bourtchouladze, et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100, 10518-10522). El entrenamiento se inició 24 h después de la habituación. Se puso un animal de nuevo en la caja de entrenamiento, que contenía dos objetos idénticos (p. ej., un objeto pequeño en forma de cono), y se dejó que explorara estos objetos. Los objetos se pusieron en la zona central de la caja y la posición espacial de los objetos (lados izquierdo-derecho) se equilibró entre sujetos. Los animales se entrenaron durante 15 min. Para ensayar la retención de memoria, los animales se observaron durante 10 min, 24 h después del entrenamiento. Se

dio a un roedor dos objetos, uno de los cuales se había usado durante el entrenamiento, y por lo tanto era "familiar" y el otro que era nuevo (p. ej., un objeto pequeño en forma de pirámide). Para asegurarse que los objetivos para la discriminación no diferían en olor, después de cada sujeto experimental, el aparato y los objetos se lavaron bien con etanol al 90%, se secaron y se ventilaron durante unos minutos.

- 5 Los experimentos se grabaron en vídeo mediante un sistema de cámara de vídeo en la parte superior. Después, un observador que desconocía los tratamientos revisó las cintas y se determinaron los siguientes parámetros de comportamiento: Tiempo de exploración en cada uno de los objetos; tiempo total de exploración de los objetos; número de acercamientos a los objetos; y tiempo (latencia) para el primer acercamiento a un objeto. El índice de discriminación - puntuación de memoria - se determinó como se ha descrito previamente (Ennaceur, Aggleton, *Behav Brain Res*, 1997, 88, 181-193; y Bourchouladze, et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100, 10518-10522). Este dato se analizó mediante la prueba de la t de Student para datos no pareados usando un paquete de software (Statview 5.0.1; SAS Institute, Inc). Todos los valores en el texto y las figuras se expresan como la media \pm ETM.

La invención ahora se describirá mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Protocolo de LC/MS

- 15 Equipamiento: Unidad de separación Waters 2695, detector de absorbancia dual 2487, Micromass ZQ equipado con sonda ESI.

Preparación de la muestra: Los materiales se disolvieron en acetonitrilo y se diluyeron con el mismo volumen de agua.

- 20 Protocolo de LC: Observado, 254 nm. Sistema de disolvente, acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1%) y agua (ácido fórmico al 0,1%). Columna, XTerra MS C-18 3,5 μ m (2,1 x 50 mm), temperatura del horno 30°C. Tiempo de experimento, 10 min. Caudal 0,3 ml/min.

Método de entrada:

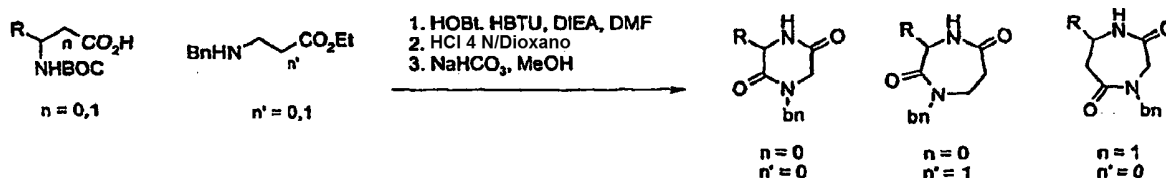
Tiempo (min)	% de acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1%)	% de agua (ácido fórmico al 0,1%)
0	10	90
5	90	10
7	90	10
7,5	10	90

Protocolo de RMN

- 25 El análisis se llevó a cabo en un RMN VarianMercury 300 MHz. Las muestras se analizaron en cloroformo-D₈ o dimetilsulfóxido-D₆. Para las muestras en cloroformo-D, se usó el tetrametilsilano (TMS) como una referencia interna, con la señal de resonancia del TMS ajustada a un desplazamiento químico de 0,00 ppm para los espectros de RMN de ¹H. Los espectros de RMN de ¹³C se ajustaron a la señal de resonancia del cloroformo residual interno a 77,23 ppm. Para el dimetilsulfóxido-D₆, se usó el pico de resonancia central residual a 2,54 ppm para ¹H y 39,51 para ¹³C como referencia para la asignación de desplazamiento químico. Los experimentos de DEPT se expresan en el listado de RMN de ¹³C mediante notación de su respectiva multiplicidad: CH, CH₂, y CH₃.

Ejemplos de preparación 1-20

Las dionas heterocíclicas que contienen nitrógeno intermedias se prepararon como se ilustra a continuación.



- 35 Ejemplo de preparación 1: 1-Bencil-3(S)-(2'-metilbencil)-piperazina-2,5-diona. Una disolución de Boc-2-metil-L-fenilalanina (2,79 g, 10 mmol) en DMF (25 ml) se trató secuencialmente con HOBt (2,03 g, 15 mmol), DIEA (4,35 ml, 25 mmol), éster etílico de N-bencilglicina (2,03 ml, 11 mmol), y HBTU (5,69 g, 15 mmol). La disolución resultante se dejó agitar durante 16 h, y después de este tiempo la mezcla se vertió en una mezcla de HCl 1 N (50 ml) y EtOAc (50 ml). Se separó la parte orgánica y se extrajo más con una disolución saturada de NaHCO₃ (50 ml) seguido de salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta un aceite, el cual se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con EtOAc/hexanos al 20% y después al 30% como eluyente para dar el producto en forma de un sólido (4,31 g, 95%). LC/MS 7,43 min, [M+1]⁺ 455.

- El producto acoplado se disolvió en disolución de cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, después se evaporó hasta sequedad y se puso en una bomba de vacío durante 24 h. Después el material desprotegido bruto se disolvió en MeOH (10 ml) y se trató con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (~10 ml). La disolución se solidificó rápidamente y la pasta resultante se filtró con ayuda de agua y aire
- 5 para proporcionar el producto sólido (2,83 g, 97%). RMN ¹H (DMSO-*d*₆) 2,28 (s, 3 H), 2,53-2,55 (m, 1 H), 2,83 (d, J = 17,1, 1 H), 3,05 (dd, J = 14,1, 5,1, 1 H), 3,05 (dd, J = 13,8, 5,1, 1 H), 3,46 (d, J = 17,1, 1 H), 4,21-4,25 (m, 1 H), 4,39 (d, J = 14,5, 1 H), 4,49 (d, J = 14,5, 1 H) 6,88-6,93 (m, 1 H), 7,01 (d, J = 7,3, 1 H), 7,11-7,14 (m, 2 H), 7,19-7,22 (m, 2 H), 7,33-7,41 (m, 3 H), 8,35 (d ancho, J = 2,6, 1 H). RMN ¹³C 19,3 (CH₃), 36,2 (CH₂), 48,3 (CH₂), 48,5 (CH₂), 55,7 (CH), 125,5 (CH), 126,8 (CH), 127,5 (CH), 128,2 (CH), 128,5 (CH), 130,2 (CH), 130,5 (CH), 134,1, 135,8, 136,9, 164,9, 166,0. LC/MS 3,78 min, [M+1]⁺ 309.
- 10 Ejemplo de preparación 2: 1-Bencil-3(R)-(bencil)-piperazina-2,5-diona. Sólido incoloro (88%); RMN ¹H (DMSO-*d*₆) 2,69 (d, J = 17,1, 1 H), 2,93 (dd, J = 13,6, 4,8, 1 H), 3,20 (dd, J = 13,6, 4,2, 1 H), 3,49 (d, J = 17,1, 1 H), 4,22 (d, J = 14,5, 1 H), 4,31 (m, 1 H), 4,63 (d, J = 14,5, 1 H), 7,11-7,25 (m, 7 H), 7,32-7,38 (m, 3 H), 8,379 (s, 1 H). LC/MS 4,98 min, [M+1]⁺ 295.
- 15 Ejemplo de preparación 3: 1-Bencil-3(S)-(3'-metilbencil)-piperazina-2,5-diona. Sólido incoloro (100%); RMN ¹H (DMSO-*d*₆) 2,23 (s, 1 H), 2,53-2,55 (m, 1 H), 2,78 (d, J = 17,1, 1 H), 2,91 (dd, J = 13,4, 4,8, 1 H), 3,15 (dd, J = 13,4, 4,0, 1 H), 3,50 (d, J = 17,4, 1 H), 4,24-4,29 (m, 2 H), 4,59 (d, J = 14,5, 1 H) 6,89-6,92 (m, 1 H), 7,01 (s ancho, 1 H), 7,05-7,06 (m, 2 H), 7,12-7,16 (m, 2 H), 7,30-7,37 (m, 3 H), 8,35 (s ancho, 1 H). RMN ¹³C 20,9, 48,3, 55,5, 127,0, 127,3, 127,4, 127,9, 128,0, 128,5, 130,7, 135,5, 135,7, 137,0, 164,9, 165,4. LC/MS 4,53 min, [M+1]⁺ 309.
- 20 Ejemplo de preparación 4: 1-Bencil-3(S)-(4'-metilbencil)-piperazina-2,5-diona. Sólido incoloro (94%); RMN ¹H (DMSO-*d*₆) 2,25 (s, 3 H), 2,53-2,55 (m, 1 H), 2,69 (d, J = 17,4, 1 H), 2,89 (dd, J = 13,4, 4,6, 1 H), 3,15 (dd, J = 13,4, 4,0, 1 H), 3,49 (d, J = 17,1, 1 H), 4,20 (d, J = 14,3, 1 H), 4,28 (t ancho, J = 4,0, 1 H), 4,64 (d, J = 14,5, 1 H), 6,97 (m, 4 H), 7,14-7,17 (m, 2 H), 7,33-7,36 (m, 3 H), 8,35 (s ancho, 1 H). RMN ¹³C 20,6, 38,8, 48,2, 48,3, 55,6, 127,4, 128,3, 128,4, 128,6, 129,9, 132,3, 135,7, 135,7, 164,9, 165,4. LC/MS 4,01 min, [M+1]⁺ 309.
- 25 Ejemplo de preparación 5: 1-Bencil-3(S)-(2'-metoxilbencil)-piperazina-2,5-diona. Sólido incoloro (78%); RMN ¹H (DMSO-*d*₆) 2,99 (dd, J = 13,4, 5,9, 1 H), 3,14 (dd obs, J = 13,4, 5,3, 1 H), 3,19 (obs d, J = 17,1, 1 H), 3,51 (d, J = 17,1, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 4,15-4,20 (m, 1 H), 4,47 (s, 2 H) 6,75 (t, J = 7,5, 1 H), 6,97 (d, J = 8,1, 1 H), 7,03 (dd, J = 7,3, 1,5, 1 H), 7,22-7,28 (m, 3 H), 7,33-7,42 (m, 3 H), 8,12 (d, J = 2,2, 1 H). LC/MS 5,02 min, [M+1]⁺ 325.
- 30 Ejemplo de preparación 6: 1-Bencil-3(S)-(3'-metoxilbencil)-piperazina-2,5-diona. Sólido incoloro (60%); RMN ¹H (DMSO-*d*₆) 2,86 (d, J = 17,6, 1 H), 2,92 (dd obs, J = 13,4, 4,6, 1 H), 3,17 (dd, J = 13,4, 4,2, 1 H), 3,52 (d, J = 17,4, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 4,27 (d, J = 14,7, 1 H), 4,32 (m, 1 H), 4,60 (d, J = 14,5, 1 H), 6,69 (d, J = 7,5, 1 H), 6,75 (m, 1 H), 6,83 (dd, J = 8,1, 2,4, 1 H), 7,07 (d, J = 7,9, 1 H), 7,11-7,14 (m, 3 H), 7,30-7,36 (m, 3 H), 8,39 (s, 1 H). LC/MS 4,95 min, [M+1]⁺ 325.
- 35 Ejemplo de preparación 7: 1-Bencil-3(S)-(4'-metoxilbencil)-piperazina-2,5-diona. Sólido incoloro (83%); RMN ¹H (DMSO-*d*₆) 2,64 (d, J = 17,4, 1 H), 2,84 (dd, J = 13,6, 4,6, 1 H), 3,13 (dd, J = 13,6, 3,7, 1 H), 3,49 (d, J = 17,4, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 4,15 (d, J = 14,5, 1 H), 4,25 (m, 1 H), 4,69 (d, J = 14,5, 1 H), 6,67 (d, J = 8,8, 2 H), 6,97 (d, J = 8,8, 2 H), 7,16-7,19 (m, 2 H), 7,35-7,37 (m, 3 H), 8,34 (d, J = 2,3, 1 H). LC/MS 4,93 min, [M+1]⁺ 325.
- 40 Ejemplo de preparación 8: 1-Bencil-3(S)-(4'-etoxilbencil)-piperazina-2,5-diona. Sólido incoloro (90%); RMN ¹H (DMSO-*d*₆) 1,33 (t, J = 7,0, 1 H), 2,64 (d, J = 17,4, 1 H), 2,84 (dd, J = 13,6, 4,8, 1 H), 3,12 (dd, J = 13,6, 3,7, 1 H), 3,48 (d, J = 17,1, 1 H), 3,91-3,99 (m, 2 H), 4,17 (d, J = 14,5, 1 H), 4,24 (s ancho, 1 H), 4,67 (d, J = 14,5, 1 H), 6,66 (d, J = 8,6, 2 H), 6,96 (d, J = 8,8, 2 H), 7,16-7,19 (m, 2 H), 7,34-7,37 (m, 3 H), 8,35 (s ancho, 1 H). LC/MS 4,33 min, [M+1]⁺ 339.
- 45 Ejemplo de preparación 9: 1-Bencil-3(S)-(2-fenetil)-piperazina-2,5-diona. Sólido incoloro (92%); RMN ¹H (DMSO-*d*₆) 2,02-2,11 (m, 2 H), 2,64-2,71 (m, 2 H), 3,83 (d, J = 17,1, 1 H), 3,95 (d, J = 17,4, 1 H), 4,00-4,01 (m, 1 H), 4,52 (d, J = 14,7, 1 H), 4,63 (d, J = 14,7, 1 H), 7,19-7,42 (m, 10 H), 8,55 (d ancho, J = 1,8, 1 H). RMN ¹³C 30,3, 35,0, 48,5, 49,1, 54,0, 125,9, 127,5, 127,8, 128,4, 128,6, 136,4, 141,2, 165,5, 166,3. LC/MS 4,72 min, [M+1]⁺ 309.
- Ejemplo de preparación 10: 1-Bencil-3(R)-(2-fenetil)-piperazina-2,5-diona. Sólido incoloro (92%). LC/MS 5,32 min, [M+1]⁺ 309.
- 50 Ejemplo de preparación 11: 1-Bencil-3(S)-(3-fenilpropil)-piperazina-2,5-diona. Sólido incoloro (91%); RMN ¹H (DMSO-*d*₆) 1,60-1,68 (m, 2 H), 1,75-1,84 (m, 2 H), 2,61 (t, J = 7,6), 3,77 (d, J = 17,3, 1 H), 3,87 (d, J = 17,3, 1 H), 4,47 (d, J = 14,9, 1 H), 4,62 (d, J = 14,6, 1 H), 7,20-7,23 (m, 3 H), 7,27-7,41 (m, 7 H), 8,42 (d, J = 2,3, 1 H). LC/MS 5,59 min, [M+1]⁺ 323.
- 55 Ejemplo de preparación 12: 1-Bencil-3(S)-(1'-naftilmetil)-piperazina-2,5-diona. Sólido incoloro (89%); RMN ¹H (DMSO-*d*₆) 2,96 (d, J = 17,1, 1 H), 3,41 (d, J = 17,1, 1 H), 3,50-3,64 (m, 2 H), 4,35 (m, 3 H), 7,06-7,09 (m, 2 H), 7,29-7,38 (m, 5 H), 7,53-7,63 (m, 2 H), 7,84-7,87 (m, 1 H), 7,97 (dd, J = 7,3, 2,4, 1 H), 8,18 (d, J = 7,5, 1 H), 8,37 (d, J =

2,9, 1 H)). RMN ^{13}C 36,0, 48,3, 48,4, 55,8, 124,0, 125,2, 125,6, 126,1, 127,4, 127,9, 128,5, 131,9, 132,2, 133,4, 135,8, 164,9, 165,9. LC/MS 4,72 min, $[\text{M}+1]^+$ 345.

5 Ejemplo de preparación 13: 1-Bencil-3(S)-(2'-naftilmetil)-piperazina-2,5-diona. Sólido incoloro (92%); RMN ^1H ($\text{DMSO-}d_6$) 2,81 (d, J = 17,1, 1 H), 3,14 (dd, J = 13,6,4,8, 1 H), 3,39 (dd, J = 13,4,4,4, 1 H), 3,52 (d, J = 17,4, 1 H), 4,19 (d, J = 14,7, 1 H), 4,68 (d, J = 14,5, H), 7,01-7,03 (m, 2 H), 7,13-7,17 (m, 2 H), 7,23 (d, J = 7,3, 1 H), 7,31 (dd, J = 8,6, 1,5, 1 H), 7,51-7,56 (m, 2 H), 7,70 (s, 1 H), 7,74 (d, J = 8,4, 1 H), 7,82-7,84 (m, 1 H), 7,88-7,91 (m, 1 H), 8,50 (s, 1 H)). RMN ^{13}C 39,2,48,3, 48,3, 55,6, 125,7, 126,0, 127,3, 127,5, 127,5, 127,9, 128,2, 128,3, 128,7, 131,9, 132,8, 133,5, 135,6, 164,7, 165,3. LC/MS 4,72 min, $[\text{M}+1]^+$ 345.

10 Ejemplo de preparación 14: 1-Bencil-3(S)-(4'-bifenilmetil) piperazina-2,5-diona. Sólido incoloro (99%); RMN ^1H ($\text{DMSO-}d_6$) 2,78 (d, J = 17,4, 1 H), 2,97 (dd, J = 13,4, 4,8, 1 H), 3,23 (dd, J = 13,2, 3,9, 1 H), 3,55 (d, J = 17,4, 1 H), 4,18 (d, J = 14,5, 1 H), 4,73 (d, J = 14,2, H), 7,17-7,20 (m, 4 H), 7,32-7,35 (m, 2 H), 7,39-7,53 (m, 4 H), 7,62-7,65 (m, 2 H), 8,42 (s, 1 H). RMN ^{13}C 38,7, 40,3 (señal de resonancia del metileno enmascarada por el disolvente, visible en el experimento de DEPT), 48,3, 48,4, 55,5, 126,2, 126,4, 127,3, 127,5, 128,4, 128,4, 130,6, 134,8, 135,7, 138,4, 139,6, 164,9, 165,4. LC/MS 5,39 min, $[\text{M}+1]^+$ 371.

15 Ejemplo de preparación 15: 1-Bencil-3(S)-(difenilmetil)-piperazina-2,5-diona. Sólido incoloro (99%); RMN ^1H ($\text{DMSO-}d_6$) 3,02 (d, J = 17,1, 1 H), 3,51 (dd, J = 17,4, 4,8, 1 H), 4,20 (d, J = 14,5, 1 H), 4,60 (s, 1 H), 4,61 (d, J = 4,6, 1 H), 4,80-4,83 (m, 1 H), 7,12-7,16 (m, 3 H), 7,22-7,38 (m, 12 H). RMN ^{13}C 49,3, 49,4, 55,4, 59,0, 127,3, 127,5, 128,2, 128,9, 128,9, 129,2, 129,3, 130,1, 136,6, 140,4, 141,1, 166,0, 166,6. LC/MS 5,28 min, $[\text{M}+1]^+$ 371.

20 Ejemplo de preparación 16: 1-Bencil-3(S)-(ciclohexilmetil)-piperazina-2,5-diona. Sólido incoloro (93%); RMN ^1H ($\text{DMSO-}d_6$) 0,84-0,99 (m, 2 H), 1,12-1,24 (m, 3 H), 1,46-1,80 (m, 8 H), 3,75 (d, J = 17,1, 1 H), 3,93 (m obs, 1 H), 3,94 (d, J = 17,1, 1 H), 4,49 (d, J = 14,7, 1 H), 4,60 (d, J = 14,7, 1 H), 7,27-7,42 (m, 5 H), 8,46 (s, 1 H). RMN ^{13}C 25,6, 25,8, 26,0, 31,9, 32,8, 33,2, 40,9, 48,4, 49,0, 52,5, 127,4, 127,8, 128,6, 136,4, 165,4, 167,0. LC/MS 4,84 min, $[\text{M}+1]^+$ 301.

25 Ejemplo de preparación 17: Tetrahidro-1,3-bis(fenilmetil)-(3S)-1H-1,4-diazepina-2,5-diona, CAS [612844-06-1]; Sólido incoloro (64%); RMN ^1H ($\text{DMSO-}d_6$) 2,15-2,27 (m, 1 H), 2,43-2,51 (m, 1 H), 2,84 (dd, J = 14,3, 7,7, 1 H), 3,11-3,21 (m, 2 H), 4,00-4,10 (m, 1 H), 4,50 (d, J = 14,9, 1 H), 4,58 (d, J = 14,7, 1 H), 4,77-4,82 (m, 1 H), 7,16-7,53 (m, 10 H). RMN ^{13}C 34,8, 35,3, 42,1, 49,4, 52,8, 126,2, 127,2, 127,7, 128,1, 128,5, 129,4, 137,9, 138,2, 170,7, 170,9. LC/MS 5,30 min, $[\text{M}+1]^+$ 309.

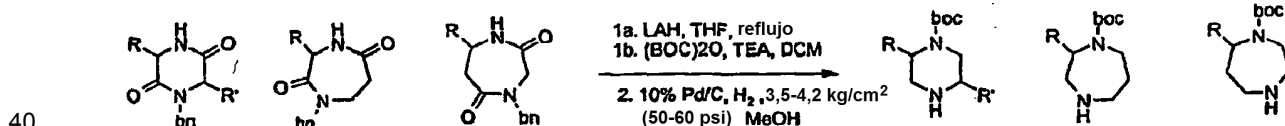
30 Ejemplo de preparación 18: Tetrahidro-1,3-bis(fenilmetil)-(3R)-1H-1,4-diazepina-2,5-diona. Sólido incoloro (57%). LC/MS 5,30 min, $[\text{M}+1]^+$ 309.

Ejemplo de preparación 19: Tetrahidro-1,5-bis(fenilmetil)-(5S)-1H-1,4-diazepina-3,7-diona. Sólido incoloro (31%); RMN ^1H ($\text{DMSO-}d_6$) 2,64-2,81 (m, 3 H), 2,94 (dd, J = 13,2, 4,4, 1 H), 3,71-3,78 (m, 1 H), 4,06 (s, 2 H), 4,59 (s, 2 H), 7,27-7,40 (m, 10 H), 7,78 (d, J = 2,2, 1 H). RMN ^{13}C 37,4, 42,7, 50,9, 52,7, 53,3, 127,2, 127,9, 128,2, 129,1, 129,2, 130,3, 137,9, 138,3, 168,8, 171,2. LC/MS 5,14 min, $[\text{M}+1]^+$ 309.

35 Ejemplo de preparación 20: Tetrahidro-1,5-bis(fenilmetil)-(5R)-1H-1,4-diazepina-3,7-diona. Sólido incoloro (32%). LC/MS 5,14 min, $[\text{M}+1]^+$ 309.

Ejemplos de preparación 21-42

Como se ilustra a continuación, los diona-heterociclos se redujeron para proporcionar heterociclos que contienen nitrógeno.



45 Ejemplo de preparación 21: 2(S)-N1-BOC-2-(2'-metilbencil)piperazina. La 1-bencil-3(S)-(2-metilbencil)-piperazina-2,5-diona (617 mg, 2 mmol) en THF (10 ml) se trató con una disolución de LAH 1 N en THF y se calentó a reflujo durante 6 h. Después la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó gota a gota con una disolución acuosa de NaOH al 15% (0,5 ml) seguido de agua (1 ml). La mezcla resultante se trató con una cantidad pequeña de MgSO_4 y se filtró a través de una almohadilla de Celite® con ayuda de EtOAc. Después, el filtrado orgánico se evaporó hasta un aceite, se disolvió en CH_2Cl_2 (5 ml), y se trató con TEA (560 μl , 4 mmol) y anhídrido de BOC (640 mg, 3 mmol). La reacción se agitó durante 3 h, y después de este tiempo se añadió una porción adicional de CH_2Cl_2 (10 ml) y la disolución se lavó con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (15 ml) seguido de salmuera (2 x 10 ml). La parte orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta un aceite que se purificó por cromatografía en gel de sílice con EtOAc/hexanos al 15% como eluyente para dar el producto en forma de un sólido céreo incoloro (615 mg, 81%). LC/MS 5,44 min, $[\text{M}+1]^+$ 381.

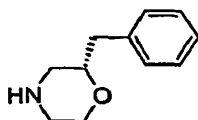
50

- El N1-BOC-N-4-bencilado sólido (1,2 g, 3,15 mmol) se disolvió en MeOH (60 ml) y se purgó con nitrógeno durante 3 min, seguido de la adición de paladio sobre carbón al 10% (contenido de agua de 50%, 500 mg). La mezcla de reacción se hidrogenó a ~3,5-4,2 kg/cm² (50-60 psi) de hidrógeno durante 6 h, y después de este tiempo la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado orgánico se evaporó y se disolvió en MeOH (10 ml) y se filtró a través de un filtro de jeringa de nailon (0,45 micrómetros, 13 mm) para separar las trazas de paladio sobre carbón. El filtrado orgánico se volvió a evaporar para dar un aceite incoloro transparente (875 mg, 96%); RMN ¹H (CDCl₃) 1,33 (s, 9 H), 2,39 (s, 3 H), 2,67-2,91 (m, 4 H), 2,93-3,22 (m, 3 H), 3,95 (d ancho, J = 12,5, 1 H), 4,21 (t ancho, 1 H), 7,09-7,16 (m, 4 H). RMN ¹³C 19,7 (CH₃), 28,5 (CH₃), 32,7 (CH₂), 33,2 (CH₂), 46,3 (CH₂), 47,6 (CH₂), 51,5 (CH), 79,7, 126,1 (CH), 126,6 (CH), 126,9, 130,4 (CH), 130,5 (CH), 136,9, 137,5. LC/MS 4,09 min, [M+1]⁺ 291.
- 5 Ejemplo de preparación 22: 2(R)-N1-BOC-2-(bencil)-piperazina. Sólido céreo incoloro (89%, 96%); LC/MS 3,90 min, [M+1]⁺ 277.
- Ejemplo de preparación 23: 2(S)-N1-BOC-2-(3'-metilbencil)-piperazina. Aceite incoloro (84%, 92%); LC/MS 4,14 min, [M+1]⁺ 291.
- 15 Ejemplo de preparación 24: 2(S)-N1-BOC-2-(4'-metilbencil)-piperazina. Aceite incoloro (86%, 94%); LC/MS 4,10 min, [M+1]⁺ 291.
- Ejemplo de preparación 25: 2(S)-N1-BOC-2-(2'-metoxilbencil)-piperazina. Aceite incoloro (83%, 94%); LC/MS 3,92 min, [M+1]⁺ 307.
- Ejemplo de preparación 26: 2(S)-N1-BOC-2-(3'-metoxilbencil)-piperazina. Aceite incoloro (47%, 83%); LC/MS 3,84 min, [M+1]⁺ 307.
- 20 Ejemplo de preparación 27: 2(S)-N1-BOC-2-(4'-metoxilbencil)-piperazina. Aceite incoloro (85%, 88%); LC/MS 3,74 min, [M+1]⁺ 307.
- Ejemplo de preparación 28: 2(S)-N1-BOC-2-(4'-etoxilbencil)-piperazina. Aceite incoloro (82%, 86%); LC/MS 4,41 min, [M+1]⁺ 321.
- 25 Ejemplo de preparación 29: 2(S)-N1-BOC-2-(2-fenetil)-piperazina. Aceite incoloro (83%, 96%); LC/MS 4,13 min, [M+1]⁺ 291.
- Ejemplo de preparación 30: 2(R)-N1-BOC-2-(2-fenetil)-piperazina. Aceite incoloro (85%, 96%); LC/MS 4,14 min, [M+1]⁺ 291.
- Ejemplo de preparación 31: 2(S)-N1-BOC-2-(3-fenilpropil)-piperazina. Aceite incoloro (97%, 89%); LC/MS 4,32 min, [M+1]⁺ 305.
- 30 Ejemplo de preparación 32: 2(S)-N1-BOC-2-(1'-naftilmetil)-piperazina. Sólido céreo incoloro (84%, 90%); LC/MS 4,35 min, [M+1]⁺ 327.
- Ejemplo de preparación 33: 2(S)-N1-BOC-2-(2'-naftilmetil)-piperazina. Aceite incoloro (73%, 98%); LC/MS 4,39 min, [M+1]⁺ 327.
- 35 Ejemplo de preparación 34: 2(S)-N1-BOC-2-(4'-bifenilmetil)-piperazina. Sólido céreo incoloro (66%, 99%); LC/MS 4,68 min, [M+1]⁺ 353.
- Ejemplo de preparación 35: 2(S)-N1-BOC-2-(difenilmetil)-piperazina. Aceite incoloro (35%, 92%); LC/MS 4,40 min, [M+1]⁺ 353.
- Ejemplo de preparación 36: 2(S)-N1-BOC-2-(ciclohexilmetil)-piperazina. Aceite incoloro (87%, 89%); LC/MS 4,43 min, [M+1]⁺ 283.
- 40 Ejemplo de preparación 37: Éster terc-butílico del ácido (S)-2-bencil-[1,4]diazepano-1-carboxílico. Aceite incoloro (75%, 93%); LC/MS 3,98 min, [M+1]⁺ 291.
- Ejemplo de preparación 38: Éster terc-butílico del ácido (R)-2-bencil-[1,4]diazepano-1-carboxílico. Aceite incoloro (65%, 92%); LC/MS 3,95 min, [M+1]⁺ 291.
- 45 Ejemplo de preparación 39: Éster terc-butílico del ácido (S)-7-bencil-[1,4]diazepano-1-carboxílico. Aceite incoloro (73%, 88%); LC/MS 4,57 min, [M+1]⁺ 291.
- Ejemplo de preparación 40: Éster terc-butílico del ácido (R)-7-bencil-[1,4]diazepano-1-carboxílico. Aceite incoloro (71%, 88%); LC/MS 4,57 min, [M+1]⁺ 291.
- Ejemplo de preparación 41: Éster terc-butílico del ácido (2S,5S)-2-bencil-5-metil-piperazina-1-carboxílico. Preparado a partir de (3S,6S)-6-metil-1,3-bis(fenilmetil)-2,5-piperazinadiona (CAS [561303-33-1]). Aceite incoloro (66%, 92%); LC/MS 4,26 min, [M+1]⁺ 291.
- 50

Ejemplo de preparación 42: Éster terc-butílico del ácido (2S,5R)-2-bencil-5-metil-piperazina-1-carboxílico. Preparado a partir de (3S,6R)-6-metil-1,3-bis(fenilmetil)-2,5-piperazinadiona (CAS [850036-85-0]). Aceite incoloro (84%, 89%); LC/MS 4,46 min, $[M+1]^+$ 291.

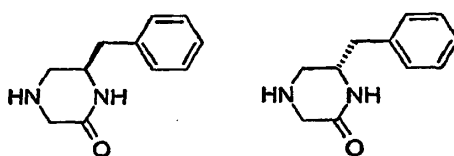
Ejemplos de preparación 43-48

5 Ejemplo de preparación 43: (R)-2-bencilmorfolino.



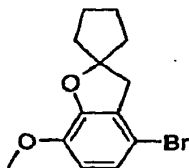
El compuesto del título se preparó a partir de (S)-(2,3-epoxipropil)benceno por el método de D'Arrigo, Lattanzio, Fantoni and Servi en *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, 9, 4021-4026.

Ejemplo de preparación 44: 6R y 6S-(fenilmetil)piperazinona.



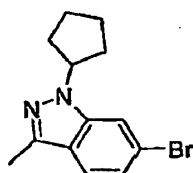
10 El isómero (6R) del compuesto del título se preparó a partir de N-Cbz-D-fenilalinal por el método de DeLucca en el documento US2003/0144277 A1, que describe la preparación de 6S-(fenilmetil)piperazinona (CAS [503186-95-6]) a partir de N-Cbz-L-fenilalinal. LC/MS 5,40 y 5,34 min, $[M+1]^+$ 191 y 191.

Ejemplo de preparación 45: 4-bromo-7-metoxi-espiro[benzofuran-2(3H),1'-ciclopentano] (CAS [185244-55-7])



15 El compuesto del título se preparó a partir de 5-bromo-2-metoxibenzaldehído por el método de Van der Mey, Margaretha; et al., *Journal of Medicinal Chemistry* 2001, 44, 2523-2535.

Ejemplo de preparación 46: 6-Bromo-1-ciclopentil-3-metil-1H-indazol.



20 Una disolución de 4-bromo-2-fluoro-N-metoxi-N-metil-benzamida (CAS [801303-33-3]) (13,1 g, 50,0 mmol) en THF (50 ml) a -78°C se trató con bromuro de metilmagnesio 3 M en éter dietílico (16,7 ml, 50 mmol) y se dejó calentar con agitación a 0°C a lo largo de un periodo de 2-3 h, y después de este tiempo la mezcla de reacción se inactivó con una disolución acuosa semisaturada de NH_4Cl (100 ml) y EtOAc (200 ml). La mezcla se separó y el componente orgánico se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta un aceite que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con EtOAc/hexanos al 5% como eluyente para dar la 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-etanonona en forma de un líquido (9,25 g, 85%). Después, la etanonona se disolvió (2,17 g, 10 mmol) en etanol (25 ml), se trató con hidrazina hidrato (535 μl , 11 mmol), y se calentó a reflujo durante 8 h. La mezcla de reacción después se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con EtOAc/hexanos al 30% y después al 60% como eluyente para dar la hidrazona en forma de un sólido (2,29 g, 99%).

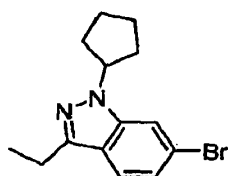
25 Después, la hidrazona (3,69 g, 16 mmol) se trató con etilenglicol (25 ml) y se calentó a 165°C durante 6 h y después de este tiempo la mezcla de reacción se enfrió y se vertió en agua (100 ml). La mezcla acuosa se neutralizó, con agitación rápida, usando una pequeña cantidad de una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 para dar un precipitado amarillo pálido. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua, y se secaron para dar el producto de indazol ciclado (2,62 g, 78%). El indazol (2,32 g, 11 mmol) después se disolvió en DMF anhidra (50 ml) y se trató con una dispersión al 60% de hidruro sódico en aceite mineral (420 mg, 10,5 mmol). Después de 30 min de

30 agitación, se añadió bromuro de ciclopentilo (1,53 ml, 14,3 mmol) y la reacción se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se inactivó vertiéndola en agua (500 ml) que se neutralizó con una pequeña porción de una disolución

35

- acuosa de HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml, y después 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron hasta un aceite que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con EtOAc/hexanos al 25% y después al 80% como eluyente para dar un producto en forma de un aceite transparente de color amarillo (1,65 g, 54%). RMN ¹H (CDCl₃) 1,68-1,78 (m, 2 H), 1,93-2,01 (m, 2 H), 2,08-2,16 (m, 4 H), 2,54 (s, 3 H), 4,77-4,87 (m, 1 H), 7,18 (dd, J = 8,4, 1,5, 1 H), 7,32 (dd, J = 8,4, 0,7, 1 H), 7,55 (d, J = 1,5, 1 H). RMN ¹³C 12,1 (CH₃), 24,7 (CH₂), 32,2 (CH₂), 59,5 (CH), 112,2 (CH), 120,5, 121,8 (CH), 122,5, 123,2 (CH), 141,1, 141,4. LC/MS 7,71 min, [M+1]⁺ 281.

Ejemplo de preparación 47: 6-Bromo-1-ciclopentil-3-etil-1H-indazol, CAS [199172-02-6]

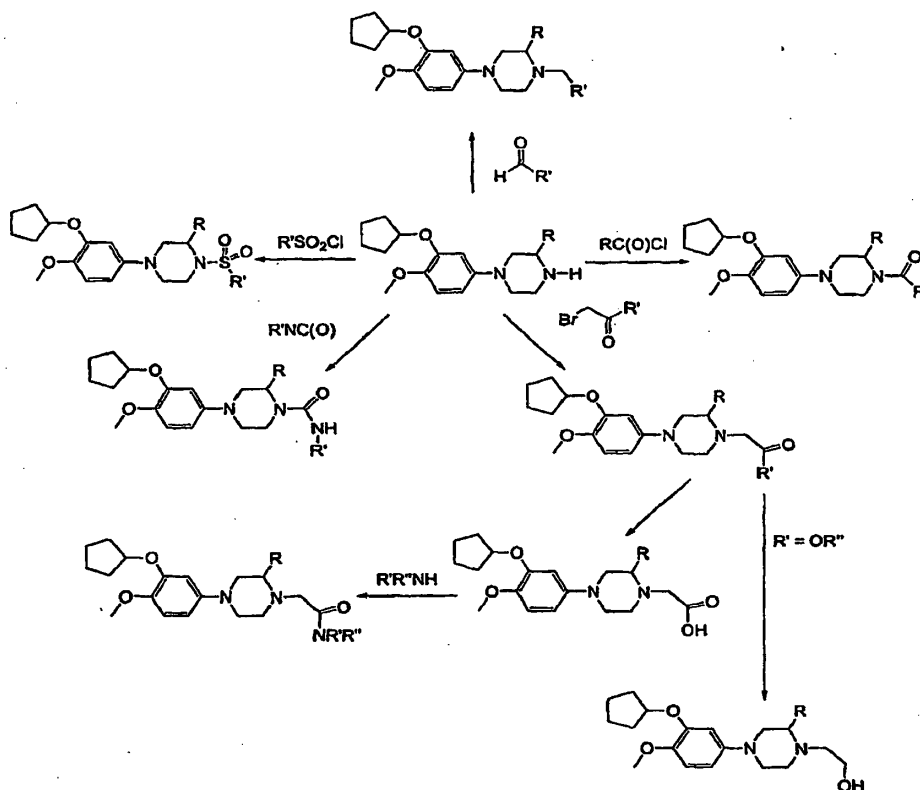


- 10 El compuesto del título se preparó por el método indicado para el ejemplo de preparación 46 usando una disolución de bromuro de etilmagnesio al 25% en peso en THF y agitando la disolución resultante durante 24 h a 0°C, en lugar de bromuro de metilmagnesio y un periodo de 2-3 h a 0°C. LC/MS 8,14 min, [M+1]⁺ 295.

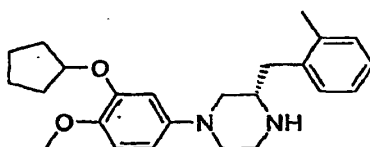
- Ejemplo de preparación 48: La 2(S)-N1-BOC-2-(bencil)-piperazina CAS [169447-86-3], 2(R)-N1-BOC-2-(fenil)-piperazina CAS [859518-32-4], 2(S)-N1-BOC-2-(isobutil)-piperazina, 2(R)-N1-BOC-2-(isopropil)-piperazina, y 2(R)-N1-BOC-2-(3-indolilmetil)-piperazina se adquirieron en CNH Technologies, Inc (Woburn, MA, EE.UU.).

Ejemplos 1-73

Los siguientes compuestos de la invención se prepararon como se ilustra a continuación.



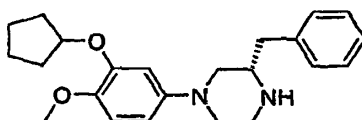
Ejemplo 1: Preparación del compuesto 49, (S)-1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-3-(2-metil-bencil)-piperazina



Una disolución de 2(S)-N1-BOC-2-(2'-metilbencil)piperazina (290 mg, 1,0 mmol) en tolueno anhidro (2 ml) se trató con 3-(ciclopentoxi)-4-metoxi-bromobenceno (271 mg, 1,0 mmol), terc-butóxido sódico (96 mg, 1,0 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (56 mg, 0,06 mmol), y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (14 mg, 0,015 mol). La mezcla resultante se calentó en atmósfera de nitrógeno a 100-105°C durante 5 h. Después, la mezcla de reacción bruta se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó con agua (10 ml) seguido de disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml), y salmuera (10 ml). La parte orgánica después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta un aceite que se purificó por cromatografía en gel de sílice con EtOAc/hexanos al 15% como eluyente para dar el producto en forma de un aceite (215 mg, 45%). LC/MS 8,63 min, [M+1]⁺ 481.

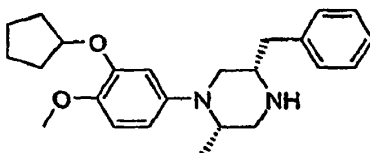
El producto acoplado purificado (215 mg, 0,447 mmol) después se trató con una disolución de cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano y se agitó durante 2 h. Después, la reacción se evaporó hasta un sólido incoloro, se suspendió en EtOAc (10 ml), y se lavó con una disolución acuosa saturada de K₂CO₃ (3 ml) seguido de salmuera (3 ml). La parte orgánica después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta un aceite de color burdeos (127 mg, 75%). RMN ¹H (CDCl₃) 1,57-1,61 (m, 2 H), 1,79-1,92 (m, 6 H), 2,36 (s, 3 H), 2,49-2,56 (m, 1 H), 2,70-2,87 (m, 2 H), 2,96 (td, J = 11,2, 2,9, ¹H), 3,08-3,16 (m, 2 H), 3,35-3,39 (m, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 4,71-4,74 (m, 1 H), 6,43 (dd, 8,7, 2,6, 1 H), 6,53 (d, J = 2,9, 1 H) 6,78 (d, J = 8,8, ¹H), 7,11-7,26 (m, 4 H). RMN ¹³C 19,8 (CH₃), 24,2 (CH₂), 32,97 (CH₂), 37,9 (CH₂), 46,0 (CH₂), 51,3 (CH₂), 55,3 (CH), 56,8 (CH₃), 56,8 (CH₂), 80,6, (CH), 106,8 (CH), 108,6 (CH), 113,3 (CH), 126,1 (CH), 126,8 (CH), 130,2 (CH), 130,7 (CH), 136,4, 136,7, 144,8, 146,5, 148,4. LC/MS 5,03 min, [M+1]⁺ 381.

Ejemplo 2: Preparación del compuesto 50, (S)-3-bencil-1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piperazina



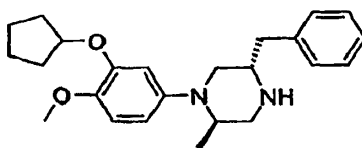
El compuesto del título se preparó por el método descrito para el ejemplo 1, usando 2(S)-N1-BOC-2-(bencil)-piperazina CAS [169447-86-3] como el componente amina. Aceites (68 y 90%). LC/MS 8,46 y 5,05 min, [M+1]⁺ 467 y 367.

Ejemplo 3: Preparación del compuesto 51, (2S,5S)-5-bencil-1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-2-metil-piperazina



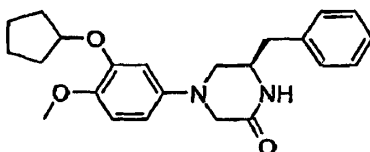
Preparado por el método descrito para el ejemplo 1, usando éster terc-butílico del ácido (2S,5S)-2-bencil-5-metil-piperazina-1-carboxílico como el componente piperazina. Espuma y aceite (33 y 96%). LC/MS 8,48 y 5,06 min, [M+1]⁺ 481 y 381.

Ejemplo 4: Preparación del compuesto 52, (2R,5S)-5-bencil-1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-2-metil-piperazina



Preparado por el método descrito para el ejemplo 1, usando éster terc-butílico del ácido (2S,5R)-2-bencil-5-metil-piperazina-1-carboxílico como el componente piperazina. Espuma y aceite (61 y 86%). LC/MS 8,57 y 5,03 min, [M+1]⁺ 481 y 381.

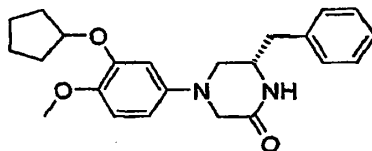
Ejemplo 5: Preparación del compuesto 53, (R)-6-bencil-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piperazin-2-ona



Preparado por el método de acoplamiento descrito para el ejemplo 1, usando 6R-(fenilmetil)piperazinona como el componente amina para dar el producto acoplado en forma de un sólido incoloro (10%). RMN ¹H (CDCl₃) 1,59-1,62 (m, 2 H), 1,77-1,90 (m, 6 H), 2,82 (dd, J = 13,4, 8,1, 1 H), 2,98 (dd, J = 13,6, 6,4, 1 H), 3,07 (dd, J = 12,5, 7,0, 1 H),

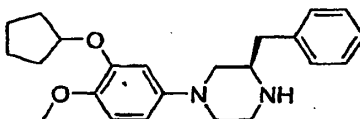
3,44 (dd, J = 12,5, 3,7, 1 H), 3,77 (dd obs, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 4,70-4,74 (m, 1 H), 6,25 (s ancho, 1 H), 6,39 (dd, 8,6, 2,6, 1 H), 6,48 (d, J = 2,6, 1 H), 6,80 (d, J = 8,8, 1 H), 7,20-7,38 (m, 5 H). LC/MS 6,26, [M+1]⁺ 381.

Ejemplo 6: Preparación del compuesto 54, (S)-6-bencil-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piperazin-2-ona



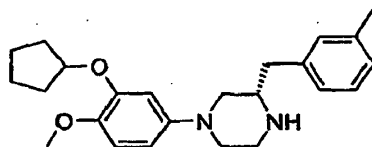
- 5 Preparado por el método de acoplamiento descrito para el ejemplo 1, usando 6S-(fenilmetil)piperazinona (CAS [503186-95-6]) como el componente amina. Sólido incoloro (11%). LC/MS 6,39, [M+1]⁺ 381.

Ejemplo 7: Preparación del compuesto 55, (R)-3-bencil-1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piperazina



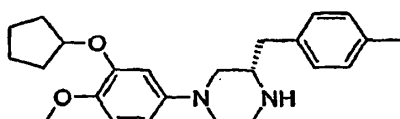
- 10 La (R)-6-bencil-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piperazin-2-ona (compuesto 53) (365 mg, 0,959 mmol) se disolvió en THF (10 ml), se enfrió a 0°C y se trató con hidruro de litio y aluminio sólido (73 mg, 1,92 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 3 h, y después se enfrió a 0°C y se inactivó con EtOAc (2 ml) y una disolución acuosa de NaOH 1 N (2 ml). La reacción se filtró con ayuda de EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta un aceite, que se purificó por cromatografía en gel de sílice con MeOH/CH₂Cl₂ al 5% como eluyente para dar el producto en forma de un aceite de color marrón (228 mg, 65%). LC/MS 5,12 min, [M+1]⁺ 367.

- 15 Ejemplo 8: Preparación del compuesto 56, (S)-1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-3-(3-metil-bencil)-piperazina



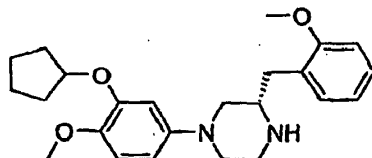
Preparado por el método descrito en el ejemplo 1, usando 2(S)-N1-BOC-2-(3'metilbencil)-piperazina como el componente piperazina. Aceites (38 y 92%). LC/MS 8,67 y 5,18 min, [M+1]⁺ 481 y 381.

Ejemplo 9: Preparación del compuesto 57, (S)-1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-3-(4-metil-bencil)-piperazina



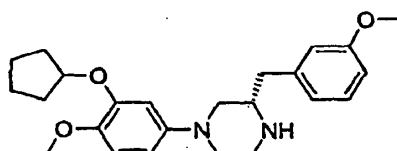
- 20 Preparado por el método descrito en el ejemplo 1, usando 2(S)-N1-BOC-2-(4'metilbencil)-piperazina como el componente piperazina. Aceites (34 y 88%). LC/MS 8,68 y 5,07 min, [M+1]⁺ 481 y 381.

Ejemplo 10: Preparación del compuesto 58, (S)-1-(3-Ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-3-(2-metoxi-bencil)-piperazina



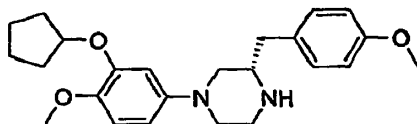
- 25 Preparado por el método descrito en el ejemplo 1, usando 2(S)-N1-BOC-2-(2'-metoxibencil)-piperazina como el componente piperazina. Aceites (56 y 80%). LC/MS 8,29 y 5,03 min, [M+1]⁺ 497 y 397.

Ejemplo 11: Preparación del compuesto 59, (S)-1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-3-(3-metoxi-bencil)-piperazina



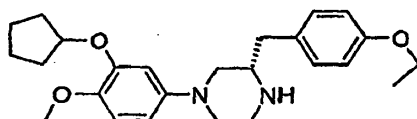
Preparado por el método descrito en el ejemplo 1, usando (S)-N1-BOC-2-(3'-metoxibencil)-piperazina como el componente piperazina. Aceites (42 y 92%). LC/MS 8,19 y 4,83 min, $[M+1]^+$ 497 y 397.

Ejemplo 12: Preparación del compuesto 60, (S)-1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-3-(4-metoxi-bencil)-piperazina



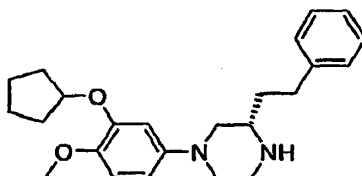
5 Preparado por el método descrito en el ejemplo 1, usando (S)-N1-BOC-2-(4'-metoxibencil)-piperazina como el componente piperazina. Aceites (64 y 85%). LC/MS 8,15 y 4,81 min, $[M+1]^+$ 497 y 397.

Ejemplo 13: Preparación del compuesto 61, (S)-1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-3-(4-etoxi-bencil)-piperazina



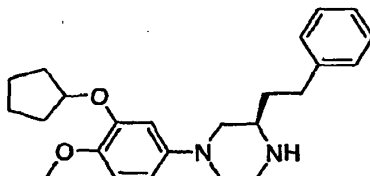
10 Preparado por el método descrito en el ejemplo 1, usando (S)-N1-BOC-2-(4'-etoxibencil)-piperazina como el componente piperazina. Aceites (67 y 75%). LC/MS 8,44 y 4,96 min, $[M+1]^+$ 511 y 411.

Ejemplo 14: Preparación del compuesto 62, (S)-1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-3-fenil-piperazina



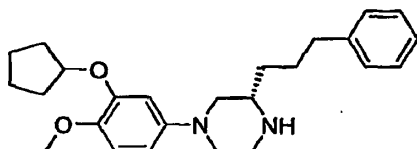
Preparado por el método descrito en el ejemplo 1, usando 2(S)-N1-BOC-2-(2-fenil)-piperazina como el componente piperazina. Aceites (44 y 91%). LC/MS 8,49 y 4,91 min, $[M+1]^+$ 481 y 381.

15 Ejemplo 15: Preparación del compuesto 63, (R)-1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-3-fenil-piperazina



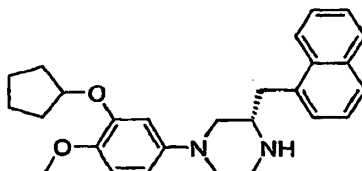
Preparado por el método descrito en el ejemplo 1, usando 2(R)-N1-BOC-2-(2-fenil)-piperazina como el componente piperazina. Aceites (51 y 86%). LC/MS 8,49 y 4,96 min, $[M+1]^+$ 481 y 381.

Ejemplo 16: Preparación del compuesto 64, (S)-1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-3-(3-fenil-propil)-piperazina



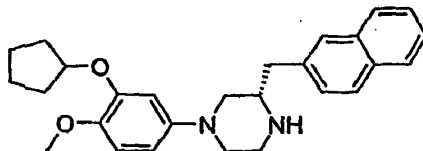
20 Preparado por el método descrito en el ejemplo 1, usando 2(S)-N1-BOC-2-(3-fenilpropil)-piperazina como el componente piperazina. Aceites (38 y 91%). LC/MS 8,71 y 5,22 min, $[M+1]^+$ 495 y 395.

Ejemplo 17: Preparación del compuesto 65, (S)-1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-3-naftalen-1-ilmetil-piperazina



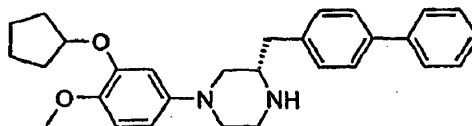
Preparado por el método descrito en el ejemplo 1, usando 2(S)-N1-BOC-2-(1'-naftilmetil)-piperazina como el componente piperazina. Aceites (42 y 96%). LC/MS 8,81 y 5,30 min, $[M+1]^+$ 517 y 417.

Ejemplo 18: Preparación del compuesto 66, (S)-1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-3-naftalen-2-ilmetil-piperazina



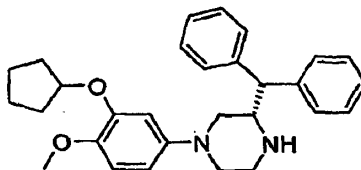
5 Preparado por el método descrito en el ejemplo 1, usando 2(S)-N1-BOC-2-(2'-naftilmetil)-piperazina como el componente piperazina. Aceites (43 y 89%). LC/MS 8,78 y 5,29 min, $[M+1]^+$ 517 y 417.

Ejemplo 19: Preparación del compuesto 67, (S)-3-Bifenil-4-ilmetil-1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piperazina



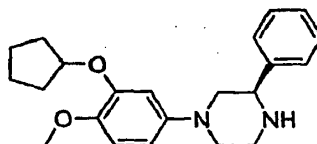
10 Preparado por el método descrito en el ejemplo 1, usando 2(S)-N1-BOC-2-(4'-bifenilmetil)-piperazina como el componente piperazina. Aceites (59 y 94%). LC/MS 9,03 y 5,52 min, $[M+1]^+$ 543 y 443.

Ejemplo 20: Preparación del compuesto 68, (S)-3-Bencidril-1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piperazina



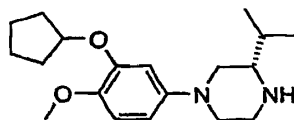
Preparado por el método descrito en el ejemplo 1, usando 2(S)-N1-BOC-2-(difenilmetil)-piperazina como el componente piperazina. Aceites (28 y 100%). LC/MS 8,58 y 5,39 min, $[M+1]^+$ 543 y 443.

15 Ejemplo 21: Preparación del compuesto 69, (R)-1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-3-fenil-piperazina



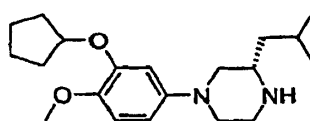
Preparado por el método descrito en el ejemplo 1, usando 2(R)-N1-BOC-2-(fenil)-piperazina como el componente piperazina. Espuma y aceite (66 y 86%). LC/MS 8,09 y 4,78 min, $[M+1]^+$ 453 y 353.

Ejemplo 22: Preparación del compuesto 70, (S)-1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-3-isopropil-piperazina



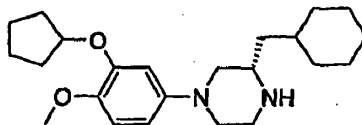
20 Preparado por el método descrito en el ejemplo 1, usando 2(R)-N1-BOC-2-(isopropil)-piperazina como el componente piperazina. Aceites (54 y 71%). LC/MS 8,32 y 4,62 min, $[M+1]^+$ 419 y 319.

Ejemplo 23: Preparación del compuesto 71, (S)-1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-3-isobutil-piperazina



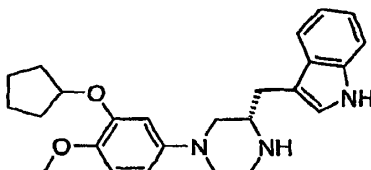
25 Preparado por el método descrito en el ejemplo 1, usando 2(R)-N1-BOC-2-(isobutil)-piperazina como el componente piperazina. Aceites (63 y 94%). LC/MS 8,41 y 4,58 min, $[M+1]^+$ 433 y 333.

Ejemplo 24: Preparación del compuesto 72, (S)-3-ciclohexilmetil-1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piperazina



Preparado por el método descrito en el ejemplo 1, usando 2(S)-N1-BOC-2-(ciclohexilmetil)-piperazina como el componente piperazina. Aceites (49 y 88%). LC/MS 9,36 y 5,30 min, $[M+1]^+$ 473 y 373.

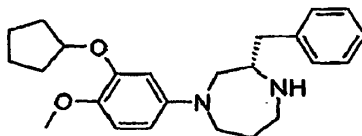
5 Ejemplo 25: Preparación del compuesto 73, 3-[(S)-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piperazin-2-ilmetil]-1H-indol



Preparado por el método descrito en el ejemplo 1, usando 2(R)-N1-BOC-2-(3-indolilmetil)-piperazina como el componente piperazina. El compuesto intermedio protegido con BOC se purificó por cromatografía con un sistema de disolventes de MeOH/CH₂Cl₂ al 2,5% y después al 7,5%. Aceites (25 y 92%). LC/MS 5,72 y 455 min, $[M+1]^+$ 506 y 406.

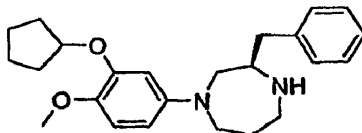
10

Ejemplo 26: Preparación del compuesto 74, (S)-3-bencil-1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-[1,4]diazepano



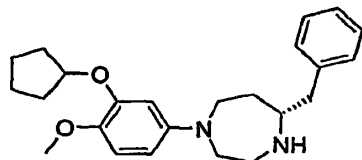
Preparado por el método descrito en el ejemplo 1, usando éster terc-butílico del ácido (S)-2-bencil-[1,4]diazepano-1-carboxílico como el componente piperazina. Aceites (42 y 92%). LC/MS 7,99 y 5,07 min, $[M+1]^+$ 481 y 381.

15 Ejemplo 27: Preparación del compuesto 75, (R)-3-bencil-1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-[1,4]diazepano



Preparado por el método descrito en el ejemplo 1, usando éster terc-butílico del ácido (R)-2-bencil-[1,4]diazepano-1-carboxílico como el componente piperazina. Aceites (29 y 93%). LC/MS 7,96 y 5,03 min, $[M+1]^+$ 481 y 381.

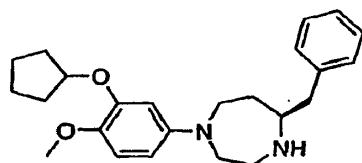
Ejemplo 28: Preparación del compuesto 76, (S)-5-bencil-1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-[1,4]diazepano



20

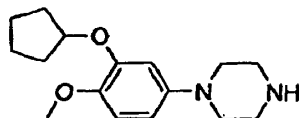
Preparado por el método descrito en el ejemplo 1, usando éster terc-butílico del ácido (S)-7-bencil-[1,4]diazepano-1-carboxílico como el componente piperazina. Aceites (23 y 99%). LC/MS 7,42 y 4,91 min, $[M+1]^+$ 481 y 381.

Ejemplo 29: Preparación del compuesto 77, (R)-5-bencil-1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-[1,4]diazepano



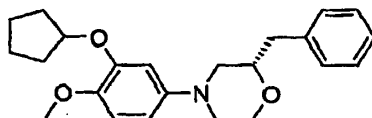
25 Preparado por el método descrito en el ejemplo 1, usando éster terc-butílico del ácido (R)-7-bencil-[1,4]diazepano-1-carboxílico como el componente piperazina. Aceites (16 y 91%). LC/MS 7,43 y 4,89 min, $[M+1]^+$ 481 y 381.

Ejemplo 30: Preparación del compuesto 78, 1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piperazina



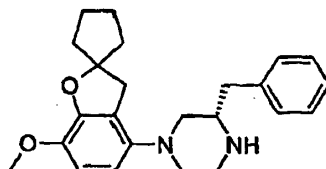
Preparado por el método descrito en el ejemplo 1, usando N-BOC-piperazina como el componente piperazina. Aceites (65% para dos etapas). LC/MS 4,11 min, $[M+1]^+$ 277.

5 Ejemplo 31: Preparación del compuesto 79, (S)-1-bencil-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-morfolina



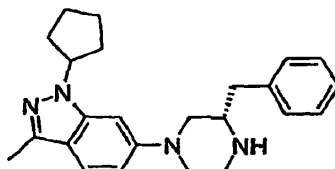
Preparado por el método de acoplamiento descrito para el ejemplo 1, usando 2(S)-2-(bencil)-morfolina como el componente amina. Aceite (29%). LC/MS 7,27 min, $[M+1]^+$ 368.

10 Ejemplo 32: Preparación del compuesto 80, 4-[(S)-3-bencil-1-piperazinil]-7-metoxi-espiro[benzofuran-2(3H),1'-ciclopentano]



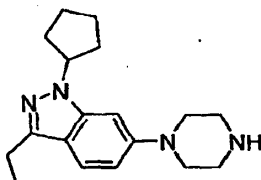
Preparado por el método descrito en el ejemplo 1, usando 4-bromo-7-metoxi-espiro[benzofuran-2(3H),1'-ciclopentano] (CAS [185244-55-7]) como el haluro de arilo y 2(S)-N1-BOC-2-(bencil)-piperazina como el componente amina. Aceite (79% para dos etapas). LC/MS 5,02 min, $[M+1]^+$ 379.

15 Ejemplo 33: Preparación del compuesto 81, 6-((S)-3-bencil-piperazin-1-il)-1-ciclopentil-3-metil-1H-indazol



Preparado por el método descrito en el ejemplo 1, usando 6-bromo-1-ciclopentil-3-metil-1H-indazol como el haluro de arilo y 2(S)-N1-BOC-2-(bencil)-piperazina como el componente amina. Aceites (81 y 76%). LC/MS 5,13 min, $[M+1]^+$ 375.

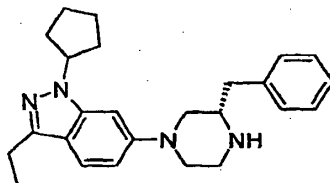
20 Ejemplo 34: Preparación del compuesto 82, 1-ciclopentil-3-etil-6-piperazin-1-il-1H-indazol



Preparado por el método descrito en el ejemplo 1, usando 6-bromo-1-ciclopentil-3-etil-1H-indazol (CAS [199172-02-6]) como el haluro de arilo y N-BOC-piperazina como el componente amina. Aceite y goma (88% para dos etapas). LC/MS 4,56 min, $[M+1]^+$ 299.

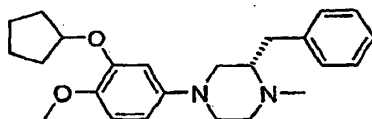
25

Ejemplo 35: Preparación del compuesto 83, 6-((S)-3-bencil-piperazin-1-il)-1-ciclopentil-3-etil-1H-indazol



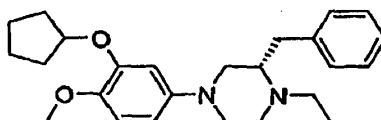
Preparado por el método descrito en el ejemplo 1, usando 6-bromo-1-ciclopentil-3-etil-1H-indazol (CAS [199172-02-6]) como el haluro de arilo y 2(S)-N1-BOC-2-(bencil)-piperazina como el componente amina. Aceite (86 y 90%).
5 LC/MS 5,28 min, $[M+1]^+$ 389.

Ejemplo 36: Preparación del compuesto 84, (S)-2-bencil-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1-metil-piperazina



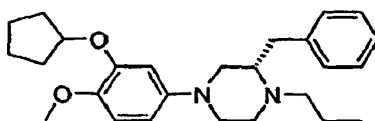
Una disolución de (S)-3-bencil-1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piperazina (ejemplo 2) (73 mg, 0,2 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se trató con una disolución acuosa de formaldehído al 37% (16,4 μl , 0,22 mmol) y se agitó durante 5 min, y después de este tiempo se añadió triacetoxiborohidruro sódico (64 mg, 0,3 mmol). Después, la suspensión se agitó durante 3 h y después se inactivó con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (2 ml). El componente orgánico se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta un aceite que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ al 5% como eluyente para dar el producto en forma de un aceite de color burdeos (69 mg, 91%).
10 RMN ^1H (CDCl_3) 1,54-1,61 (m, 2 H), 1,77-1,85 (m, 6 H), 2,57 (s, 3 H), 2,60-2,67 (m, 3 H), 3,02-3,13 (m, 3 H), 3,22-3,32 (m, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 4,59-4,62 (m, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 4,59-4,62 (m, 1 H), 6,30 (dd, J = 8,6, 2,9, 1 H), 6,35 (d, J = 8,6, 1 H), 7,20-7,33 (m, 5 H). RMN ^{13}C 24,2 (CH_2), 33,0 (CH_2), 36,3 (CH_2), 42,9(CH_3), 50,2 (CH_2), 55,0 (CH_2), 55,1 (CH_2), 56,8 (CH_3), 63,7 (CH), 80,4 (CH), 106,2 (CH), 107,8(CH), 113,2(CH), 126,4 (CH) 128,6, 129,5 (CH), 139,0 (CH), 144,5, 146,1, 148,4. LC/MS 5,10 min, $[M+1]^+$ 381.

Ejemplo 37: Preparación del compuesto 85, (S)-2-bencil-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1-etil-piperazina



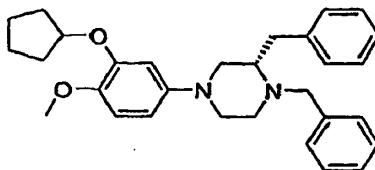
Preparado por el método descrito para el ejemplo 36, usando acetaldehído como el componente aldehído. Aceite (84%). LC/MS 4,73 min, $[M+1]^+$ 395.
20

Ejemplo 38: Preparación del compuesto 86, (S)-2-bencil-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1-propil-piperazina



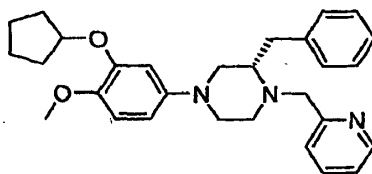
Preparado por el método descrito para el ejemplo 36, usando propionaldehído como el componente aldehído. Aceite (95%). LC/MS 4,80 min, $[M+1]^+$ 409.
25

Ejemplo 39: Preparación del compuesto 87, (S)-2-bencil-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1-bencil-piperazina



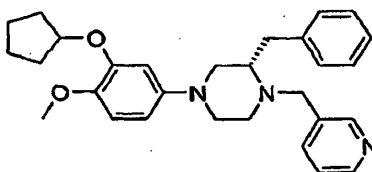
Preparado por el método descrito para el ejemplo 36, usando benzaldehído como el componente aldehído. Aceite (50%). LC/MS 5,43 min, $[M+1]^+$ 457.
30

Ejemplo 40: Preparación del compuesto 88, (S)-2-bencil-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1-piridin-2-ilmetil-piperazina



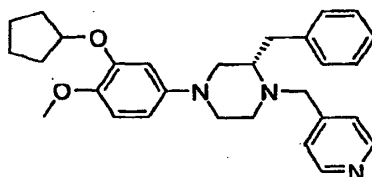
5 Preparado por el método descrito para el ejemplo 36, usando 2-piridinacarboxaldehído como el componente aldehído. Aceite (44%). LC/MS 5,38 min, $[M+1]^+$ 458.

Ejemplo 41: Preparación del compuesto 89, (S)-2-Bencil-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1-piridin-3-ilmetil-piperazina



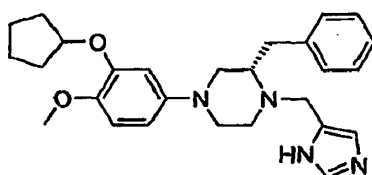
10 Preparado por el método descrito para el ejemplo 36, usando 3-piridinacarboxaldehído como el componente aldehído. Aceite (57%). LC/MS 5,07 min, $[M+1]^+$ 458.

Ejemplo 42: Preparación del compuesto 90, (S)-2-bencil-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1-piridin-4-ilmetil-piperazina



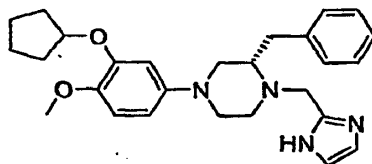
15 Preparado por el método descrito para el ejemplo 36, usando 4-piridinacarboxaldehído como el componente aldehído. Aceite (44%). LC/MS 5,21 min, $[M+1]^+$ 458.

Ejemplo 43: Preparación del compuesto 91, (S)-2-bencil-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1-(3H-imidazol-4-ilmetil)-piperazina



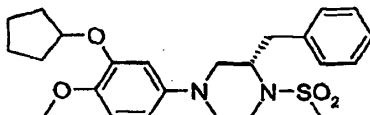
20 Preparado por el método descrito para el ejemplo 36, usando 1-tritilimidazol-4-carboxaldehído como el componente aldehído. Aceite (69%). LC/MS 6,25 min, $[M+1]^+$ 689. El compuesto intermedio protegido con tritilo se desprotegió disolviendo el compuesto intermedio (90 mg, 0,1345 mmol) en CH_2Cl_2 (0,5 ml) el cual se trató con trietilsilano (0,5 ml) seguido de ácido trifluoroacético (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y después se evaporó hasta un residuo que se trituró con una disolución de EtOAc/hexano al 10% (4 x 1 ml). Después el residuo se repartió entre EtOAc (1 ml) y disolución acuosa saturada de K_2CO_3 (0,5 ml). El componente orgánico se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó para dar el producto en forma de una espuma (50 mg, 83%). LC/MS 4,50 min, $[M+1]^+$ 447.

Ejemplo 44: Preparación del compuesto 92, (S)-2-bencil-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1-(1H-imidazol-2-ilmetil)-piperazina



Preparado por el método descrito para el ejemplo 43, usando 1-tritilimidazol-2-carboxaldehído como el componente aldehído. Aceite y espuma (63 y 75%). LC/MS 6,20 y 4,77 min, $[M+1]^+$ 689 y 447.

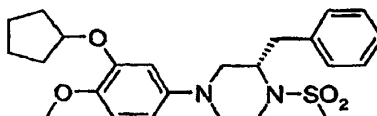
Ejemplo 45: Preparación del compuesto 93, (S)-2-bencil-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1-metanosulfonil-piperazina



5

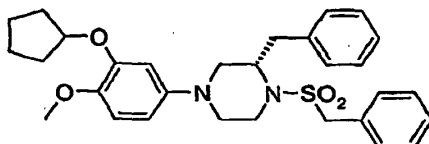
Una disolución de la sal de bis-hidrocloruro de la (S)-3-bencil-1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piperazina (ejemplo 2) (50 mg, 0,114 mmol) en piridina (1 ml) se trató con cloruro de metanosulfonilo (26 μ l, 0,341 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó y se repartió entre EtOAc (2 ml) y una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (2 ml). El componente orgánico se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta un aceite que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con EtOAc/hexano al 30% y después al 40% como eluyente para dar el producto en forma de un aceite (46 mg, 91%). RMN ^1H (CDCl_3) 1,60-1,62 (M, 2 H), 1,84-1,87 (m, 4 H), 1,90-2,04 (m, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 2,76-2,80 (m, 2 H), 3,19-3,56 (m, 5 H), 3,77 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 4,30 (t ancho, 1 H), 4,71 (m, 1 H), 6,42 (d ancho, J = 8,1, 1 H), 6,48 (s ancho, 1 H), 6,78 (d, J = 8,6, 1 H), 7,23-7,36 (m, 5 H). LC/MS 7,25 min, $[M+1]^+$ 445.

15 Ejemplo 46: Preparación del compuesto 94, (S)-2-bencil-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1-etanosulfonil-piperazina



Preparado por el método descrito para el ejemplo 45, usando cloruro de etanosulfonilo como el componente cloruro sulfonilo. Aceite (17%). LC/MS 7,41 min, $[M+1]^+$ 459.

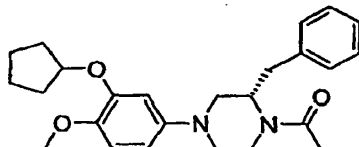
Ejemplo 47: Preparación del compuesto 95, (S)-2-bencil-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1-bencilsulfonil-piperazina



20

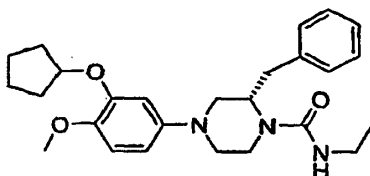
Preparado por el método descrito para el ejemplo 45, usando cloruro de bencilsulfonilo como el componente cloruro sulfonilo. Aceite (6%). LC/MS 7,82 min, $[M+1]^+$ 521.

Ejemplo 48: Preparación del compuesto 96, 1-[(S)-2-bencil-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanona



25 Preparado por el método descrito para el ejemplo 45, usando anhídrido acético como reactivo. Aceite (97%). LC/MS 6,88 min, $[M+1]^+$ 409.

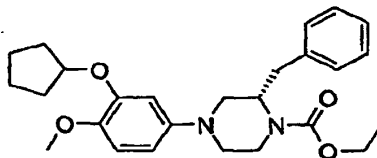
Ejemplo 49: Preparación del compuesto 97, etilamida del ácido (S)-2-bencil-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piperazina-1-carboxílico



30 Una disolución de (S)-3-bencil-1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piperazina (ejemplo 2) (73 mg, 0,2 mmol) en CH_2Cl_2 (0,5 ml) a 0°C se trató con isocianato de etilo (19 μ l, 0,24 mmol) y se agitó durante 1 h, después se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con EtOAc/hexano al 50% y después al 75% como eluyente para dar el producto en forma de una espuma (60 mg, 69%). RMN ^1H (CDCl_3) 1,04 (t, J = 7,2, 3 H), 1,59-

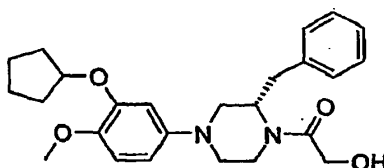
1,64 (m, 2 H), 1,79-1,90 (m, 3 H), 1,91-1,96 (m, 2 H), 2,67-2,75 (m, 2 H), 3,00-3,43 (m, 7 H), 3,79 (s, 3 H), 3,93 (d ancho, $J = 12,5$, ^1H), 4,13-4,27 (m, 2 H), 4,70-4,73 (m, 1 H), 6,40 (d ancho, $J = 7,5$, 1 H), 6,49 (s ancho, 1 H), 6,78 (d, $J = 8,8$, 1 H), 7,22-7,35 (m, 5 H). LC/MS 6,86 min, $[\text{M}+1]^+$ 438.

5 Ejemplo 50: Preparación del compuesto 98, éster etílico del ácido (S)-2-bencil-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piperazina-1-carboxílico



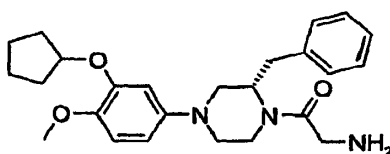
10 Una disolución de (S)-3-bencil-1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piperazina (ejemplo 2) (73 mg, 0,2 mmol) en THF (0,5 ml) a temperatura ambiente se trató con trietilamina (28 μl , 0,2 mmol) seguido de cloroformiato de etilo (19 μl , 0,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y después se diluyó con EtOAc (2 ml) seguido de una
15 disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (1 ml). La fase orgánica se aisló y se lavó más con una parte adicional de una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (1 ml) seguido de una disolución de salmuera (1 ml). El componente orgánico se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta un aceite que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con EtOAc/hexano al 10% y después al 30% como eluyente para dar el producto en forma de un
20 aceite (30 mg, 34%). RMN ^1H (CDCl_3) 1,25 (t, $J = 7,2$, 3 H), 1,60-1,65 (m, 2 H), 1,79-1,89 (m, 3 H), 1,92-2,00 (m, 2 H), 2,60-2,72 (m, 2 H), 2,95 (dd, $J = 12,9$, 4,8, 1 H), 3,20-3,28 (m, 2 H), 3,33-3,42 (m, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 4,08-4,13 (m, 3 H), 4,40 (s ancho, 1 H), 4,69-4,72 (m, 1 H), 6,39 (dd, $J = 8,6,2,4$, 1 H), 6,47 (s, 1 H), 6,77 (d, $J = 8,6$, 1 H), 7,22-7,34 (m, 5 H). LC/MS 7,81 min, $[\text{M}+1]^+$ 439.

Ejemplo 51: Preparación del compuesto 99, 1-[(S)-2-bencil-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-etanona



20 Una disolución de (S)-3-bencil-1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piperazina (ejemplo 2) (73 mg, 0,2 mmol) en THF (1,5 ml) a temperatura ambiente se trató con trietilamina (42 μl , 0,3 mmol) seguido de cloruro benciloxiacetilo (19 μl , 0,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y después se diluyó con EtOAc (2 ml) y agua (2 ml). Se aisló la fase orgánica y se lavó más con una porción adicional de agua (2 ml) seguido de una disolución de salmuera (2
25 ml). El componente orgánico se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta un aceite que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con EtOAc/hexano al 20% y después al 40% como eluyente para dar el producto acoplado en forma de un aceite (69 mg, 67%). LC/MS 7,64 min, $[\text{M}+1]^+$ 515. El éter de benciloxi intermedio (60 mg, 0,117 mmol) se disolvió en MeOH (20 ml), se purgó con una corriente de nitrógeno, se trató con Pd/C al 20% (140 mg, contenido de agua de 50%), y se hidrogenó a una presión de hidrógeno de 2,8 kg/cm^2 (40 psi) durante
30 4 h. La mezcla de reacción bruta después se purgó con nitrógeno, se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con EtOAc/hexano al 40% y después al 75% como eluyente, para dar el producto en forma de un aceite (9 mg, 18%). LC/MS 6,55 min, $[\text{M}+1]^+$ 425.

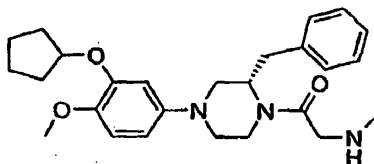
Ejemplo 52: Preparación del compuesto 100, 2-amino-1-[(S)-2-bencil-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanona, sal de hidrocloreuro



35 Una disolución de (S)-3-bencil-1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piperazina (ejemplo 2) (73 mg, 0,2 mmol) y BOC-glicina (35 mg, 0,2 mmol) en DMF (1,0 ml) a temperatura ambiente se trató con diisopropiletamina (35 μl , 0,2 mmol) seguido de HATU (84 mg, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y después se repartió entre EtOAc (10 ml) y una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (10 ml). Se aisló el componente orgánico y se lavó más
40 con salmuera (10 ml), después se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta un aceite que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con EtOAc/hexano al 40% como eluyente para dar el producto acoplado que contenía BOC en forma de una espuma (85 mg, 81%). LC/MS 7,46 min, $[\text{M}+1]^+$ 524. El compuesto intermedio protegido con BOC se disolvió en una disolución de cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano y se agitó durante 2 h y

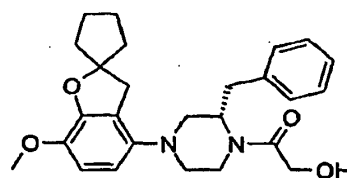
después se evaporó hasta un sólido que se filtró y se lavó con éter dietílico para dar el producto en forma de un aceite incoloro (42 mg, 49% basado en la sal de trihidrocloruro). LC/MS 4,66 min, $[M+1]^+$ 424.

Ejemplo 53: Preparación del compuesto 101, 1-[(S)-2-bencil-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-metilamino-etanona, sal de hidrocloreto



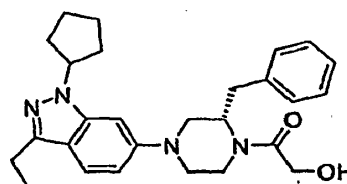
Preparado por el método descrito para el ejemplo 52, usando BOC-sarcosina como el componente de acoplamiento ácido. Espuma y sólido (74 y 86%, basado en la sal de trihidrocloruro). LC/MS 7,46 y 4,72 min, $[M+1]^+$ 539 y 438.

Ejemplo 54: Preparación del compuesto 102, 4-[(1-((S)-3-bencil-4-piperazin-1-il)-2-hidroxi-etanona)]-7-metoxi-espiro[benzofuran-2(3H),1'-ciclopentano]



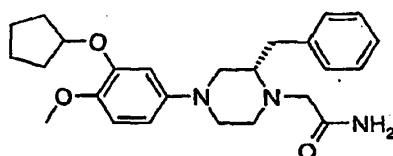
Preparado por el método descrito para el ejemplo 51, usando el compuesto 80 (ejemplo 32) como el componente de acoplamiento amina. Aceites (67 y 37%). LC/MS 7,60 y 6,68 min, $[M+1]^+$ 527 y 437.

Ejemplo 55: Preparación del compuesto 103, 1-[(S)-2-bencil-4-(1-ciclopentil-3-etil-1H-indazol-6-il)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-etanona



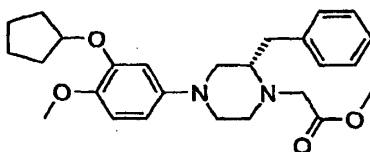
Preparado por el método descrito para el ejemplo 51, usando 6-((S)-3-bencil-piperazin-1-il)-1-ciclopentil-3-etil-1H-indazol (ejemplo 35) como el componente de acoplamiento amina. Aceites (73 y 49%). LC/MS 8,03 y 7,12 min, $[M+1]^+$ 537 y 447.

Ejemplo 56: Preparación del compuesto 104, 2-[(S)-2-bencil-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-acetamida



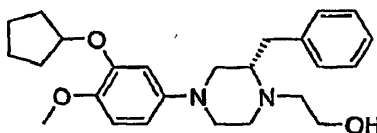
Una disolución de la sal de bishidrocloruro de (S)-3-bencil-1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piperazina (ejemplo 2) (110 mg, 0,25 mmol) en THF (2 ml) a temperatura ambiente se trató con diisopropiltilamina (165 μ l, 1,0 mmol) seguido de 2-bromoacetamida (42 mg, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 8 h y después se añadió una cantidad adicional de bromuro (42 mg, 0,3 mmol). La mezcla de reacción después se agitó durante 16 h adicionales a temperatura ambiente y se evaporó. Después la reacción bruta se repartió entre EtOAc (3 ml) y una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (3 ml). Se aisló la fase orgánica y se lavó más con una porción adicional de una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (3 ml) y salmuera (2 x 3 ml). El componente orgánico se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta un aceite que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con EtOAc/hexano al 80% y después MeOH/EtOAc al 5% como eluyente para dar el producto en forma de un aceite (23 mg, 22%). LC/MS 5,09 min, $[M+1]^+$ 424.

Ejemplo 57: Preparación del compuesto 105, éster metílico del ácido [(S)-2-bencil-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-acético



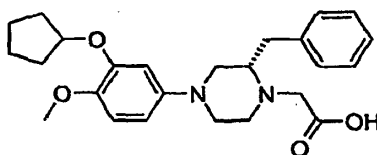
Una disolución de la sal de bishidrocloruro de (S)-3-bencil-1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piperazina (ejemplo 2) (110 mg, 0,25 mmol) en THF (2 ml) a temperatura ambiente se trató con diisopropiletilamina (165 μ l, 1,0 mmol) seguido de 2-bromoacetato de metilo (95 μ l, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y se evaporó. Después la reacción bruta se repartió entre EtOAc (3 ml) y una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (1 ml). Se aisló la fase orgánica y se lavó más con una porción adicional de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 2 ml) y salmuera (2 x 2 ml). El componente orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó hasta un aceite que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con EtOAc/hexano al 25% como eluyente para dar el producto en forma de un aceite (82 mg, 75%). RMN ¹H (CDCl₃) 1,56-1,58 (m, 2 H), 1,78-2,04 (m, 6 H), 2,66-2,75 (m, 2 H), 2,90-3,14 (m, 6 H), 3,19-3,24 (m, 1 H), 3,58 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 4,62 (m, 1 H), 6,34 (dd, J = 8,6, 2,6, 1 H), 6,73 (d, J = 8,8, 1 H), 7,18-7,32 (m, 5 H). RMN ¹³C 24,2 (CH₂), 33,0 (CH₂), 35,2 (CH₂), 50,2 (CH₂), 51,5 (CH₃), 51,9 (CH₂), 55,0 (CH₂), 55,5 (CH₂), 56,8 (CH₃), 60,5 (CH), 76,8 (CH), 106,4 (CH), 108,0 (CH), 113,3 (CH), 126,5 (CH) 128,7 (CH), 129,5 (CH), 139,0, 144,6, 146,2, 148,4, 171,2. LC/MS 5,74 min, [M+1]⁺ 439.

Ejemplo 58: Preparación del compuesto 106, 2-[(S)-2-bencil-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanol



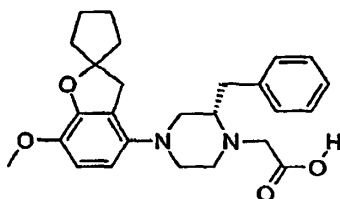
Una disolución de éster metílico del ácido [(S)-2-bencil-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-acético (ejemplo 57) (110 mg, 0,25 mmol) en THF (2 ml) a temperatura ambiente, se trató con una disolución de hidruro de litio y aluminio 1 N en THF (750 μ l, 0,75 mmol) y se dejó agitar durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con una disolución acuosa de NaOH al 15% (250 μ l) seguido de agua (250 μ l) y THF (2 ml). Después la mezcla de reacción se trató con MgSO₄, se filtró y se evaporó. Después, el residuo se disolvió en EtOAc (3 ml), se volvió a tratar con MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto en forma de un aceite (75 mg, 73%). RMN ¹H (CDCl₃) 1,58-1,62 (m, 2 H), 1,67-1,88 (m, 6 H), 2,74-3,22 (m, 12 H), 3,65-3,76 (m, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 4,64-4,67 (m, 1 H), 6,34 (dd, J = 8,6, 2,9, 1 H), 6,40 (d, J = 2,6, 1 H), 6,75 (d, J = 8,6, 1 H), 7,20-7,33 (m, 5 H). RMN ¹³C 24,2 (CH₂), 33,0 (CH₂), 33,0 (CH₂), 48,4 (CH₂), 49,7 (CH₂), 53,9 (CH₂), 55,5 (CH₂), 56,9 (CH₃), 58,1 (CH₂), 61,6 (CH), 80,5 (CH), 106,5 (CH), 108,1 (CH), 113,4 (CH), 126,5 (CH) 128,8 (CH), 129,5 (CH), 139,6, 144,7, 146,5, 148,5. LC/MS 4,81 min, [M+1]⁺ 411.

Ejemplo 59: Preparación del compuesto 107, ácido [(S)-2-bencil-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-acético



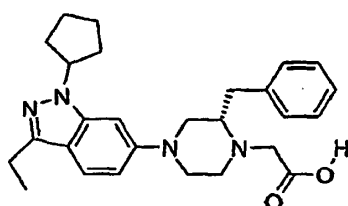
Una disolución de éster metílico del ácido [(S)-2-bencil-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]acético (ejemplo 57) (342 mg, 0,78 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente, se trató con una disolución acuosa (1 ml) que contenía hidróxido de litio monohidrato (36 mg, 0,858 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 2 h y después se evaporó hasta un volumen pequeño. La mezcla de reacción después se disolvió en agua (5 ml) y se ajustó el pH a 7 con HCl 1 N para precipitar el producto. Después el precipitado se trituró con agua (2 x 5 ml) y se secó con una corriente de nitrógeno para dar el producto en forma de un sólido incoloro (318 mg, 96%). RMN ¹H (CDCl₃) 1,43-1,57 (m, 2 H), 1,77-1,79 (m, 6 H), 3,02-3,15 (m, 2 H), 3,27 (s ancho, 2 H), 3,51 (s ancho, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,77-3,89 (m, 2 H), 4,57-4,59 (m, 1 H), 6,24-6,31 (m, 2 H), 6,55 (s ancho, OH), 6,67 (d, J = 8,6, 1 H), 7,18-7,27 (m, 5 H). LC/MS 5,34 min, [M+1]⁺ 425.

Ejemplo 60: Preparación del compuesto 108, 4-[ácido 1-((S)-3-bencil-4-piperazin-1-il)-acético]-7-metoxi-espiro[benzofuran-2(3H),1'-ciclopentano]



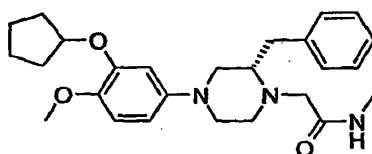
5 Preparado por los métodos descritos para los ejemplos 57/59, usando el compuesto 80 (ejemplo 32) como el componente amina. Aceite y sólido marrón (65 y 98%). LC/MS 5,65 y 5,29 min, $[M+1]^+$ 452 y 437.

Ejemplo 61: Preparación del compuesto 109, ácido [(S)-2-bencil-4-(1-ciclopentil-3-etil-1H-indazol-6-il)-piperazin-1-il]-acético



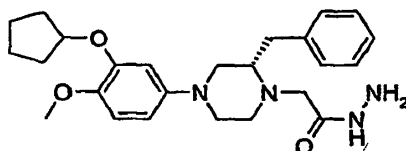
10 Preparado por los métodos descritos para los ejemplos 57/59, usando 6-((S)-3-bencil-piperazin-1-il)-1-ciclopentil-3-etil-1H-indazol (ejemplo 35) como el componente de acoplamiento amina. Aceite y sólido marrón (77 y 94%). LC/MS 6,37 y 5,65 min, $[M+1]^+$ 462 y 447.

Ejemplo 62: Preparación del compuesto 110, 2-[(S)-2-bencil-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-N-metil-acetamida



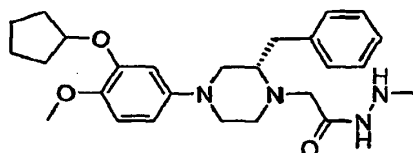
15 Una disolución de ácido [(S)-2-bencil-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-acético (ejemplo 59) (21,2 mg, 0,05 mmol) en CH_2Cl_2 (0,5 ml) a 0°C se trató con DMAP (~1 mg) y DCC (11,3 mg, 0,055 mmol) seguido 5 min después de una disolución de metilamina 2 M en THF (30 μl , 0,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con EtOAc/hexano al 50%, después EtOAc al 100%, después MeOH/EtOAc al 5% como eluyente para dar el producto en forma de un aceite (6,4 mg, 29%).
20 LC/MS 5,09 min, $[M+1]^+$ 438.

Ejemplo 63: Preparación del compuesto 111, hidrazida del ácido [(S)-2-bencil-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-acético



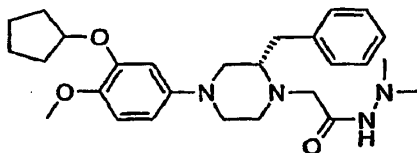
25 Preparado por el método descrito para el ejemplo 62, usando hidrazina hidrato como el componente amina. Aceite (51%). LC/MS 4,84 min, $[M+1]^+$ 439.

Ejemplo 64: Preparación del compuesto 112, N'-metil-hidrazida del ácido [(S)-2-bencil-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-acético



Preparado por el método descrito para el ejemplo 62, usando metilhidrazina como el componente amina. Aceite (73%). LC/MS 4,90 min, $[M+1]^+$ 453.

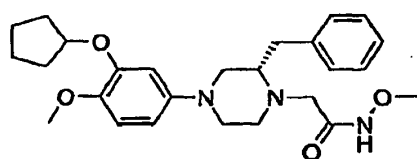
Ejemplo 65: Preparación del compuesto 113, N',N'-dimetil-hidrazida del ácido [(S)-2-bencil-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-acético



5

Preparado por el método descrito para el ejemplo 62, usando dimetilhidrazina asimétrica como el componente amina. Aceite (54%). LC/MS 5,04 min, $[M+1]^+$ 467.

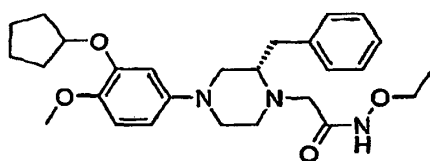
Ejemplo 66: Preparación del compuesto 114, 2-[(S)-2-bencil-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-N-metoxi-acetamida



10

Preparado por el método descrito para el ejemplo 62, usando hidrocloreto de O-metilhidroxilamina (con 1 equivalente de trietilamina para neutralizar la sal de hidrocloreto) como el componente amina. Aceite (57%). LC/MS 5,28 min, $[M+1]^+$ 454.

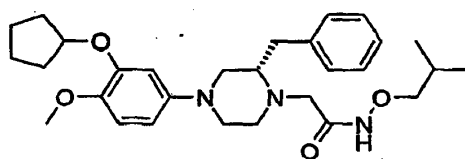
Ejemplo 67: Preparación del compuesto 115, 2-[(S)-2-bencil-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-N-etoxi-acetamida



15

Preparado por el método descrito para el ejemplo 62, usando hidrocloreto de O-etilhidroxilamina (con 1 equivalente de trietilamina para neutralizar la sal de hidrocloreto) como el componente amina. Aceite (72%). LC/MS 5,30 min, $[M+1]^+$ 468.

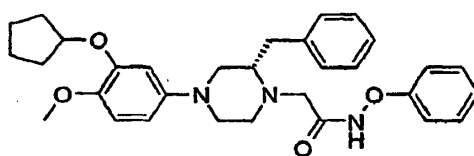
Ejemplo 68: Preparación del compuesto 116, 2-[(S)-2-bencil-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-N-isobutoxi-acetamida



20

Preparado por el método descrito para el ejemplo 62, usando hidrocloreto de O-isobutilhidroxilamina (con 1 equivalente de trietilamina para neutralizar la sal de hidrocloreto) como el componente amina. Aceite (67%). LC/MS 5,78 min, $[M+1]^+$ 496.

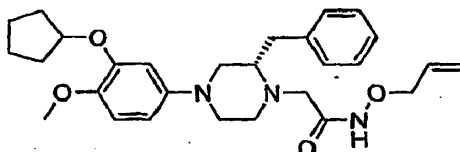
Ejemplo comparativo 69: Preparación del compuesto 117, 2-[(S)-2-bencil-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-N-fenoxi-acetamida



25

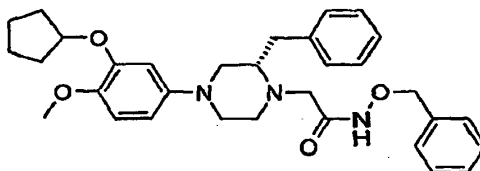
Preparado por el método descrito para el ejemplo 62, usando hidrocloreto de O-fenilhidroxilamina (con 1 equivalente de trietilamina para neutralizar la sal de hidrocloreto) como el componente amina. Aceite (66%). LC/MS 6,13 min, $[M+1]^+$ 516.

- 5 Ejemplo 70: Preparación del compuesto 118, N-aliloxi-2-[(S)-2-bencil-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-acetamida

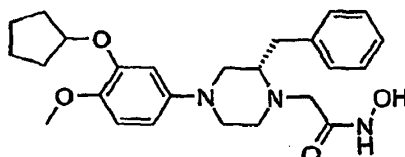


Preparado por el método descrito para el ejemplo 62, usando hidrocloreto de O-alilhidroxilamina (con 1 equivalente de trietilamina para neutralizar la sal de hidrocloreto) como el componente amina. Aceite (71%). LC/MS 5,46 min, $[M+1]^+$ 480.

- 10 Ejemplo 71: Preparación del compuesto 119, 2-[(S)-2-bencil-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-N-benciloxi-acetamida



- 15 Ejemplo 72: Preparación del compuesto 120, 2-[(S)-2-bencil-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-N-hidroxi-acetamida



- 20 Una disolución de 2-[(S)-2-bencil-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-N-benciloxi-acetamida (ejemplo 71) (30 mg, 0,0566 mmol) se disolvió en MeOH (10 ml), se purgó con una corriente de nitrógeno, se trató con Pd/C al 20% (100 mg, contenido de agua 50%), y se hidrogenó con una presión de hidrógeno de 2,8 kg/cm² (40 psi) durante 4 h. La mezcla de reacción bruta después se purgó con nitrógeno, se filtró y se evaporó. Después, el producto bruto se disolvió en cloroformo (5 ml) y se filtró a través de un filtro de jeringa de nailon para separar el Pd/C residual. La disolución orgánica se evaporó para dar el producto en forma de una espuma incolora (14 mg, 56%). LC/MS 5,03 min, $[M+1]^+$ 440.
- 25

Ejemplo 73: A continuación se ilustran formas farmacéuticas representativas, que contienen un compuesto de fórmula I ("compuesto X"), para el uso terapéutico o profiláctico en seres humanos.

(i) Comprimido 1		mg/comprimido
Compuesto X=		100,0
Lactosa		77,5
Povidona		15,0
Croscarmelosa sódica		12,0
Celulosa microcristalina		92,5
Estearato magnésico		3,0
		300,0
(ii) Comprimido 2		mg/comprimido
Compuesto X=		20,0
Celulosa microcristalina		410,0
Almidón		50,0
Glicolato sódico de almidón		15,0

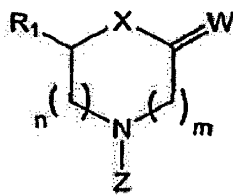
ES 2 462 240 T3

Esterato magnésico	5,0 500,0
<hr/>	
(iii) Cápsula	mg/cápsula
Compuesto X=	10,0
Dióxido de silicio coloidal	1,5
Lactosa	465,5
Almidón pregelatinizado	120,0
Esterato magnésico	3,0 600,0
<hr/>	
(iv) Inyección 1 (1 mg/ml)	mg/ml
Compuesto X= (forma de ácido libre)	1,0
Fosfato sódico dibásico	12,0
Fosfato sódico monobásico 0,7	
Cloruro sódico	4,5
Disolución de hidróxido sódico 1,0 N (ajuste de pH a 7,0-7,5)	c.s.
Agua para inyección	c.s. para 1 ml
<hr/>	
(v) Inyección 2 (10 mg/ml)	mg/ml
Compuesto X= (forma de ácido libre)	10,0
Fosfato sódico monobásico 0,3	
Fosfato sódico dibásico	1,1
Poliethylenglicol 400	200,0
Disolución de hidróxido sódico 0,1 N (ajuste de pH a 7,0-7,5)	c.s.
Agua para inyección	c.s. para 1 ml
<hr/>	
(vi) Aerosol	mg/lata
Compuesto X=	20,0
Ácido oleico	10,0
Tricloromonofluorometano	5.000,0
Diclorodifluorometano	10.000,0
Diclorotetrafluoroetano	5.000,0

Las formulaciones anteriores se pueden obtener por procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica farmacéutica.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



(I)

en donde:

- 5 R₁ es H, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanoilo (C₁-C₆), alcoxicarbonilo (C₁-C₆), alcanoiloxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₆), halogenoalquilo (C₁-C₆), arilo, aril-alquilo(C₁-C₆), aril-alcoxi(C₁-C₆), aril-alcanoilo(C₁-C₆), het, het-alquilo(C₁-C₆), het-alcoxi(C₁-C₆), o het-alcanoilo(C₁-C₆);

n es 1 ó 2, y m es 1 ó 2, pero opcionalmente n y m no son 1;

W es O, S, o 2 hidrógenos;

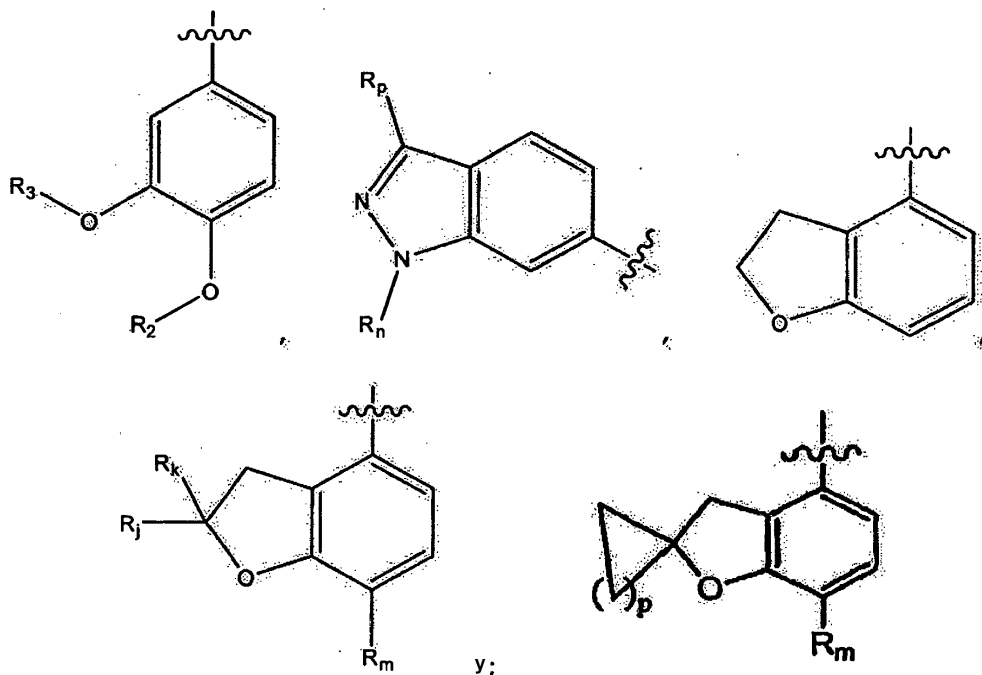
- 10 X es O o N-Y-R₄;

Y es un enlace directo, -CH₂-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -C(=O)NR_a-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, o -S(=O)₂NR_a-;

- 15 R₄ es H, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanoilo (C₁-C₆), hidroxil, cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₆), halogenoalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-carbonilo, carboxi, arilo, aril-alquilo(C₁-C₆), het, NR_dR_e-, -C(=O)NR_dR_e-, NR_dR_e-alquilo(C₁-C₆), o het-alquilo(C₁-C₆);

R_a es H, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), alcoxi(C₁-C₆)-alquilo(C₂-C₆), o cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₆);

en donde Z se selecciona del grupo que consiste en:



- 20 en donde R₂ es alquilo (C₁-C₆), o halogenoalquilo (C₁-C₆); R₃ es cicloalquilo (C₃-C₈); R_j, R_k, R_m, R_n, y R_p se selecciona cada uno independientemente de H, alquilo (C₁-C₆), halogenoalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), halogenoalcoxi (C₂-C₆), cicloalquilo(C₃-C₈), y cicloalquil(C₃-C₈)-alcoxi(C₁-C₆); p es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6; y cualquier Z puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos

seleccionados de alquilo (C₁-C₆), halogenoalquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), halogenoalcoxi (C₂-C₆), cicloalquiloxi (C₃-C₈), y cicloalquil(C₃-C₈)-alcoxi(C₁-C₆);

5 cada R_d y R_e es independientemente H, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alquenoiloxi (C₂-C₆), alquinoiloxi (C₂-C₆), alcanoilo (C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-carbonilo, cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₆), arilo, aril-alquilo(C₁-C₆), NR_fR_g, o aril-alcoxi(C₁-C₆); y

cada R_f y R_g es independientemente H, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanoilo (C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-carbonilo, cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₆), arilo, aril-alquilo(C₁-C₆), o aril-alcoxi(C₁-C₆); o R_f y R_g junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino o tiomorfolino;

10 en donde cualquier arilo o het de R₁ o R₄ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo (C₁-C₆), fenilo, alcoxi (C₁-C₆), alcanoilo (C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-carbonilo, alcanoiloxi (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo(C₁-C₆), halogenoalquilo (C₁-C₆), cicloalquiloxi (C₃-C₈), cicloalquil(C₃-C₈)-alcoxi(C₁-C₆), halogenoalcoxi (C₂-C₆), ciano, nitro, halógeno, carboxi o NR_dR_e;

15 y en donde el anillo que contiene X está opcionalmente sustituido en el carbono con uno o más de halógeno, alquilo (C₁-C₆), o alcoxi (C₁-C₆), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R₁ es H, alquilo (C₁-C₆), arilo, aril-alquilo(C₁-C₆), o het.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R₁ es H, bencilo, indolilo, fenilo, 2-metilpropilo, 2-metilbencilo, 3-metilbencilo, 4-metilbencilo, α-fenilbencilo, fenetilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, 4-fenilbencilo, 4-etoxibencilo, isopropilo, ciclohexilmetilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, o 4-metoxifenilo.

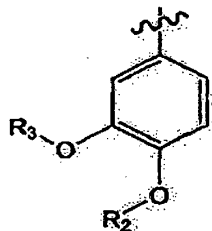
4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde X es N-Y-R₄.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Y es un enlace directo, -CH₂-, -C(=O)- o -S(=O)₂-.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R₄ es H, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanoilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₂-C₆), alcoxi(C₁-C₆)-carbonilo, carboxi, arilo, aril-alquilo(C₁-C₆), het, NR_dR_e, -C(=O)NR_dR_e o het-alquilo(C₁-C₆).

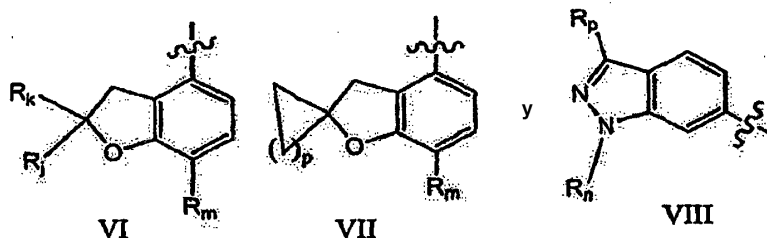
7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Y-R₄ es H, terc-butoxicarbonilo, formilmetilo, piridilmetilo, metilo, etilaminocarbonilo, etilsulfonilo, bencilsulfonilo, bencilo, acetilo, metoxicarbonilmetilo, metilsulfonilo, etilo, carboximetilo, propilo, 2-hidroxietilo, metoxiaminocarbonilmetilo, benciloxiaminocarbonilmetilo, prop-2-eniloxiaminocarbonilmetilo, hidroxiaminocarbonilmetilo, hidroxiacetilo, 2-metilhidrazocarbonilmetilo, hidrazocarbonilmetilo, 2,2-dimetilhidrazo-carbonilmetilo, o etoxicarbonilo.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Z es:



en donde R₂ es metilo y R₃ es ciclopentilo.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Z se selecciona de una estructura de fórmula VI, VII, y VIII:



10. El compuesto de la reivindicación 9, en donde R_j y R_k se selecciona cada uno independientemente de H y metilo; R_m es metoxi; R_n es ciclopentilo; R_p es etilo; y p es 3.
11. El compuesto de la reivindicación 1, que es:
- (S)-3-bencil-1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-[1,4]diazepano;
- 5 (R)-3-bencil-1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-[1,4]diazepano;
- (S)-5-bencil-1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-[1,4]diazepano;
- (R)-5-bencil-1-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-[1,4]diazepano;
- o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
- 10 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en combinación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para usar para mejorar la función cognitiva en un animal.
14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada de deterioro de la memoria asociado a la edad, deterioro cognitivo leve, delirio, demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, retraso mental, enfermedad cerebrovascular, un trastorno afectivo, trastornos psicóticos, trastornos neuróticos, trastorno de déficit de atención, hematoma subdural, hidrocefalia de presión normal, tumor cerebral, o traumatismo craneal o cerebral, inflamación o enfermedad autoinmunitaria, un trastorno psiquiátrico, esquizofrenia, depresión, o síndrome de Rubinstein-Taybi.
- 15 15. Un método para preparar un compuesto de fórmula I, o una de sus sales, como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que comprende:
- a) desproteger un compuesto correspondiente que comprende uno o más grupos protectores para proporcionar el compuesto de fórmula I;
- b) formar una sal farmacéuticamente aceptable a partir de un compuesto de fórmula I; o
- 20 c) convertir un compuesto de fórmula I en donde X es N-Y-R₄ y Y-R₄ considerado en conjunto es H, en un compuesto correspondiente de fórmula I, en donde Y-R₄ es distinto de H.
- 25

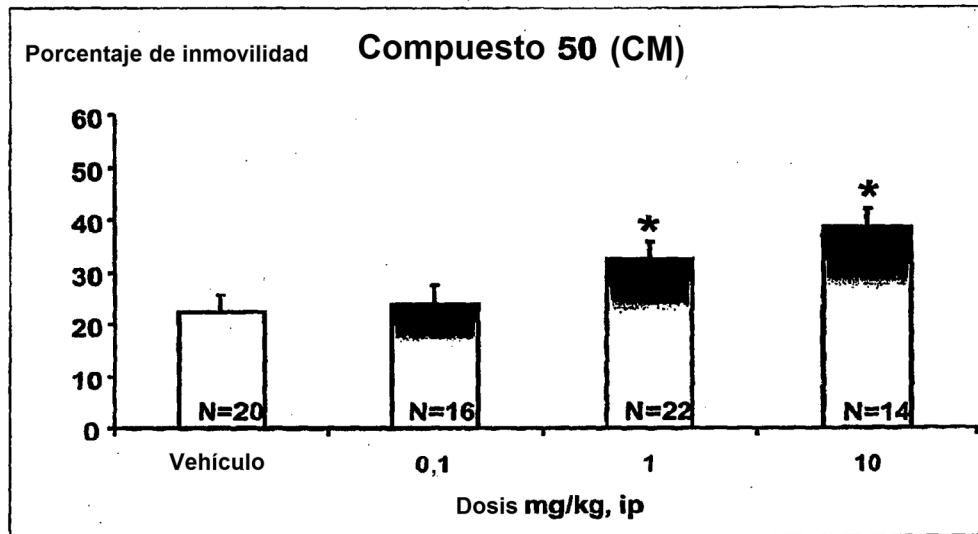


Figura 1: Efectos del compuesto 50 en la memoria contextual (condicionamiento del miedo, CM), en ratones. El compuesto 50, 1 y 10 mg/kg, inyectados 20 min antes del entrenamiento potenciaba significativamente la memoria contextual en ratones

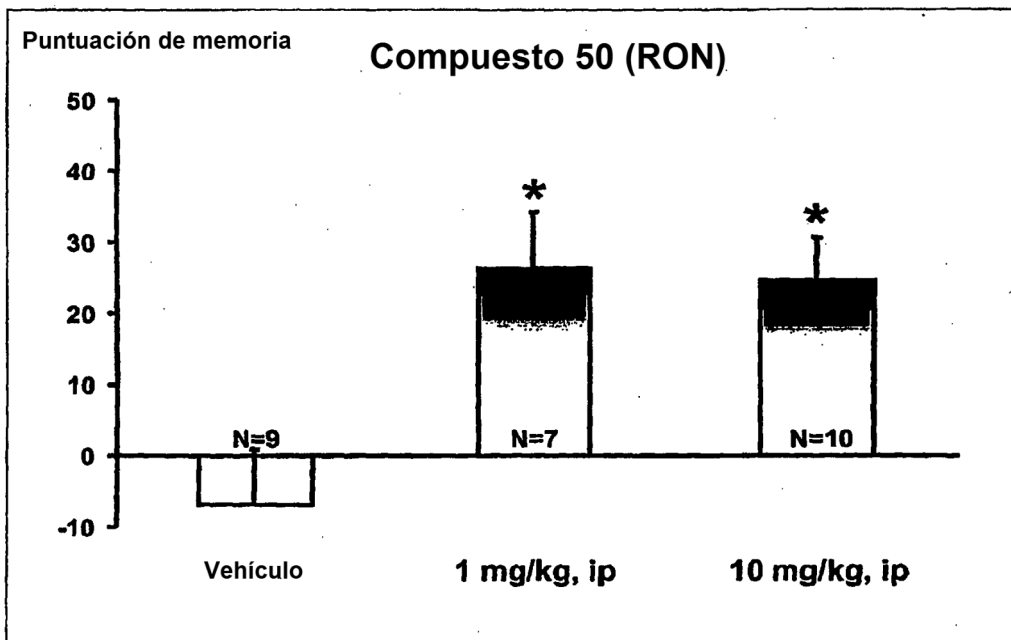


Figura 2: Efectos del compuesto 50 en el reconocimiento de objetos nuevos (RON) en ratones C57BL/6. La memoria de 24 h en el reconocimiento de objetos es deficiente en ratones C57BL/6. Inyecciones del compuesto 50, 1 y 10 mg/kg, 20 min antes del entrenamiento mejoran la deficiencia de memoria a largo plazo en ratones C57BL/6.