

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 486 299**

51 Int. Cl.:

C07D 211/50 (2006.01)

C07D 241/06 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/4523 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2008 E 08859859 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.06.2014 EP 2231601**

54 Título: **Inhibidores del transportador de glicina 1**

30 Prioridad:

12.12.2007 US 7306 P

05.09.2008 US 191179 P

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

18.08.2014

73 Titular/es:

**AMGEN INC. (100.0%)
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California 91320-1799 , US**

72 Inventor/es:

**HITCHCOCK, STEPHEN;
QIAN, WENYUAN y
AMEGADZIE, ALBERT**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 486 299 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

Inhibidores del transportador de glicina 1

Campo de la invención

5 La presente invención proporciona compuestos que son inhibidores del transportador 1 de glicina (en lo sucesivo denominado en el presente documento GlyT-1) y, por tanto, son útiles para el tratamiento de enfermedades que se pueden tratar mediante la inhibición de GlyT1, tales como trastornos cognitivos asociados con la esquizofrenia, el THDA (trastorno de hiperactividad con déficit de atención) y DCL (deterioro cognitivo leve). También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y procedimientos para preparar dichos compuestos.

Antecedentes

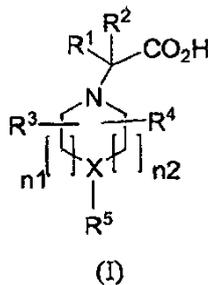
10 La glicina es un neurotransmisor inhibitor principal en el SNC de los mamíferos, pero también sirve como coagonista obligatorio endógeno con glutamato para activar los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA). Las acciones sinápticas de la glicina terminan mediante la actividad de los transportadores de afinidad elevada en las membranas neuronales y gliales. El transportador de la glicina 1 (GlyT1) está implicado en los procesos de recaptación de glicina a nivel de sinapsis excitatorias. El bloqueo de GlyT1 aumenta la concentración de glicina en las sinapsis excitatorias,
15 de modo que se potencia la neurotransmisión de NMDA. Dado que la esquizofrenia se ha asociado con la hipofunción de los receptores de NMDA en las regiones del cerebro tales como la corteza prefrontal y el hipocampo, un inhibidor de GlyT1 restablecería la transmisión normal de NMDA y, de este modo, reduciría los síntomas de esquizofrenia. Además de la esquizofrenia, los inhibidores de GlyT1 se pueden usar en otras afecciones caracterizadas por la alteración de la transmisión de NMDA, tales como déficits cognitivos amplios (incluido el DCL) y la enfermedad de Alzheimer.

20 Las terapéuticas existentes para la esquizofrenia son eficaces únicamente en el tratamiento de los síntomas positivos de la enfermedad. Los síntomas negativos, incluyendo el afecto aplanado, la retirada social, así como déficits cognitivos, no mejoran con los medicamentos actuales, que principalmente están dirigidos al sistema dopaminérgico mesolímbico. Por tanto, se necesitan nuevos tratamientos para la esquizofrenia para mejorar específicamente los síntomas negativos y los déficits cognitivos asociados con la enfermedad. La presente invención satisface esta y otras necesidades.

25 El documento US 6.001.854 divulga una clase de compuestos farmacéuticos para el tratamiento de trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos. Los derivados de piperidina especificados en el mismo modifican la actividad sináptica tras la inhibición del transportador 1 de glicina.

Resumen

30 En un aspecto se proporcionan compuestos de fórmula (I):



en la que:

X es -CH;

35 R¹ y R² son, de forma independiente, hidrógeno o alquilo;

R³ y R⁴ son, de forma independiente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi o haloalcoxi;

n₁ es 0 o 1 y n₂ es 1 o 2; y

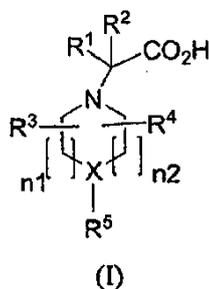
40 R⁵ es -NAr¹Ar², en la que Ar¹ y Ar² son, de forma independiente, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicilo en los que cada uno de los anillos mencionados anteriormente está opcionalmente sustituido con R^a, R^b o R^c en la que R^a es alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquiloa, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino y R^b y R^c se seleccionan de forma independiente de alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino

5 monosustituido, amino disustituido, sulfonilo. acilo. carboxi, alcoxycarbonilo. hidroxialquilo. alcoxialquilo. aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo, acilamino, arilo. Heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo y en el que el anillo aromático o alicíclico en R^a, R^b y R^c está opcionalmente sustituido con R^d, R^e o R^f que se seleccionan de forma independiente de alquilo. halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo. Acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo. hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo, o acilamino;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En un segundo aspecto, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una mezcla de un compuesto de fórmula (1) y una sal farmacéuticamente aceptable y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 En un tercer aspecto, la presente invención está dirigida a un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento de tratar una enfermedad que se puede tratar mediante la inhibición del receptor de GlyT1 en un paciente, en el que el procedimiento comprende administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto de fórmula (I):



en la que:

X es -CH;

R¹ y R² son, de forma independiente, hidrógeno o alquilo;

20 R³ y R⁴ son, de forma independiente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi o haloalcoxi;

n₁ es 0 o 1 y n₂ es 1 o 2; y

25 R⁵ es -NAr¹Ar², en la que Ar¹ y Ar² son, de forma independiente, arilo, heteroarilo. cicloalquilo o heterociclilo en los que cada uno de los anillos mencionados anteriormente está opcionalmente sustituido con R^a, R^b o R^c en la que R^a es alquilo. halo, haloalquilo. haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquiloa aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo. aminocarbonilo o acilamino y R^b y R^c se seleccionan de forma independiente de alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo. acilo. carboxi, alcoxycarbonilo. hidroxialquilo. alcoxialquilo. aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo, acilamino, arilo. Heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo y en el que el anillo aromático o alicíclico en R^a, R^b y R^c está opcionalmente sustituido con R^d, R^e o R^f que se seleccionan de forma independiente de alquilo. halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo. Acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo. hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo, o acilamino;

35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la enfermedad es THDA (trastorno de hiperactividad con déficit de atención), DCL (deterioro cognitivo leve) o trastornos cognitivos asociados con la esquizofrenia.

En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona los compuestos anteriores para usar como un medicamento.

40 En un quinto aspecto, la presente invención proporciona los compuestos anteriores para preparar un medicamento para tratar el THDA (trastorno de hiperactividad con déficit de atención), DCL (deterioro cognitivo leve) o trastornos cognitivos asociados con la esquizofrenia.

Descripción detallada

Definiciones:

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones se definen para los fines de la presente solicitud y tienen el significado siguiente:

- 5 “Alquilo” significa un radical hidrocarburo monovalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, 2-propilo, butilo (incluyendo todas las formas isoméricas), ventilo (incluyendo todas las formas isoméricas) y similares.
- “Alicíclico” significa un anillo no aromático, por ejemplo un anillo cicloalquilo o heterociclilo.
- 10 “Alquilenio” significa un radical hidrocarburo divalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, a menos que se indique lo contrario, por ejemplo metileno, etileno, propileno, 1-metilpropileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno y similares .
- “Alquilitio” significa un radical –SR, en el que R es alquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo metiltio, etiltio y similares.
- “Alquilsulfonilo” significa un radical -SO₂R, en el que R es alquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo metilsulfonilo, etilsulfonilo y similares.
- 15 “Amino” significa -NH₂.
- “Alquilamino” significa un radical -NHR en el que R es alquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo metilamino, etilamino, propilamino o 2-propilamino y similares.
- “Alcoxi” significa un radical –OR, en el que R es alquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo metoxi, epoxi, propoxi o 2-propoxi, *n*-, *iso*- o *terc*-butoxi y similares.
- 20 “Alcoxycarbonilo” significa un radical -C(O)OR, en el que R es alquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y similares.
- “Alcoxialquilo” significa un radical hidrocarburo monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbono sustituido con al menos un grupo alcoxi, preferentemente uno o dos grupos alcoxi, como se ha definido anteriormente, por ejemplo 2-metoxietilo, 1-, 2- o 3-metoxipropilo, 2-etoxietilo y similares .
- 25 “Alcoxialquiloxi” o “alcoxialcoxi” significa un radical -OR, en el que R es alcoxialquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo metoxietoxi, 2-etoxietoxi y similares.
- “Aminoalquilo” significa un radical hidrocarburo monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbono sustituido con al menos uno, preferentemente uno o dos NRR', en el que R es hidrógeno, alquilo o -COR^a, en el que R^a es alquilo, cada uno como se ha definido anteriormente, y R' se selecciona de hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo o haloalquilo, cada uno como se define en el presente documento, por ejemplo aminometilo, metilaminoetilo, 2-etilamino-2-metiletilo, 1,3-diaminopropilo, dimetilaminometilo, dietilaminoetilo, acetilaminopropilo y similares.
- 30 “Aminoalcoxi” significa un radical –OR, en el que R es aminoalquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo 2-aminoetoxi, 2-dimetilaminopropoxi y similares.
- “Amino carbonilo” significa un radical -CONRR', en el que R es, de forma independiente, hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, cada uno como se ha definido en el presente documento y R' es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, cada uno como se define en el presente documento, por ejemplo - CONH₂, metilaminocarbonilo, 2-dimetilaminocarbonilo y similares.
- 40 “Aminosulfonilo” significa un radical -SO₂NRR' en el que R es, de forma independiente, hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, cada uno como se ha definido en el presente documento y R' es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, cada uno como se define en el presente documento, por ejemplo - SO₂NH₂, metilaminosulfonilo, 2-dimetilaminosulfonilo y similares.
- 45 “Acilo” significa un radical –COR, en el que R es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo o heterocicliclilalquilo, cada uno definido como se define en el presente documento, por ejemplo acetilo, propionilo, benzoílo, piridinilcarbonilo y similares. Cuando R es alquilo, el radical también se denomina en el presente documento “alquilcarbonilo”.
- 50 “Acilamino” significa un radical –NHCOR, en el que R es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo,

aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, cada uno definido como se define en el presente documento, por ejemplo acetilamino, propionilamino y similares.

“Ariilo” significa un radical hidrocarburo monocíclico monovalente o aromático bicíclico de 6 a 10 átomos de anillo, por ejemplo fenilo o naftilo.

5 “Aralquilo” significa un radical $-(\text{alquileo})-\text{R}$, en el que R es ariilo, como se ha definido anteriormente.

“Cicloalquilo” significa un radical hidrocarburo monovalente saturado cíclico de tres a diez átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo y similares

“Cicloalquilalquilo” significa un radical $-(\text{alquileo})-\text{R}$, en el que R es cicloalquilo, como se ha definido anteriormente, por ejemplo ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo o ciclohexilmetilo y similares.

10 “Carboxi” significa $-\text{COOH}$.

“Amino disustituido” significa un radical $-\text{NRR}'$ en el que R y R' son, de forma independiente, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, acilo, sulfonilo, ariilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, cada uno como se ha definido, por ejemplo dimetilamino, fenilmetilamino y similares.

15 “Halo” significa flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor o cloro.

“Haloalquilo” significa un radical alquilo como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno, preferentemente de uno a cinco átomos de halógeno, preferentemente flúor o cloro, incluyendo los sustituidos con diferentes halógenos, por ejemplo $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, y similares. Cuando el alquilo está sustituido solo con flúor, también se denomina en la presente solicitud como fluoroalquilo.

20 “Haloalcoxi” significa un radical $-\text{OR}$, en el que R es haloalquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, y similares. Cuando R es haloalquilo está sustituido solo con flúor, también se denomina en la presente solicitud como fluoroalcoxi.

25 “Hidroxialquilo” significa un radical hidrocarburo monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbono sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, siempre que si hay dos grupos hidroxilo presentes, no están ambos sobre el mismo átomo de carbono. Ejemplos representativos incluyen, entre otros, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-hidroxietilo, 2,3-hidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo, preferentemente 2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxipropilo y 1-(hidroximetil)-2-hidroxietilo.

30 “Hidroxialcoxi” o “hidroxialquiloxi” significa un radical $-\text{OR}$, en el que R es hidroxialquilo, como se ha definido anteriormente.

35 “Heterociclilo” significa un grupo monocíclico monovalente saturado o insaturado de 5 a 8 átomos de anillo en el que uno o dos átomos de anillo son heteroátomos seleccionados de N, O, o $\text{S}(\text{O})_n$, en el que n es un número entero de 0 a 2, siendo los átomos de anillo restantes C. El anillo heterociclilo está opcionalmente condensado con un (uno) anillo ariilo o heteroarilo como se define en el presente documento siempre que los anillos ariilo y heteroarilo sean monocíclicos. El anillo heterociclilo condensado al anillo ariilo o heteroarilo monocíclico también se denomina en la presente solicitud como anillo “heterociclilo bicíclico”. Adicionalmente, uno o dos átomos de carbono del anillo en el anillo heterociclilo pueden sustituirse opcionalmente con un grupo $-\text{CO}-$. Más específicamente, el término heterociclilo incluye, entre otros, pirrolidino, piperidino, homopiperidino, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxopiperidinilo, morfolino, piperazino, tetrahidropiranilo, tiomorfolino y similares. Cuando el anillo heterociclilo está insaturado, puede contener uno o dos dobles enlaces en el anillo, siempre que el anillo no sea aromático. Cuando el grupo heterociclilo contiene al menos un átomo de nitrógeno, también se denomina en el presente documento heterocicloalmino y es una subpoblación del grupo heterociclilo. Cuando el grupo heterociclilo es un anillo saturado y no está condensado a un anillo ariilo o heteroarilo como se ha indicado anteriormente, también se denomina en el presente documento heterociclilo monocíclico saturado.

45 “Heterocicilalquilo” significa un radical $-(\text{alquileo})-\text{R}$, en el que R es anillo heterociclilo, como se ha definido anteriormente, por ejemplo tetrahidrofuranimetilo, piperazinimetilo, morfoliniletilo y similares.

50 “Heteroarilo” significa un radical aromático monovalente monocíclico o bicíclico de 5 a 10 átomos de anillo, en el que uno o más, preferentemente uno, dos o tres, átomos de anillo son heteroátomos seleccionados de N, O o S, siendo los átomos del anillo restantes carbonos. Ejemplos representativos incluyen, entre otros, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, indolilo, isoindolilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazolilo, tetrazolilo y similares.

“Heteroaralquilo” significa un radical $-(\text{alquileo})-\text{R}$, en el que R es heteroarilo, como se ha definido anteriormente.

“Amino monosustituido” significa un radical -NHR en el que R es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, acilo, sulfonilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterocicliilo o heterociclilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo o aminoalquilo, cada uno como se ha definido en el presente documento, por ejemplo metilamino, 2-fenilmetilamino, hidroxietilamino y similares.

5 La presente invención también describe los profármacos de compuestos de Fórmula (I). Con el término profármaco se pretende representar vehículos unidos covalentemente que son capaces de liberar el ingrediente activo de fórmula (I) cuando el profármaco se administra a un sujeto mamífero. La liberación del ingrediente activo se produce *in vivo*. Los profármacos se pueden preparar mediante técnicas conocidas por un experto en la materia. Estas técnicas generalmente modifican los grupos funcionales adecuados en un compuesto dado. No obstante, estos grupos funcionales modificados regeneran los grupos funcionales originales *in vivo* o mediante manipulación rutinaria. Los profármacos de compuestos de fórmula (I) incluyen compuestos en los que un grupo hidroxilo, amino, carboxílico o similar se ha modificado. Ejemplos de profármacos incluyen, entre otros, ésteres (p. ej., derivados de acetato, formiato y benzoato), carbamatos (p. ej., N,N-dimetilaminocarbonilo) o grupos funcionales hidroxilo o amino en los compuestos de fórmula (I), amidas (p. ej., trifluoroacetilamino, acetilamino y similares) y similares. Los profármacos de los compuestos de fórmula (I) están también dentro del alcance de la presente invención.

La presente invención también describe derivados protegidos de compuestos de Fórmula (I). Por ejemplo, cuando los compuestos de Fórmula (I) contiene grupos tales como hidroxilo, carboxilo, tiol o cualquier grupo que contiene uno o más átomos de nitrógeno, estos grupos pueden estar protegidos con un grupo protector adecuado. Una lista exhaustiva de grupos protectores adecuados se puede encontrar en T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. (1999). Los derivados protegidos de los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.

Una “sal farmacéuticamente aceptable” de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Dichas sales incluyen:

25 sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilénbis-(3-hidroxio-2-en-2-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares.

35 Sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental se sustituye con un ion metálico, por ejemplo un ion de metal alcalino, un ion alcalino térreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares. Se entiende que las sales farmacéuticamente aceptables no son tóxicas. Información adicional sobre sales farmacéuticamente aceptables se puede encontrar en Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985.

40 Los compuestos de la presente invención pueden contener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo sustituido asimétricamente puede aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. En la técnica se sabe bien cómo preparar formas ópticamente, tal como mediante resolución de materiales. Todas las formas quirales, diaestereoméricas, racémicas están dentro del alcance de la presente invención, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o forma isomérica específica.

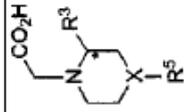
45 Determinados compuestos de fórmula (I) pueden existir como tautómeros y/o isómeros geométricos. Todos los posibles tautómeros e isómeros *cis* y *trans*, como formas individuales y mezclas de las mismas, están dentro del alcance de la presente invención. Adicionalmente, como se usa en el presente documento, el término alquilo incluye todas las posibles formas isoméricas de dicho grupo alquilo, aunque se exponen solo unos pocos ejemplos. Adicionalmente, cuando los grupos cíclicos, tales como arilo, heteroarilo, heterocicliilo, están sustituidos, incluyen todos los isómeros posicionales, aunque solo se exponen unos pocos ejemplos. Adicionalmente, todas las formas polimórficas e hidratos de un compuesto de fórmula (I) entran dentro del alcance de la presente invención.

“Oxo” o “carbonilo” significa un grupo =O).

55 “Opcional” u “opcionalmente” significan que el acontecimiento o circunstancia que se describe más adelante puede ocurrir pero no tiene que ocurrir necesariamente y que la descripción incluye los casos en los que el acontecimiento o circunstancia se produce y los casos en los que no. Por ejemplo, “grupo heterocicliilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo” significa que el alquilo puede estar presente, pero no tiene que estarlo, y la descripción incluye situaciones en las que el grupo heterocicliilo está sustituido con un grupo alquilo y situaciones en las que el grupo heterocicliilo no está sustituido con alquilo.

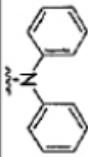
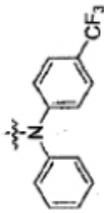
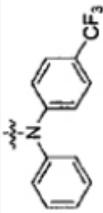
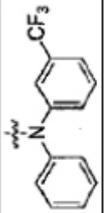
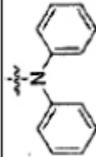
- Un "vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un vehículo o excipiente que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que generalmente es segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otro modo indeseable, e incluye un vehículo o un excipiente que es aceptable para uso veterinario, así como para uso farmacéutico humano. "Un vehículo / excipiente farmacéuticamente aceptable" como se usa en la memoria descriptiva y reivindicaciones incluye uno u más de un excipiente.
- 5
- "Sulfonilo" significa un radical $-SO_2R$, en el que R es alquilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, cada uno definido en el presente documento, por ejemplo metilsulfonilo, bencilsulfonilo, piridinilsulfonilo y similares.
- La frase en la definición de los grupos Ar^1 y Ar^2 en las reivindicaciones en la memoria descriptiva de esta solicitud "... en el que los anillos mencionados anteriormente están sustituidos opcionalmente con R^a , R^b , o R^c seleccionado de forma independiente de...." y frases similares usadas para otros grupos en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva con respecto al compuesto de fórmula (I) significa que los anillos pueden estar mono, di o trisustituidos a menos que se indique lo contrario.
- 10
- "Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad incluye:
- 15 prevenir la enfermedad, es decir hace que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un mamífero que pueda estar expuesto o predispuesto a la enfermedad pero que no haya experimentado o mostrado todavía los síntomas de la enfermedad.
- Inhibir la enfermedad, es decir detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos; o
- Aliviar la enfermedad, es decir causar la regresión de la enfermedad o de sus síntomas clínicos.
- 20 Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de compuesto de fórmula (I) que, cuando se administra a un mamífero para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento de la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará en función del compuesto, la enfermedad y su gravedad, y la edad, el peso etc. del mamífero que se va a tratar.
- La Tabla 1 muestra compuestos representativos de fórmula (I), en los que R^1 , R^2 , R^4 son hidrógenos y R^3 y R^5 son como se muestra a continuación.
- 25

Tabla 1

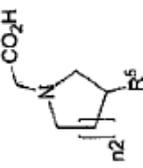
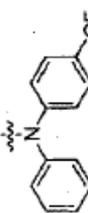
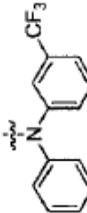
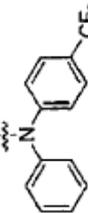
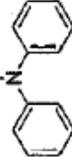
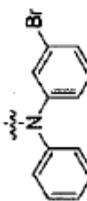


Nº de compuesto	x	R3	R5	Estereoquímica en °C	Nombre	EM (ESI pos. ion). m/z: (M+1).
Nº de compuesto	X	R3	R5	Estereoquímica en °C	Nombre	EM (ESI pos. ion). m/z: (M+1).
7	-CH-	H			Ácido 2-(4-(fenil(3-(trifluorometil)-fenil)amino)piperidin-1-il)-acético	379,1

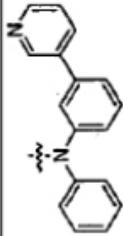
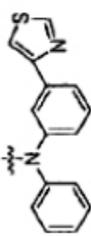
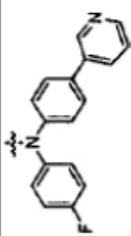
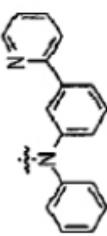
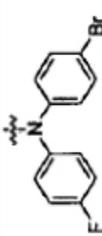
(continuación)

21	-CH-	-CH3			RS		Ácido 2-(4-(difenilamino)-2-metilpiperidin-1-il)acético		325,1				
22	-CH-	H					Ácido 2-(4-(fenil(4-(trifluorometil)-fenil)amino)piperidin-1-il)-acético		379,1				
23	-CH-	-CH3			RS		Ácido 2-(2-metil-4-(fenil(4-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-il)acético		393,2				
24	-CH-	-CH3			RS		Ácido 2-(2-metil-4-(fenil(3-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-il)acético		393,1				
Nº de compuesto	x	R3					Nombre		EM (ESI pos. ion) m/z: (M+1).				
27	CH	H					Ácido 2-(4-(difenilamino)-piperidin-1-il)acético		311,27				

La Tabla 2 muestra compuestos representativos de fórmula (I), en los que R¹, R² y R⁴ son hidrógeno, n1 es 0 y n2, R³, y R⁵ son como se muestra a continuación.

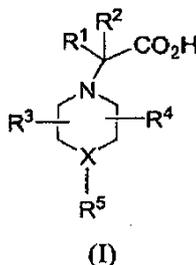
Nº de compuesto	n2	R5	Nombre	EM (ESI pos. ion). m/z: (M+1).
				
3	2		Ácido 2-(3-(fenil(4-(trifluorometil)-fenil)amino)piperidin-1-il)-acético	379,2
4	2		Ácido 2-(3-(fenil(3-(trifluorometil)-fenil)amino)piperidin-1-il)-acético	379,1
5	1		Ácido 2-(3-(fenil(4-(trifluorometil)-fenil)amino)pirrolidin-1-il)-acético	365,1
8	1		Ácido 2-(3-(difenilamino)pirrolidin-1-il)acético	297,1
9	1		Ácido 2-(3-(3-bromofenil)(fenil)-amino)pirrolidin-1-il)acético	375,12

(continuación)

10	1		Ácido 2-(3-(fenil(3-(piridin-3-il)-fenil)amino)pirrolidin-1-il)-acético	374,19
11	1		Ácido 2-(3-(fenil(3-(tíen-4-il)-fenil)amino)pirrolidin-1-il)-acético	380,1
12	1		Ácido 2-(3-(3-(4-fluorofenil)(4-(piridin-3-il)-fenil)amino)pirrolidin-1-il)-acético	374,19
13	1		Ácido 2-(3-(fenil(3-(piridin-2-il)-fenil)amino)pirrolidin-1-il)-acético	374,19
14	1		Ácido 2-(3-(3-(4-bromofenil)(4-(3-fluorofenil)amino)pirrolidin-1-il)-acético	392,99

Realizaciones

(IA) En una realización, el compuesto de fórmula (I) está representado por la fórmula:



5 en la que:

X es -CH;

R¹ y R² son, de forma independiente, hidrógeno o alquilo;

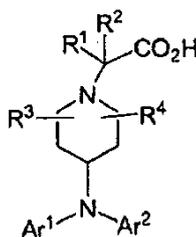
R³ y R⁴ son, de forma independiente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi o haloalcoxi; y

R⁵ es:

- 10 -NAr¹Ar², en la que Ar¹ y Ar² son, de forma independiente, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo en los que cada uno de los anillos mencionados anteriormente está opcionalmente sustituido con R^a, R^b o R^c en la que R^a es alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcocarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino y R^b y R^c se seleccionan de forma independiente de alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcocarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo, acilamino, arilo. Heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo y en el que el anillo aromático o alicíclico en R^a, R^b y R^c está opcionalmente sustituido con R^d, R^e o R^f que se seleccionan de forma independiente de alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcocarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo, o acilamino;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(I) En la realización (IA), en una realización el compuesto de fórmula (I) está representado por la fórmula:



25

en la que los grupos son como se ha definido en (IA) en lo que antecede.

En la realización (I):

(i) en un grupo de compuestos, R¹ y R² son hidrógeno.

(ii) en otro grupo de compuestos, R¹ es hidrógeno y R² es alquilo.

30 (iii) En otro grupo de compuestos, R¹ es hidrógeno y R² es metilo.

(A) En una realización (I) y los grupos (i) - (iii), en un grupo de compuestos, R³ y R⁴ son hidrógeno.

(B) En la realización (I) y los grupos (i)-(iii), otro grupo de compuestos es aquel en el que R³ es hidrógeno y R⁴ es metilo, etilo o propilo y está localizado en el átomo de carbono que está en orto con el átomo de nitrógeno de la

- 5 piperidina, es decir nitrógeno en el anillo piperidina. En este grupo (B), un grupo de compuestos es aquel en el que R^4 es metilo. Dentro de este grupo (B), otro grupo de compuestos es aquel en el que R^4 es metilo y la estereoquímica en el átomo de carbono portador del grupo R^4 es (R). Dentro de este grupo (B), otro grupo más de compuestos es aquel en el que R^4 es metilo y la estereoquímica en el átomo de carbono portador del grupo R^4 es (S).
- (a) Dentro de la realización (I), los grupos i)-(iii), (A), (B) y los grupos contenidos en ellos y los grupos formados como resultado de la combinación de los grupos (i)-(iii), (A), (B), y los grupos contenidos en ellos, un grupo de compuestos es aquel en el que Ar^1 y Ar^2 son fenilo, cada uno fenilo sustituido opcionalmente como se ha definido en (IA) anteriormente.
- 10 En el grupo (a), un grupo de compuestos es aquel en el que Ar^1 y Ar^2 es fenilo.
- En el grupo (a), otro grupo de compuestos es aquel en el que Ar^1 es fenilo y Ar^2 es fenilo sustituido con R^a seleccionada de alquilo, halo, haloalquilo o haloalcoxi, preferentemente metilo, flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi.
- 15 En el grupo (a), otro grupo de compuestos es aquel en el que Ar^1 es fenilo y Ar^2 es fenilo sustituido con R^a seleccionada de alquilo, halo, haloalquilo o haloalcoxi, preferentemente metilo, flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi y R^a se localiza en la posición 2-, 3-, o 4-, preferentemente 3, del anillo fenilo, estando el átomo de carbono unido al grupo NAr^1 en la posición 1.
- 20 En el grupo (a), otro grupo de compuestos es aquel en el que Ar^1 es fenilo y Ar^2 es fenilo sustituido con R^a seleccionada de alquilo, halo, haloalquilo o haloalcoxi, preferentemente metilo, flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi, preferentemente R^a se localiza en la posición 3 del anillo fenilo y Ar^2 es fenilo sustituido con R^b seleccionado de alquilo, halo, haloalquilo o haloalcoxi, preferentemente metilo, flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi, preferentemente R^b está localizado en la posición 2, 3 o 4, preferentemente 3, del anillo fenilo.
- 25 En el grupo (a), otro grupo de compuestos es aquel en el que Ar^1 and Ar^2 son fenilo opcionalmente sustituido con R^b o R^c en el que R^b and R^c son, de forma independiente, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, o heterociclo o heteroarilo de cinco o seis miembros siempre que al menos uno del anillo fenilo está sustituido, es decir cubre los compuestos en los que uno de anillo fenilo está monosustituido o disustituido y el otro está insustituido o ambos anillos están monosustituidos.
- 30 En el grupo (a), otro grupo de compuestos es aquel en el que Ar^1 es fenilo y Ar^2 es fenilo sustituido con R^a seleccionada de alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi o fenilo, preferentemente metilo, flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, fenilo o 2,2,2-trifluoroetoxi y R^a se localiza en la posición 2-, 3-, o 4-, preferentemente 3, del anillo fenilo, estando el átomo de carbono unido al grupo NAr^1 en la posición 1.
- 35 (b) Dentro de la realización (I), los grupos (i)-(iii), (A), (B) y los grupos contenidos en ellos y los grupos formados como resultado de la combinación de los grupos (i)-(iii), (A), (B), y los grupos contenidos en ellos, otro grupo de compuestos es aquel en el que Ar^1 es fenilo y Ar^2 es heteroarilo, cada uno sustituido opcionalmente como se ha definido en (IA) anteriormente.
- 40 En el grupo (b), un grupo de compuestos es aquel en el que Ar^1 es fenilo y Ar^2 es heteroarilo, preferentemente piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo o tienilo, cada Ar^1 y Ar^2 opcionalmente sustituido como se ha definido en (IA) anteriormente. Preferentemente, Ar^1 y Ar^2 están opcional e independientemente sustituidos con R^b o R^c en el que R^b y R^c son, de forma independiente, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, o heterociclo o heteroarilo de cinco o seis miembros siempre que al menos uno de Ar^1 y Ar^2 está sustituido, es decir cubre los compuestos en los que uno del anillo fenilo o heteroarilo está monosustituido o disustituido y el otro está insustituido o ambos anillos están monosustituidos.
- 45 En el grupo (b), otro grupo de compuestos es aquel en el que Ar^1 es fenilo y Ar^2 es piridinilo, pirimidinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo o tienilo opcionalmente sustituido con R^a o R^b seleccionado de forma independiente de alquilo, halo, haloalquilo o haloalcoxi, preferentemente metilo, flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi.
- 50 En el grupo (b), otro grupo de compuestos es aquel en el que Ar^1 es fenilo opcionalmente sustituido con R^a o R^b seleccionado de forma independiente de alquilo, halo, haloalquilo o haloalcoxi, preferentemente metilo, flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi y Ar^2 es piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo o tienilo, preferentemente tienilo.
- (c) Dentro de la realización (I), los grupos i)-(iii), (A), (B) y los grupos contenidos en ellos y los grupos formados como resultado de la combinación de los grupos (i)-(iii), (A), (B), y los grupos contenidos en ellos, otro grupo más de compuestos es aquel en el que Ar^1 y Ar^2 son heteroarilo sustituido opcionalmente como se ha definido en (IA) anteriormente.
- 55 En esta realización (c), un grupo de compuestos es aquel en el que Ar^1 y Ar^2 es heteroarilo cada uno opcionalmente

sustituido con R^a o R^b seleccionado de forma independiente de alquilo, halo, haloalquilo o haloalcoxi, preferentemente metilo, flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi.

5 (d) Dentro de la realización (I), los grupos (i)-(iii), (A), (B) y los grupos contenidos en ellos y los grupos formados como resultado de la combinación de los grupos (i)-(iii), (A), (B), y los grupos contenidos en ellos, otro grupo más de compuestos es aquel en el que Ar¹ es fenilo y Ar² es heterociclilo, cada Ar¹ y Ar² sustituido opcionalmente como en (IA) anteriormente.

En esta realización (d), un grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ es fenilo y Ar² es tetrahidropirano, piperidinilo o tetrahidrofuranilo, cada Ar¹ y Ar² opcionalmente sustituido como en (IA) anteriormente.

10 En esta realización (d), uno grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ es fenilo y Ar² es heterociclilo, preferentemente tetrahidropirano, piperidinilo o tetrahidrofuranilo, opcionalmente sustituido con R^a o R^b seleccionado de forma independiente de alquilo, halo, haloalquilo o haloalcoxi, preferentemente metilo, flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi. En este grupo, otro grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido con R^a o R^b seleccionado de forma independiente de alquilo, halo, haloalquilo o haloalcoxi, preferentemente metilo, flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi y Ar² es tetrahidropirano, piperidinilo o tetrahidrofuranilo.

15 (e) Dentro de la realización (I), los grupos (i)-(iii), (A), (B) y los grupos contenidos en ellos y los grupos formados como resultado de la combinación de los grupos (i)-(iii), (A), (B), y los grupos contenidos en ellos, otro grupo más de compuestos es aquel en el que Ar¹ es fenilo y Ar² es cicloalquilo, cada Ar¹ y Ar² sustituido opcionalmente como se ha definido anteriormente.

20 En esta realización (e), un grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ es fenilo y Ar² es ciclopentilo o ciclohexilo, cada Ar¹ y Ar² opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

25 En esta realización (e), uno grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ es fenilo y Ar² es cicloalquilo, preferentemente ciclopentilo o ciclohexilo, cada Ar¹ y Ar² opcionalmente sustituido con R^a o R^b seleccionado de forma independiente de alquilo, halo, haloalquilo o haloalcoxi, preferentemente metilo, flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi.

En esta realización (e), un grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ es fenilo y Ar² es ciclopropilo, Ar¹ está opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

30 En esta realización (e), uno grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ es fenilo y Ar² es ciclopropilo, Ar¹ opcionalmente sustituido con R^a o R^b seleccionado de forma independiente de alquilo, halo, haloalquilo o haloalcoxi, preferentemente metilo, flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi.

(f) Dentro de la realización (I), los grupos (i)-(iii), (A), (B) y los grupos contenidos en ellos y los grupos formados como resultado de la combinación de los grupos (i)-(iii), (A), (B), y los grupos contenidos en ellos, otro grupo más de compuestos es aquel en el que Ar¹ y Ar² son heteroarilo sustituido opcionalmente como se ha definido anteriormente.

35 En esta realización (f), uno grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ y Ar² es heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con R^a o R^b seleccionado de forma independiente de alquilo, halo, haloalquilo o haloalcoxi, preferentemente metilo, flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi.

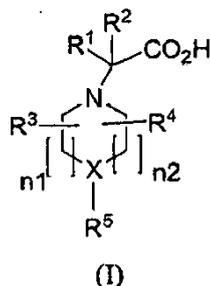
40 (g) Dentro de la realización (I), los grupos (i)-(iii), (A), (B) y los grupos contenidos en ellos y los grupos formados como resultado de la combinación de los grupos (i)-(iii), (A), (B), y los grupos contenidos en ellos, otro grupo más de compuestos es aquel en el que Ar¹ es heteroarilo y Ar² es cicloalquilo, cada Ar¹ y Ar² sustituido opcionalmente como se ha definido anteriormente.

45 (h) Dentro de la realización (I), los grupos (i)-(iii), (A), (B) y los grupos contenidos en ellos y los grupos formados como resultado de la combinación de los grupos (i)-(iii), (A), (B), y los grupos contenidos en ellos, otro grupo más de compuestos es aquel en el que Ar¹ es heterociclilo y Ar² es heteroarilo, cada Ar¹ y Ar² sustituido opcionalmente como se ha definido anteriormente.

(i) Dentro de la realización (I), los grupos (i)-(iii), (A), (B) y los grupos contenidos en ellos y los grupos formados como resultado de la combinación de los grupos (i)-(iii), (A), (B), y los grupos contenidos en ellos, otro grupo más de compuestos es aquel en el que Ar¹ es cicloalquilo y Ar² es heterociclilo, cada Ar¹ y Ar² sustituido opcionalmente como se ha definido anteriormente.

50 (j) Dentro de la realización (I), los grupos (i)-(iii), (A), (B) y los grupos contenidos en ellos y los grupos formados como resultado de la combinación de los grupos (i)-(iii), (A), (B), y los grupos contenidos en ellos, otro grupo más de compuestos es aquel en el que Ar¹ es cicloalquilo y Ar² es cicloalquilo, cada Ar¹ y Ar² sustituido opcionalmente como se ha definido anteriormente.

(V). En otra realización más, el compuesto de fórmula (I) está representado por la fórmula:



en la que:

X es -CH;

5 R¹ y R² son, de forma independiente, hidrógeno o alquilo;

R³ y R⁴ son, de forma independiente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi o haloalcoxi;

n₁ es 0 y n₂ es 1 o 2; y

R⁵ es como se ha definido en el Resumen.

En la realización (V):

10 (A) En una realización, n₁ es 0 y n₂ es 1.

(B) En otra realización, n₁ es 0 y n₂ es 2.

(i) En las realizaciones (V), A y B, en un grupo de compuestos, R¹ y R² son hidrógeno.

(ii) En las realizaciones (V), A y B, en otra grupo de compuestos, R¹ es hidrógeno y R² es alilo.

(iii) En las realizaciones (V), A y B, en otro grupo de compuestos más, R¹ es hidrógeno y R² es metilo.

15 (a) En las realizaciones (V), A, B, (i)-(iii), y los grupos formados por la combinación de A, B y (i) - (iii), en un grupo de compuestos, R³ y R⁴ son hidrógeno.

(b) En las realizaciones (V), A, B, (i)-(iii), y los grupos formados por la combinación de A, B and (i)-(iii), otro grupo de compuestos es aquel en el que R³ es hidrógeno y R⁴ es metilo, etilo o propilo y está localizado en el átomo de carbono que está en orto con el átomo de nitrógeno sustituido con el grupo CR¹R²CO₂H. En esta realización, un grupo de compuestos es aquel en el que R⁴ es metilo. Dentro de esta realización, un grupo de compuestos es aquel en el que R⁴ es metilo y la estereoquímica en el átomo de carbono portador del grupo R⁴ es (R). Dentro de esta realización, un grupo de compuestos es aquel en el que R⁴ es metilo y la estereoquímica en el átomo de carbono portador del grupo R⁴ es (S).

25 (c) En las realizaciones (V), A, B, (i)-(iii), (a), y (b) y los grupos contenidos en ellos y los grupos formados como resultado de la combinación de los grupos A, B, (i)-(iii), (a), (b), y los grupos contenidos en ellos, un grupo de compuestos es aquel en el que R⁵ es -NAr¹Ar², en la que Ar¹ y Ar² son, de forma independiente, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo en los que cada uno de los anillos mencionados anteriormente está opcionalmente sustituido con R^a, R^b o R^c en la que R^a es alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino y R^b y R^c se seleccionan de forma independiente de alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo, acilamino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo y en el que el anillo aromático o alicíclico en R^a, R^b y R^c está opcionalmente sustituido con R^d, R^e o R^f que se seleccionan de forma independiente de alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo, o acilamino;

40 En esta realización (c), en un grupo de compuestos R⁵ es -NAr¹Ar², en el que Ar¹ y Ar² son como se ha definido anteriormente.

(i) En esta realización (c) y las realizaciones contenidas en la misma, en un grupo de compuestos es aquel en el que

Ar¹ y Ar² son fenilo, cada fenilo opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

En el grupo (i), un grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ y Ar² son fenilo.

En esta realización (i), otro grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ es fenilo y Ar² es fenilo sustituido con R^a es alquilo, halo, haloalquilo o haloalcoxi, preferentemente metilo, flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi.

En el grupo (i), otro grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ es fenilo y Ar² es fenilo sustituido con R^a seleccionada de alquilo, halo, haloalquilo o haloalcoxi, preferentemente metilo, flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi, preferentemente R^a se localiza en la posición 2, 3 o 4, preferentemente la posición 3 del anillo fenilo y Ar² es fenilo sustituido con R^b seleccionado de alquilo, halo, haloalquilo o haloalcoxi, preferentemente metilo, flúor, cloro, trifluorometoxi, preferentemente R^b está localizado en la posición 2, 3 o 4, preferentemente 3, del anillo fenilo.

En el grupo (i), otro grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ and Ar² son fenilo opcional e independientemente sustituido con R^b o R^c en el que R^b y R^c son, de forma independiente, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, o heterociclo o heteroarilo de cinco o seis miembros siempre que al menos uno del anillo fenilo está sustituido, es decir cubre los compuestos en los que uno de anillo fenilo está monosustituido o disustituido y el otro está insustituido o ambos anillos están monosustituidos.

En el grupo (i), otro grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ es fenilo y Ar² es fenilo sustituido con R^a seleccionada de alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi o fenilo, preferentemente metilo, flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, fenilo o 2,2,2-trifluorometoxi y R^a se localiza en la posición 2-, 3-, o 4-, preferentemente 3, del anillo fenilo, estando el átomo de carbono unido al grupo NAr¹ en la posición 1.

(ii) En esta realización (c) y las realizaciones contenidas en la misma, otro grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ es fenilo y Ar² es heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido como se ha definido en el Sumario.

En el grupo (ii), un grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ es fenilo y Ar² es heteroarilo, preferentemente piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo o tienilo, cada Ar¹ y Ar² opcionalmente sustituido como se ha definido en el Sumario. Preferentemente, Ar¹ y Ar² están opcional e independientemente sustituidos con R^b o R^c en el que R^b y R^c son, de forma independiente, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, o heterociclo o heteroarilo de cinco o seis miembros siempre que al menos uno de Ar¹ y Ar² está sustituido, es decir cubre los compuestos en los que uno del anillo fenilo o heteroarilo está monosustituido o disustituido y el otro está insustituido o ambos anillos están monosustituidos.

En el grupo (ii), otro grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ es fenilo y Ar² es piridinilo, pirimidinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo o tienilo opcionalmente sustituido con R^a o R^b seleccionado de forma independiente de alquilo, halo, haloalquilo o haloalcoxi, preferentemente metilo, flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi.

En el grupo (ii), otro grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido con R^a o R^b seleccionado de forma independiente de alquilo, halo, haloalquilo o haloalcoxi, preferentemente metilo, flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi y Ar² es piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo o tienilo, preferentemente tienilo.

(iii) En esta realización (c) y las realizaciones contenidas en la misma, otro grupo más de compuestos es aquel en el que Ar¹ y Ar² son heteroarilo opcionalmente sustituido como se ha definido en el Sumario.

En el grupo (iii), un grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ y Ar² es heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con R^a o R^b seleccionado de forma independiente de alquilo, halo, haloalquilo o haloalcoxi, preferentemente metilo, flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi.

(iv) En esta realización (c) y las realizaciones contenidas en la misma, otro grupo más de compuestos es aquel en el que Ar¹ es fenilo y Ar² es heterociclilo, cada Ar¹ y Ar² opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

En esta realización (iv), un grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ es fenilo y Ar² es tetrahidropiranilo, piperidinilo o tetrahidrofurano, cada Ar¹ y Ar² opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

En esta realización (iv), un grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ es fenilo y Ar² es heterociclilo, preferentemente tetrahidropiranilo, piperidinilo o tetrahidrofurano, opcionalmente sustituido con R^a o R^b seleccionado de forma independiente de alquilo, halo, haloalquilo o haloalcoxi, preferentemente metilo, flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi. En este grupo, otro grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido con R^a o R^b seleccionado de forma independiente de alquilo, halo, haloalquilo o haloalcoxi, preferentemente metilo, flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi y Ar² es tetrahidropiranilo, piperidinilo o tetrahidrofurano.

(v) En esta realización (c) y las realizaciones contenidas en la misma, otro grupo más de compuestos es aquel en el que Ar¹ es fenilo y Ar² es cicloalquilo, cada Ar¹ y Ar² opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

5 En esta realización (v), un grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ es fenilo y Ar² es ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada Ar¹ y Ar² opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

En esta realización (v), un grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ es fenilo y Ar² es cicloalquilo preferentemente ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada Ar¹ y Ar² opcionalmente sustituido con R^a o R^b seleccionado de forma independiente de alquilo, halo, haloalquilo o haloalcoxi, preferentemente metilo, flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi.

10 En esta realización (v), un grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ es fenilo y Ar² es ciclopropilo, Ar¹ está opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

En esta realización (v), un grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ es fenilo y Ar² es ciclopropilo, Ar¹ opcionalmente sustituido con R^a o R^b seleccionado de forma independiente de alquilo, halo, haloalquilo o haloalcoxi, preferentemente metilo, flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi.

15 (vi) En esta realización (c) y las realizaciones contenidas en la misma, otro grupo más de compuestos es aquel en el que Ar¹ y Ar² son heteroarilo opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

En esta realización (vi), un grupo de compuestos es aquel en el que Ar¹ y Ar² es heteroarilo cada uno opcionalmente sustituido con R^a o R^b seleccionado de forma independiente de alquilo, halo, haloalquilo o haloalcoxi, preferentemente metilo, flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi.

20 (vii) En esta realización (c) y las realizaciones contenidas en la misma, otro grupo más de compuestos es aquel en el que Ar¹ es heteroarilo y Ar² es cicloalquilo, cada Ar¹ y Ar² opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

25 (viii) En la realización (c) y las realizaciones contenidas en la misma, otro grupo más de compuestos es aquel en el que Ar¹ es heterociclilo y Ar² es heteroarilo, cada Ar¹ y Ar² opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

(ix) En la realización (c) y las realizaciones contenidas en la misma, otro grupo más de compuestos es aquel en el que Ar¹ es cicloalquilo y Ar² es heterociclilo, cada Ar¹ y Ar² opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

30 (x) En la realización (c) y las realizaciones contenidas en la misma, otro grupo más de compuestos es aquel en el que Ar¹ es cicloalquilo y Ar² es cicloalquilo, cada Ar¹ y Ar² opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

(VI). En otra realización más, los compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que R⁵ es -NAr¹Ar², en la que Ar¹ y Ar² son como se ha definido en el Sumario de la Invención.

35 En la realización (VI), en un grupo de compuestos, Ar¹ es fenilo y Ar² es heteroarilo, preferentemente piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo o tienilo, cada Ar¹ y Ar² opcionalmente sustituido como se ha definido en el Sumario. Preferentemente, Ar¹ y Ar² están cada uno independientemente sustituidos con R^b y/o R^c en el que R^b y R^c son, de forma independiente, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, o heterociclo o heteroarilo de cinco o seis miembros, es decir cubre los compuestos en los que uno del anillo fenilo y heteroarilo está disustituido y el otro está insustituido o ambos anillos están monosustituidos o solo un anillo está monosustituido.

40 En la realización (VI), en otro grupo de compuestos, Ar¹ y Ar² son fenilo, cada Ar¹ y Ar² opcionalmente sustituido como se ha definido en el Sumario. Preferentemente, Ar¹ y Ar² están cada uno independientemente sustituidos con R^b y/o R^c en el que R^b y R^c son, de forma independiente, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, o heterociclo o heteroarilo de cinco o seis miembros, es decir cubre los compuestos en los que uno del anillo fenilo está disustituido y el otro está insustituido o ambos anillos están monosustituidos o solo un anillo está monosustituido.

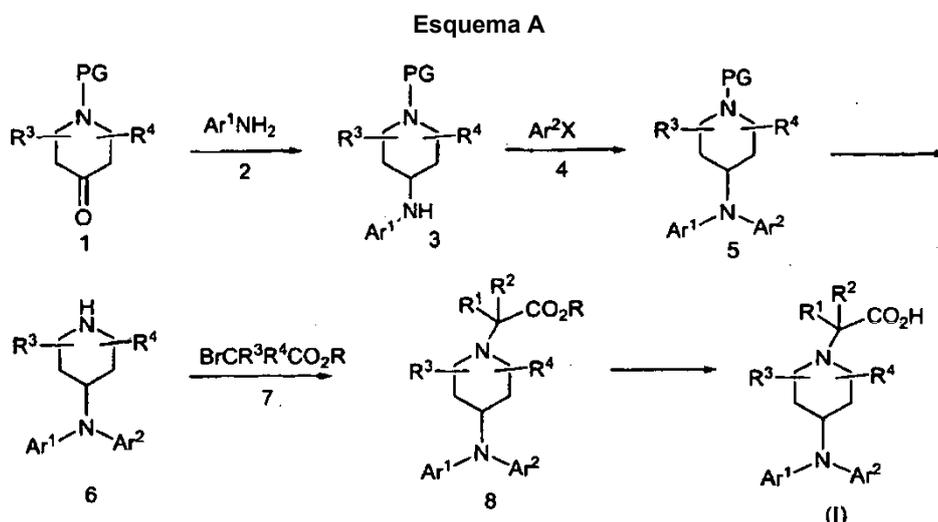
45 Preferentemente, Ar¹ es fenilo y Ar² es fenilo sustituido con R^a en el que R^a es alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi o fenilo, preferentemente metilo, cloro, flúor, trifluorometilo, trifluorometoxi o fenilo, preferentemente R^a se localiza en el carbono meta con respecto a uno unido al grupo - NAr¹.

50 En la realización (VI), en otro grupo de compuestos Ar¹ y Ar² están cada uno independientemente sustituidos con R^b y/o R^c en el que R^b y R^c son, de forma independiente, alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, o heterociclo o heteroarilo de cinco o seis miembros, preferentemente metilo, cloro, bromo, flúor, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, tienilo, piridinilo o pirrolidin-1-ilo, es decir cubre los compuestos en los que uno del anillo fenilo y heteroarilo está disustituido y el otro está insustituido o ambos anillos están monosustituidos o solo un anillo está monosustituido. Preferentemente, Ar¹ se selecciona de fenilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tienilo, pirrolilo, piridilo, tetrahidrofurano o piridiminilo, y Ar² es fenilo sustituido de forma independiente como se ha descrito

(St. Louis, Mo.) o se preparan mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia siguiendo los procedimientos expuestos en las referencias tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volúmenes 1-5 y Suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991),
 5 March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4ª Edición) y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Estos esquemas son meramente ilustrativos de algunos procedimientos por los cuales se pueden sintetizar los compuestos de la presente invención y se pueden realizar varias modificaciones en estos esquemas y serán sugeridos a un experto en la materia haciendo referencia a la presente divulgación. Los materiales de partida y los intermedios y los productos finales de la reacción se pueden
 10 aislar y purificar si se desea usando técnicas convencionales, incluyendo, entre otros, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales se pueden caracterizar usando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos de espectros.

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en el presente documento tienen lugar a presión atmosférica en un intervalo de temperatura de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 150 °C, más preferentemente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 125 °C y, lo más preferentemente, a temperatura ambiente, por ejemplo aproximadamente 20 °C.
 15

Los compuestos de fórmula (I), en los que X es -CH-, n1 y n2 son 1, y R⁵ es -NAr¹Ar², en el que Ar¹, Ar², R¹, R², R³, y R⁴ son como se define en el Sumario de la invención, se pueden preparar como se ha ilustrado y descrito en el Esquema A a continuación.
 20



El tratamiento de un compuesto ceto de fórmula 1 en la que PG es un grupo protector adecuado, tal como terc-butoxicarbonilo, bencilo y similares, R³ and R⁴ son como se define en el Sumario de la invención, con un compuesto amino de fórmula 2, en la que Ar¹ como se ha definido en el Sumario de la invención, en condiciones de aminación reductora, proporciona un compuesto de fórmula 3. La reacción normalmente se lleva a cabo en presencia de un agente reductor adecuado (p. ej., cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico y similares) y un ácido orgánico (p. ej., ácido acético glacial, ácido trifluoroacético y similares) a temperatura ambiente. Disolventes adecuados para la reacción son hidrocarburos halogenados (por ejemplo 1,2-dicloroetano, cloroforno, y similares) o MeOH.
 25

Los compuestos de fórmula 1 y 2 están disponibles comercialmente o se pueden preparar fácilmente mediante procedimientos bien conocidos en la materia. Por ejemplo, Boc-4-piperidona y anilina están disponibles comercialmente. Los compuestos de fórmula 2 también se pueden preparar a partir de los correspondientes compuestos nitro mediante reducción del grupo nitro en condiciones bien conocidas en la materia.
 30

Después, el compuesto 3 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula 4, en la que X es halo y Ar² es como se define en el Sumario de la invención en condiciones de reacción de Buchwald, para proporcionar un compuesto de fórmula 5. Los compuestos de fórmula 4 están disponibles comercialmente o se pueden preparar fácilmente mediante procedimientos bien conocidos en la materia.
 35

La eliminación del grupo PG en 5 proporciona un compuesto de fórmula 6. Las condiciones de reacción para la eliminación del grupo PG dependen de la naturaleza del grupo protector. Por ejemplo, si PG es terc-butoxicarbonilo, se elimina en condiciones de reacción de hidrólisis ácida. Si es bencilo, se elimina en condiciones de reacción de hidrogenación catalítica.
 40

El tratamiento del compuesto 6 con bromoacetato de fórmula 7, en el que R es alquilo, preferentemente metilo, etilo,

terc-butilo y similares, proporciona un compuesto de fórmula 8. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base, tal como trietilamina, DIPEA, y similares, y en un disolvente orgánico adecuado, tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano, DMF, cloruro de metileno y similares. La hidrólisis ácida o básica del grupo éster en 8 proporciona el compuesto de fórmula (I).

5 Los compuestos de fórmula (I) se pueden modificar adicionalmente antes de convertirlos en un compuesto de fórmula (I). Por ejemplo, un compuesto de fórmula 8, en el que Ar¹ o Ar² está sustituido con un grupo halo, se puede hacer reaccionar con arilo o ácidos heteroarilborónicos en condiciones de reacción de acoplamiento de Suzuki, para proporcionar un compuesto correspondiente de fórmula 8, en el que Ar¹ o Ar² está sustituido con arilo, o anillo heteroarilo, respectivamente. La reacción normalmente se lleva a cabo en presencia de catalizadores de paladio habituales, tales como Pd(PPh₃)₄, Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd₂dba₃, Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ y similares, y una base débil tal como Na₂CO₃ y similares, en una mezcla de disolventes de agua y un disolvente orgánico adecuado tal como acetonitrilo, p-dioxano, DMF, THF y similares. La reacción normalmente se calienta hasta un intervalo de temperatura de 70-130° C (baño de aceite o irradiación con microondas). La hidrólisis ácida del grupo éster en 8 proporciona el compuesto de fórmula (I).

15 Como alternativa, la transformación anterior se puede llevar a cabo en condiciones de reacción de acoplamiento de Stille. En las condiciones de reacción de Stille, el compuesto 8, en el que Ar¹ o Ar² está sustituido con un grupo halo, se trata con arilo, derivados de heteroariltributilestaño (o trimetilestaño), para proporcionar un compuesto de fórmula 8, en el que Ar¹ o Ar² está sustituido con arilo, o anillo heteroarilo, respectivamente. La reacción normalmente se lleva a cabo en presencia de catalizadores de paladio habituales, tales como Pd(PPh₃)₄, Pd(PPh₃)₂Cl₂, Pd₂dba₃, Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ y similares, y con o sin ligandos adicionales tales como tBu₃P, Ph₃P, Ph₃As, y similares, en un disolvente orgánico adecuado, tal como tolueno, acetonitrilo, p-dioxano, DMF, THF y similares. La temperatura de reacción varía normalmente de 20- 150° C (ta, baño de aceite o irradiación con microondas). La hidrólisis ácida del grupo éster en 8 proporciona el compuesto de fórmula (I).

25 Los compuestos de fórmula 8 en los que Ar¹ o Ar² están sustituidos con amino monosustituido o disustituido como se define en el Sumario de la invención se pueden preparar a partir de un correspondiente compuesto de fórmula 8, en la que Ar¹ o Ar² están sustituidos con un grupo nitro reduciendo primero el grupo nitro en un grupo amino y, después, alquilar, arilar, sulfonilar o acilar el grupo amino en condiciones bien conocidas en la técnica. El amino monosustituido se puede convertir en el amino disustituido, si se desea, alquilando, arilando, sulfonilando o acilando el amino monosustituido. La reacción normalmente se lleva a cabo en presencia de una base, tal como terc-butóxido potásico y similares, y un catalizador, tal como 18-corona-6, en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, y similares. La hidrólisis ácida del grupo éster en 8 proporciona el compuesto de fórmula (I).

30 Los compuestos de fórmula 8, en los que Ar¹ o Ar² está sustituido con alcoxi, haloalcoxi, hidroxialcoxi o aminoalcoxi, se pueden preparar tratando un correspondiente compuesto de fórmula 8, en el que Ar¹ o Ar² está sustituido con hidroxilo con haluro de alquilo, haluro de alcoxi, haluro de aminoalquilo o haloalquilo en presencia de una base. La hidrólisis ácida del grupo éster en 8 proporciona el compuesto de fórmula (I).

35 De un modo similar, los compuestos de fórmula (I), en los que X es -CH-, n₁ y n₂ son 1 o 2, y R⁵ es -NAr¹Ar², en el que Ar¹, Ar², R¹, R², R³, y R⁴ son como se define en el Sumario de la invención, se pueden preparar usando materiales de partida disponibles comercialmente.

40 Un experto en la técnica reconocerá que las transformaciones anteriores también podrían llevarse a cabo en etapas anteriores en el proceso de síntesis basándose en la viabilidad de las transformaciones.

Utilidad

45 El receptor de NMDA es crucial para una amplia gama de procesos en el SNC y desempeña un papel en varias etapas de enfermedad en seres humanos u otras especies. La acción de los transportadores GlyT1 afecta a la concentración local de la glicina alrededor de los receptores de NMDA. Los inhibidores selectivos de GlyT1 ralentizan la eliminación de glicina de la sinapsis, haciendo que el nivel de glicina sináptica se eleve. A su vez, esto aumenta la ocupación del sitio de unión a la glicina sobre el receptor de NMDA, lo que aumenta la activación del receptor de NMDA tras la liberación de glutamato desde el terminal presináptico. Dado que se necesita una determinada cantidad de glicina para un funcionamiento eficaz de los receptores de NMDA, cualquier cambio en la concentración local puede afectar a la neurotransmisión mediada por NMDA. Los cambios en la neurotransmisión mediada por NMDA se han implicado en determinados trastornos neuropsiquiátricos, tales como demencia, depresión y psicosis, por ejemplo esquizofrenia, y trastornos del aprendizaje y la memoria, por ejemplo trastornos de déficit de atención y autismo.

55 De acuerdo con lo anterior, los compuestos de la presente invención tienen utilidad en el tratamiento de varios trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con la alteración de la función de la neurotransmisión glutamatérgica, incluyendo una o más de las siguientes afecciones o enfermedades. Esquizofrenia o psicosis que incluye esquizofrenia (paranoide, desorganizada, catatónica o indiferenciada), trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno de delirios, breve trastorno psicótico, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una afección médica general y trastornos psicopsicótico inducido por sustancias o inducido por fármacos

(fenilciclidina, ketamina y otros anestésicos disociativos, anfetamina y otros psicoestimulantes y cocaína), psicosis asociada con trastornos afectivos, breve psicosis reactiva, psicosis esquizoafectiva, trastornos del “espectro de la esquizofrenia” tales como trastornos de la personalización esquizoide o esquizotípica, o enfermedad asociada con la psicosis (tales como depresión mayor, trastorno maníaco depresivo (bipolar), enfermedad de Alzheimer y síndrome de estrés posttraumático), incluyendo los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia y otras psicosis; trastornos cognitivos, incluyendo demencia (asociada con enfermedad de Alzheimer, isquemia, demencia por múltiples infartos, traumatismos, problemas vasculares o ictus, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, hipoxia perinatal, otras afecciones médicas generales o abuso de sustancias); delirio, trastornos de amnesia o disminución de la cognición relacionada con la edad; trastornos de ansiedad, incluidos trastorno por estrés agudo, agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo compulsivo, ataque de pánico, trastorno de pánico, trastorno de estrés posttraumático, trastorno de ansiedad por separación, fobia social, fobia específica, trastorno de ansiedad inducida por sustancias y ansiedad debido a una afección médica general; trastornos relacionados con sustancias y comportamientos adictivos (incluyendo delirio inducido por sustancias, demencia persistente, trastorno de amnesia persistente, trastorno psicótico o trastorno de ansiedad; tolerancia, dependencia o abstinencia por sustancias, incluyendo alcohol, anfetaminas, cánnabis, cocaína, alucinógenos, inhaladores, nicotina, opioides fenilciclidina, sedantes, hipnóticos o ansiolíticos); trastornos bipolares, trastornos del estado de ánimo, incluyendo trastornos depresivos; depresión, incluyendo depresión unipolar, depresión estacional y depresión posparto, síndrome premenstrual (SPM) y disforia premenstrual, trastorno (PDD), trastornos del estado de ánimo debido a una afección médica general y trastornos del estado de ánimo inducido por sustancias, trastornos de aprendizaje, trastorno del desarrollo generalizado, incluyendo trastorno de autismo, trastornos de la atención, incluyendo trastorno de hiperactividad con déficit de atención (THDA) y trastorno de la conducta, trastornos relacionados con el receptor de NMDA tales como autismo, depresión, olvidos benignos, trastornos del aprendizaje en la infancia y lesión cerebral cerrada, trastornos del movimiento, incluyendo acinesias y síndromes de acinesia-rigidez (incluyendo enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por fármacos, parkinsonismo postencefálico, parálisis supranuclear I progresiva, atrofia de sistemas múltiples, degeneración corticobasal, complejo parkinsonismo-demencia ALS y calcificación de ganglios basales), parkinsonismo inducido por medicamentos (tales como parkinsonismo inducido por neurolepticos, síndrome neuroleptico maligno, distonía aguda inducida por neurolepticos, acatisia aguda inducida por neurolepticos, discinesia tardía inducida por neurolepticos y temblor postural inducido por medicamentos), síndrome de Gilles de la Tourette, epilepsia, espasmos musculares y trastornos asociados con la espasticidad muscular o debilidad, incluyendo temblores; discinesias (incluyendo temblores (tales como temblores en reposo, temblores posturales y temblor de intención)], corea (ta como corea de Sydenham, enfermedad de Huntington, corea hereditaria benigna, neuroacantocitosis, corea sintomático, corea inducida por fármacos y hemibalismo), mioclonos (incluyendo mioclonos generalizados y mioclonos focales), tics (incluyendo tics simples, tics complejos y tics sintomáticos) y distonía (incluyendo distonía generalizada, tal como distonía idiopática, distonía inducida por fármacos, distonía sintomática y distonía paroxística y distonía focal, tal como blefaroespasmos, distonía oromandibular, distonía espasmódica, tortícolis espasmódica, distonía axial, calambres del escritor distónico y distonía hemipléjica); incontinencia urinaria, daños neuronales, incluyendo daños oculares, retinopatía o degeneración macular del ojo, acúfenos, alteración y pérdida de audición, y edema cerebral, emesis y trastornos del sueño, incluyendo insomnio y narcolepsia.

De los trastornos anteriores, el tratamiento de la esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión, incluyendo depresión unipolar, depresión estacional y depresión posparto, síndrome premenstrual (SPM) y trastorno disfórico premenstrual (PDD), trastornos de aprendizaje, trastorno del desarrollo generalizado, incluyendo trastorno de autismo, trastornos de atención, incluyendo el trastorno de déficit de atención/hiperactividad, trastornos de autismo, incluyendo trastorno de Tourette, trastornos de ansiedad, incluyendo fobias y trastorno de estrés posttraumático, trastornos cognitivos asociados con demencia, demencia por SIDA, enfermedad de Alzheimer, Parkinson, Huntington, espasticidad, mioclonos, espasmo muscular, acúfenos y alteración y pérdida de la audición, son de particular importancia.

En una forma de realización específica, la presente invención proporciona los compuestos de la invención para usar en un procedimiento para tratar trastornos cognitivos, que comprende: administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de dicho compuesto. Trastornos cognitivos concretos son demencia, delirio, trastornos de amnesia y disminución de la cognición relacionada con la edad. En la actualidad, la revisión de texto de la cuarta edición del "Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders" (DSM-IV) de la American Psychiatric Association proporciona una herramienta diagnóstica que incluye los trastornos cognitivos, incluyendo demencia, delirio, trastornos de amnesia y disminución de la cognición relacionada con la edad. Como se usa en el presente documento, la expresión “trastornos cognitivos” incluye el tratamiento de los trastornos mentales como se describe en el DSM-IV-TR. El experto en la técnica reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos mentales y que estos sistemas evolucionan con los progresos médicos y científicos. Por tanto, con la expresión “trastornos cognitivos” se pretende que incluya trastornos similares que se describen en otras fuentes diagnósticas.

En otra forma de realización específica, la presente invención proporciona los compuestos de la invención para usar en un procedimiento para tratar trastornos de ansiedad, que comprende: administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de dicho compuesto. Los trastornos de ansiedad concretos son trastorno de ansiedad

generalizado, trastorno obsesivo compulsivo y ataque de pánico. En la actualidad, la revisión de texto de la cuarta edición del "Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders" (DSM-IV) de la American Psychiatric Association proporciona una herramienta diagnóstica que incluye los trastornos de ansiedad que son trastornos de ansiedad generalizados, trastorno obsesivo compulsivo y ataque de pánico.. Como se usa en el presente documento, la expresión "trastornos de ansiedad" incluye el tratamiento de los trastornos mentales como se describe en el DSM-IV-TR. El experto en la técnica reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos mentales y que estos sistemas evolucionan con los progresos médicos y científicos. Por tanto, con la expresión "trastornos de ansiedad" se pretende que incluya trastornos similares que se describen en otras fuentes diagnósticas.

En otra forma de realización específica, la presente invención proporciona los compuestos de la invención para usar en un procedimiento para tratar la esquizofrenia o la psicosis, que comprende: administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de dicho compuesto. Esquizofrenia o patologías de psicosis concretas son esquizofrenia y trastorno psicótico inducido por sustancias paranoide, desorganizado, catatónico o indiferenciado. En la actualidad, la revisión de texto de la cuarta edición del "Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders" (DSM-IV) de la American Psychiatric Association proporciona una herramienta diagnóstica que incluye esquizofrenia y trastorno psicótico inducido por sustancias paranoide, desorganizado, catatónico o indiferenciado. Como se usa en el presente documento, la expresión "esquizofrenia o psicosis" incluye el tratamiento de los trastornos mentales como se describe en el DSM-IV-TR. El experto en la técnica reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos mentales y que estos sistemas evolucionan con los progresos médicos y científicos. Por tanto, con la expresión "esquizofrenia o psicosis" se pretende que incluya trastornos similares que se describen en otras fuentes diagnósticas.

En otra forma de realización específica, la presente invención proporciona los compuestos de la invención para usar en un procedimiento para tratar trastornos relacionados con el uso de sustancias y comportamientos adictivos, que comprende: administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de dicho compuesto. Trastornos relacionados con el uso de sustancias concretos y comportamientos adictivos son demencia persistente, trastorno de amnesia persistente, trastorno psicótico o trastorno de ansiedad inducidos por abuso de sustancias, y tolerancia, dependencia o abstinencia de sustancias de abuso. En la actualidad, la revisión de texto de la cuarta edición del "Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders" (DSM-IV) de la American Psychiatric Association proporciona una herramienta diagnóstica que incluye demencia persistente, trastorno de amnesia persistente, trastorno psicótico o trastorno de ansiedad inducidos por abuso de sustancias; y tolerancia, dependencia o abstinencia de sustancias de abuso. Como se usa en el presente documento, la expresión "trastornos relacionados con sustancias y comportamientos adictivos" incluye el tratamiento de los trastornos mentales como se describe en el DSM-IV-TR. El experto en la técnica reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos mentales y que estos sistemas evolucionan con los progresos médicos y científicos. Por tanto, con la expresión "trastornos relacionados con sustancias y comportamientos adictivos" se pretende que incluya trastornos similares que se describen en otras fuentes diagnósticas.

Pruebas

La actividad inhibidora de GlyT1 de los compuestos de la presente invención se puede analizar usando los ensayos *in vitro* e *in vivo* descritos en el Ejemplo de trabajo 1 más adelante.

Administración y composiciones farmacéuticas

En general, los compuestos de la presente invención se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz mediante cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que sirven utilidades similares. Las cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de fórmula (I) pueden variar de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 mg por kg de peso corporal del paciente al día, que se pueden administrar en una o varias dosis. Preferentemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 250 mg/kg al día; más preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg al día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 250 mg/kg al día; de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 mg/kg al día o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg al día. Dentro de este intervalo, la dosificación puede ser de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 o de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg/kg al día. Para administración orla, las composiciones se proporcionan, preferentemente, en forma de comprimidos que contienen de aproximadamente 1,0 a 1.000 mg del ingrediente activo, particularmente aproximadamente 5,0, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 y 1000 miligramos del ingrediente activo. La cantidad real del compuesto de la presente invención, es decir, el ingrediente activo, dependerá de numerosos factores, tales como la gravedad de la enfermedad que se va a tratar, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado, la vía y la forma de administración, y otros factores.

En general, los compuestos de la presente invención se administrarán como composiciones farmacéuticas por una cualquiera de las vías siguientes: administración oral, sistémica (p. ej., transdérmica, intranasal o mediante supositorio) o parenteral (p. ej., intramuscular, intravenosa o subcutánea). La forma de administración preferida es oral usando un régimen de dosificación diaria conveniente que se puede ajustar de acuerdo con el grado de

afectación. Las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, pastillas, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles o cualquier otra composición adecuada.

5 La elección de la formulación depende de varios factores, tales como el modo de administración del fármaco (p. ej., para administración oral, se prefieren las formulaciones en forma de comprimidos, píldoras o cápsulas) y la biodisponibilidad de la sustancia farmacológica. Recientemente, se han desarrollado formulaciones farmacéuticas especialmente para fármacos que muestran biodisponibilidad escasa basándose en el principio de que la biodisponibilidad se puede aumentar incrementando el área de superficie, es decir disminuyendo el tamaño de la partícula. Por ejemplo, la patente de EE.UU. n° 4.107.288 describe una formulación farmacéutica que tiene 10 partículas en el intervalo de tamaño de 10 a 1.000 nm en las que el material activo tiene como soporte una matriz reticulada de macromoléculas. La patente de EE.UU. n° 5.145.684 describe la producción de una formulación farmacéutica en la que la sustancia farmacológica está pulverizada en nanopartículas (tamaño medio de la partícula de 400 nm) en presencia de un modificador de la superficie y, después, se dispersa en un medio líquido, para dar una formulación farmacéutica que exhibe una biodisponibilidad marcadamente elevada.

15 Las composiciones están compuestas por, en general, un compuesto de fórmula (I) en combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes aceptables son adyuvantes no tóxicos y que no afectan de forma adversa al beneficio terapéutico del compuesto de fórmula (I). Dicho excipiente puede ser cualquier sólido, líquido, semisólido o, en el caso de una composición en aerosol, un excipiente gaseoso que generalmente está disponible para un experto en la materia.

20 Los excipientes farmacéuticos sólidos incluyen almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, caliza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, cloruro sódico, leche desnatada desecada y similares. Los excipientes líquidos y semisólidos se pueden seleccionar de glicerol, propilenglicol, agua, etanol y varios aceites, incluyendo los de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo etc. Vehículos líquidos preferidos, en particular para 25 soluciones inyectables, incluyen agua, solución salina, dextrosa acuosa y glicoles.

Se pueden usar gases comprimidos para dispersar un compuesto de la presente invención en forma de aerosol. Los gases inertes adecuados para este fin son nitrógeno, dióxido de carbono etc.

Otros excipientes farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences" editado por E. W. Martin, (Mack Publishing Company, 18th ed., 1990).

30 El nivel del compuesto en una formulación puede variar dentro del intervalo completo usado por los expertos en la materia. Normalmente, la formulación contendrá, en porcentaje en peso (% en peso), aproximadamente el 0,01-99,99 % en peso de un compuesto de fórmula (I) basado en la formulación total, siendo el equilibrio de uno o más excipientes farmacéuticos adecuados. Preferentemente, el compuesto está presente a un nivel de aproximadamente 1-80 % en peso.

35 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con uno o más fármacos distintos en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la presente invención o los otros fármacos pueden tener utilidad, en los que la combinación de los fármacos juntos es más segura o más eficaz que cualquiera de los fármacos solos. Estos otros fármacos se pueden administrar por una vía y en una cantidad usadas normalmente para ello, de forma simultánea o secuencial con un compuesto de la presente invención. Cuando un 40 compuesto de la presente invención se usa simultáneamente con uno o más fármacos distintos, se prefiere una composición farmacéutica en forma de monodosis que contenga tales fármacos y el compuesto de la presente invención. No obstante, el tratamiento de combinación puede también incluir tratamientos en los que el compuesto de la presente invención y uno o más fármacos distintos se administran en diferentes programas que se superponen. También se contempla que cuando se usa en combinación con uno o más ingredientes activos distintos, los 45 compuestos de la presente invención y los demás ingredientes activos se pueden usar a dosis menores que cuando cada uno se usa por separado.

En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que también contienen uno o más ingredientes activos, además de un compuesto de la presente invención.

50 Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto de la presente invención no sólo con otro compuesto activo sino también con dos o más compuestos activos. Asimismo, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con otros fármacos que se usan en la prevención, tratamiento, control, alivio o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de la presente invención son útiles. Estos otros fármacos se pueden administrar por una vía y en una cantidad usadas normalmente para ello, de forma simultánea o secuencial con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente 55 invención se usa simultáneamente con uno o más fármacos distintos, se prefiere una composición farmacéutica en forma de monodosis que contenga tales fármacos además del compuesto de la presente invención. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que también contienen uno o más ingredientes activos, además de un compuesto de la presente invención. La proporción en peso entre el

compuesto de la presente invención y el segundo principio activo se puede variar y dependerá de las dosis eficaces de cada ingrediente. En general se usará una dosis eficaz de cada uno.

En una forma de realización, el compuesto de la presente invención se puede administrar en combinación con agentes anti-Alzheimer, inhibidores de la beta-secretasa, inhibidores de la gamma-secretasa, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, AINE, incluyendo ibuprofeno, vitamina E y anticuerpos antiamiloides. En otra forma de realización, el compuesto de la presente invención se puede administrar en combinación con sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, agentes antiansiedad, ciclopironas, imidazopiridinas, pirazolopirimidinas, tranquilizantes menores, agonistas y antagonistas de melatonina, agentes melatónicos, benzodiazepinas, barbitúricos, antagonistas de 5HT-2, antagonistas de la PDE10 y similares, tales como: adinazolam, alobarbital, alonimid, alprazolam, amisulpride, amitriptilina, amobarbital, amoxapina, aripiprazol, bentazepam, benzoctamina, brotizolam, bupropion, buspirona, butabarbital, butalbital, capurida, carbocloral, cloral betaína, cloral hidrato, clordiazepóxido, clomipramina, clonazepam, cloperidona, clorazepato, clordiazepóxido, cloretato, clorpromazina, clozapina, ciprazepam, desipramina, dexclamol, diazepam, dicloralfenazona, divalproex, difenhidramina, doxepina, estazolam, etclorvinol, etomidato, fenobam, flunitrazepam, flupentixol, flufenazina, flurazepam, fluvoxamina, fluoxetina, fosazepam, glutetimida, halazepam, haloperidol, hidroxizina, imipramina, litio, lorazepam, lormetazepam, maprotilina, mecloqualono, melatonina, meprobamato, metaqualona, midaflur, midazolam, nefazodona, nisobamato, nitrazepam, nortriptilina, olanzapina, oxazepam, paraldehído, paroxetina, pentobarbital, perlapina, perfenazina, fenelzina, fenobarbital, prazepam, prometazina, propofol, protriptilina, quazepam, quetiapina, reclazepam, risperidona, roletamida, secobarbital, sertralina, suproclona, temazepam, tioridazina, tiotixeno, trazoloto, canilcipromaina, trazodona, triazolam, trepipam, tricetamida, triclofos, trifluoperazina, trimetozina, trimipramina, uldazepam, venlafaxina, zaleplon, ziprasidona, zolazepam, zolpidem, y sales de los mismos, y combinaciones de los mismos.

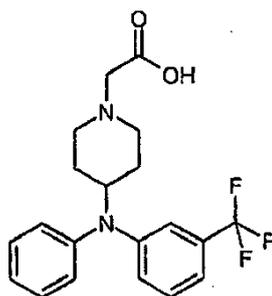
En otra forma de realización, el compuesto de la presente invención se puede administrar en combinación con levodopa (con o sin un inhibidor selectivo de la descarboxilasa extracerebral, tal como carbidopa o benserazida), anticolinérgicos tales como biperideno (opcionalmente como su sal de clorhidrato o lactato) y trihexifenidilo (benchexol) clorhidrato, inhibidores de COMT tales como entacapona, inhibidores de MOA-B, antioxidantes, antagonistas del receptor de adenosina A2a, agonistas colinérgicos, antagonistas del receptor de NMDA, antagonistas del receptor de serotonina y agonistas del receptor de dopamina tales como alentemol, bromocriptina, fenoldopam, lisurida, naxagolida, pergolida y pramipexol. Se apreciará que el agonista de dopamina puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo alentemol bromhidrato, mesilato de bromocriptina, mesilato de fenoldopam, naxagolida clorhidrato y mesilato de pergolida. Lisurita y pramipexol normalmente se usan en una forma que no es sal.

En otra forma de realización, el compuesto de la presente invención se puede administrar en combinación con un compuesto de las clases fenotiazina, tioxanteno, diabenazepina heterocíclica, butirofenona, difenilbutilpiperidina e indolona de agentes neurolépticos. Ejemplos adecuados de fenotiazinas incluyen clorpromazina, mesoridazina, tioridazina, acetofenazina, flufenazina, perfenazina y trifluoperazina. Ejemplos adecuados de tioxantenos incluyen clorprotixeno y tiotixeno. Un ejemplo de una dibenzazepina es clozapina. Un ejemplo de una butirofenona es haloperidol. Un ejemplo de una difenilbutilpiperidina es pimozida. Un ejemplo de una indolona es molindolona. Otros agentes neurolépticos incluyen loxapina, sulpirida y risperidona. Se apreciará que los agentes neurolépticos, cuando se usan en combinación con el compuesto sujeto, pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo clorpromazina clorhidrato, mesoridazina besilato, tioridazina clorhidrato, maleato de acetofenazina, flufenazina clorhidrato, flurfenazina enatato, flufenazina decanoato, trifluoperazina clorhidrato, tiotixeno clorhidrato, haloperidol decanoato, loxapina succinato y molindona clorhidrato. Perfenazina, clorprotixeno, clozapina, haloperidol, pimozida y risperidona normalmente no se usan en forma de sal. Por tanto, el compuesto de la presente invención se puede administrar en combinación con acetofenazina, alentemol, aripiprazol, amisulpride, benchexol, bromocriptina, biperideno, clorpromazina, clorprotixeno, clozapina, diazepam, fenoldopam, flufenazina, haloperidol, levodopa, levodopa con benserazida, levodopa con carbidopa, lisurida, loxapina, mesoridazina, molindolona, naxagolida, olanzapina, pergolida, perfenazina, pimozida, pramipexol, quetiapina, risperidona, sulpirida, tetrabenazina, trihexifenidilo, tioridazina, tiotixeno, trifluoperazina o ziprasidona.

En otra forma de realización, el compuesto de la presente invención se puede administrar en combinación con un agente antidepresivo o antiansiedad, incluidos inhibidores de la recaptación de norepinefrina (incluidas aminas tricíclicas terciarias y aminas tricíclicas secundarias), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa (RIMA), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), antagonistas del factor liberador de corticotropina (CRF), antagonistas del adrenoreceptor, antagonistas del receptor de la neuroquinina 1, antidepresivos atípicos, benzodiazepinas, agonistas o antagonistas de 5-HT_{1A}, especialmente agonistas parciales de 5-HT_{1A} y antagonistas del factor liberador de corticotropina (CRF). Agentes específicos incluyen: amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina y trimipramina, amoxapina, desipramina, maprotilina, nortriptilina y protriptilina, fluoxetina, fluocoxamina, paroxetina y sertralina, isocarboxacid, fenelxina, tranilcipromina y selegilina, moclobemida, venlafaxina, duloxetina, aprepitant; bupropion, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina; alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam y prazepam; buspirona, flesinoxan, gepirona e ipsapirona, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Ejemplos

Las siguientes preparaciones de compuestos de fórmula (I) e intermedios (Referencias) se proporcionan para permitir a los expertos en la técnica entender más claramente y poner en práctica la presente invención. No deben considerarse como limitantes del alcance de la invención, sino simplemente ilustrativos y representativos de la misma.

Ejemplos de síntesis**Ejemplo 3****Síntesis de ácido 2-(4-(fenil(3-(trifluorometil)-fenil)amino)piperidin-1-il)-acético****Etapa 1**

A una solución de Boc-4-piperidona (4,0 g, 20 mmol), anilina (1,9 ml, 20 mmol) y ácido acético glacial (1,4 ml, 24 mmol) en diclorometano (60 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (6,0 ml, 28 mmol) en porciones a TA. La suspensión se agitó a TA durante 24 horas, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante ISCO usando 0-30 % de EtOAc en hexanos, dando 4-(fenilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,5 g, rendimiento del 45 %).

Etapa 2

Una mezcla de 4-(fenilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,30 g, 8 mmol), 1-yodo-3-(trifluorometil)benceno (1 ml, 8 mmol), acetato de paladio (ii) (0,07 g, 0,3 mmol), rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,2 g, 0,3 mmol), y terc-butóxido de potasio, solución 1,0M en tetrahidrofurano (1 ml, 10 mmol) en tolueno (20 ml) se calentó a 110 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se filtró, se lavó con NaOH 1N y salmuera y la capa orgánica se concentró al vacío. Se añadió HCl conc. (20 ml) al residuo y la solución se concentró al vacío. Se añadió HCl conc. (20 ml) al residuo y la solución se agitó a TA durante 8 horas y se concentró. El pH se ajustó a 11 con la adición de una solución de NaOH 1N y el producto se extrajo con DCM. La capa de DCM se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante ISCO usando 0-15 % de MeOH en DCM, dando el producto N-fenil-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-amina (1,5 g, rendimiento del 56 %).

Etapa 3

A una solución de N-fenil-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-amina (1,3 g, 4,1 mmol) en MeCN (15 ml) se añadió bromoacetato de etilo (0,50 ml, 4,5 mmol), seguido de trietilamina (1,1 ml, 8,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 horas, se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa de DCM combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto se purificó mediante ISCO usando 0-15 % de EtOAc en DCM, dando 2-(4-fenil(3-trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-il)acetato (1,2 g, rendimiento del 73 %).

Etapa 4

Una solución de 2-(4-(fenil(3-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-il)acetato de etilo (1,1 g, 3 mmol) e hidróxido sódico 1N (4 ml, 4 mmol) en MeOH (15 ml) se calentó hasta 70°C con agitación durante 2 horas. Después de enfriar hasta TA, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se ajustó el pH a 4 con HCl 2N. La solución se extrajo con DCM. Las capas de DCM se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante ISCO usando 0-15 % de MeOH en DCM, dando ácido 2-(4-fenil(3-trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-il)acético (0,8 g, rendimiento del 78 %). EM (ESI pos. ion) m/z: 379,1 (M+1).

Los análogos siguientes se prepararon usando un procedimiento similar:

Ácido 2-((3-((3-bromofenil)(fenil)amino)pirrolidin-1-il)acético, ácido 2-(3-(fenil(3-(piridin-3-il)fenil)amino)pirrolidin-1-il)acético y ácido 2-(3-(difenilamino)-pirrolidin-1-il)acético se formaron a partir de 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo y las anilinas y bromuros de alilo adecuados.

Ácido 2-((3-(fenil(4-(trifluorometil)-fenil)amino)pirrolidin-1-il)-acético;

Ácido 2-((3-(fenil(4-(trifluorometil)-fenil)amino)piperidin-1-il)-acético;

Ácido 2-((3-(fenil(3-(trifluorometil)-fenil)amino)piperidin-1-il)-acético;

Ácido 2-((4-(difenilamino)-2-metilpiperidin-1-il)acético:

5 Ácido 2-((4-(fenil(4-(trifluorometil)-fenil)amino)piperidin-1-il)-acético;

Ácido 2-((2-metil-4-(fenil(4-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-il)acético; y

Ácido 2-((2-metil-4-(fenil(3-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-il)acético.

Ejemplos biológicos

Ejemplo 1

10 **Ensayo de captación del transportador 1 de glicina (GlyT1)**

In vitro:

15 Este ensayo basado en células mide la capacidad de los compuestos de ensayo para inhibir la captación de glicina por el transportador de tipo 1 de glicina. Para este ensayo se usaron células de coriocarcinoma placentario humano (JAR) que expresan de forma endógena el transportador de tipo 1 de glicina (Gly-T1). Para los ensayos de captación, las células JAR se cultivaron en microplacas de centelleo de 96 pocillos cytostar T (Amersham Biosciences) en medio RPMI 1640 que contiene 10 % de suero bovino fetal en presencia de penicilina (100 µg/ml) y estreptomycin (100 µg/ml). Las células se sembraron a una densidad de 4×10^4 células por pocillo cultivadas a 37 °C en atmósfera humidificada de 5 % de CO₂ durante 24 horas.

20 El medio de cultivo se eliminó de la placa Cytostar y las células JAR se incubaron con 30 µl de tampón de captación (NaCl 120 mM, KCl 2 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 10 mM, alanina 5 mM, pH 7,5) con o sin compuesto durante 5 minutos. Después, 30 µl de [¹⁴C] glicina (101 mCi/mmol, obtenidos de Perkin Elmer) diluidos en tampón de captación se añadieron a cada pocillo, dando una concentración final 5 µM Después de incubar a temperatura ambiente durante el tiempo deseado, normalmente 1-2 horas, las placas Cytostar de 96 pocillos selladas se contaron en un TopCount (Packard). La captación inespecífica de [¹⁴C] glicina se determinó en presencia de 10 µM de ALX-5407 frío (Sigma).

Las curvas CI₅₀ se generaron a partir de los datos brutos recogidos de TopCount y ajustados con una ecuación logística de cuatro parámetros usando una herramienta de análisis de datos interna, Activity Base.

Aproximadamente, el valor de la CI₅₀ de un número representativo de los compuestos de fórmula (I) en este ensayo se proporciona en la tabla siguiente.

Nº de tabla	Nº de Com.	CI ₅₀ µM	Nº de tabla	Nº de Com.	CI ₅₀ µM
I	7	0,393			
			I	22	0,129
			II	3	0,296

N° de tabla	N° de Com.	Cl ₅₀ μM	N° de tabla	N° de Com.	Cl ₅₀ μM
			II	4	> 2
			II	5	0,018
			II	10	0,014

Ensayos in vivo

5 Las ratas Sprague-Dawley macho (250-300 gramos) se tratan con inhibidor de GlyTI a dosis que varían entre 1 y 100 mg/kg por sonda oral. Dos horas después de la administración aguda del compuesto se obtiene el LCR y después se analiza el contenido en glicina usando HPLC acopada a un detector fluorescente (ESA inc, Chelmsford MA).

Ejemplos de formulación

Los siguientes son formulaciones farmacéuticas representativas que contiene un compuesto de fórmula (I).

Formulación del comprimido

10 Los ingredientes siguientes se mezclan íntimamente y se comprimen en comprimidos ranurados únicos.

Ingrediente	Cantidad por comprimido (mg)
Compuesto de la presente invención	400
almidón de maíz	50
croscarmelosa sódica	25
Lactosa	120
estearato de magnesio	5

Formulación en cápsulas

Los ingredientes siguientes se mezclan íntimamente y se cargan en una cápsula de gelatina de cubierta dura.

Ingrediente	Cantidad por comprimido (mg)
Compuesto de la presente invención	200
Lactosa liofilizada	148
estearato de magnesio	2

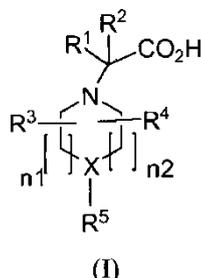
15 Formulación inyectable

El compuesto de la invención (p. ej., compuesto 1) en 2 % de HPMC, 1 % de Tween 80 en agua DI, pH 2,2 con MSA, c.s. hasta al menos 20 mg/ml.

20 La invención anterior se ha descrito con algún detalle a modo de ilustración y ejemplo, a efectos de claridad y comprensión. Para un experto en la técnica, será obvio que se pueden poner en práctica cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por tanto, debe entenderse que con la descripción anterior se pretende ser ilustrativo y no restrictivo. Por tanto, el alcance de la invención deberá determinarse, no con referencia a la descripción anterior, sino, en su lugar, determinarse con referencia a las reivindicaciones adjuntas siguientes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5 en la que:

X es -CH;

R¹ y R² son, de forma independiente, hidrógeno o alquilo;

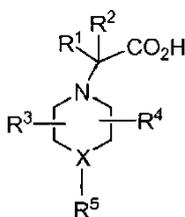
R³ y R⁴ son, de forma independiente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi o haloalcoxi;

n₁ es 0 o 1 y n₂ es 1 o 2; y

10 R⁵ es -NAr¹Ar², en la que Ar¹ y Ar² son, de forma independiente, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo en donde cada uno de los anillos mencionados anteriormente está opcionalmente sustituido con R^a, R^b o R^c en donde R^a es alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino y R^b y R^c se seleccionan de forma independiente de alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo. Hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo, acilamino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo y en donde el anillo aromático o alicíclico en R^a, R^b y R^c está opcionalmente sustituido con R^d, R^e o R^f que se seleccionan de forma independiente de alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto está representado por la fórmula:



en la que:

X es -CH-;

R¹ y R² son, de forma independiente, hidrógeno o alquilo;

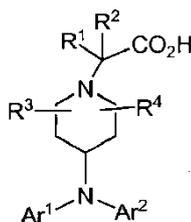
30 R³ y R⁴ son, de forma independiente, hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi o haloalcoxi; y

R⁵ es:

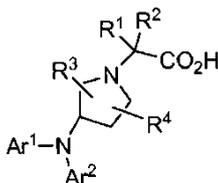
(a) NAr¹Ar², en la que Ar¹ y Ar² son, de forma independiente, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo en donde cada uno de los anillos mencionados anteriormente está opcionalmente sustituido con R^a, R^b o R^c en la donde R^a es alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino

disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo. aminocarbonilo o acilamino y R^b y R^c se seleccionan de forma independiente de alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo. acilo. carboxi, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo, acilamino, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo donde el anillo aromático o alicíclico en R^a, R^b y R^c está opcionalmente sustituido con R^d, R^e o R^f que se seleccionan de forma independiente de alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alquiltio, ciano, alcoxi, amino, amino monosustituido, amino disustituido, sulfonilo, acilo, carboxi, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, aminoalcoxi, aminosulfonilo, aminocarbonilo o acilamino.

3. El compuesto de la reivindicación 2 que tiene la estructura:



4. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura:



5. El compuesto de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4, en donde R¹ y R² son hidrógeno.

6. El compuesto de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4, en donde R³ y R⁴ son hidrógeno.

7. El compuesto de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4, en donde R³ es hidrógeno y R⁴ es alquilo; o

en donde R³ es hidrógeno y R⁴ es metilo y se localiza en el átomo de carbono en orto con respecto al nitrógeno sustituido con el grupo -CR¹R²CO₂H.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, en donde Ar¹ y Ar² son fenilo.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde Ar¹ es fenilo y Ar² es fenilo sustituido con R^b, en donde R^b es alquilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, heterociclilo de cinco o seis miembros o anillo heteroarilo de cinco o seis miembros.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde Ar¹ es fenilo y Ar² es fenilo sustituido con R^a, en donde R^a es alquilo, halo, haloalquilo o haloalcoxi; o

Ar¹ y Ar² están opcionalmente sustituidos con R^a o R^b seleccionados de forma independiente de alquilo, halo, haloalquilo o haloalcoxi; o

Ar¹ y Ar² están opcionalmente sustituidos con R^a o R^b seleccionados de forma independiente de metilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de:

Ácido 2-((4-(fenil(3-(trifluorometil)-fenil)amino)piperidin-1-il)-acético;

Ácido 2-((4-(difenilamino)-2-metilpiperidin-1-il)acético;

Ácido 2-((4-(fenil(4-(trifluorometil)-fenil)amino)piperidin-1-il)-acético;

Ácido 2-((2-metil-4-(fenil(4-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-il)acético;

Ácido 2-((2-metil-4-(fenil(3-(trifluorometil)fenil)amino)piperidin-1-il)acético;

Ácido 2-((3-(fenil(4-(trifluorometil)-fenil)amino)piperidin-1-il)-acético;

Ácido 2-((3-(fenil(3-(trifluorometil)-fenil)amino)piperidin-1-il)-acético;

Ácido 2-((3-(fenil(4-(trifluorometil)-fenil)amino)pirrolidin-1-il)-acético;

Ácido 2-((3-(fenil(3-(tien-4-il)-fenil)amino)pirrolidin-1-il)-acético;

Ácido 2-((3-(fenil(4-(4-fluoropiridin-3-il)-fenil)amino)pirrolidin-1-il)-acético;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2-11 o de una mezcla de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2-11 y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la esquizofrenia y/o del trastorno cognitivo asociado a la esquizofrenia.

10 13. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2-11 o una mezcla de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 2-11 y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento de la esquizofrenia y/o del trastorno cognitivo asociado a la esquizofrenia.

15 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 -11 o una mezcla de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.