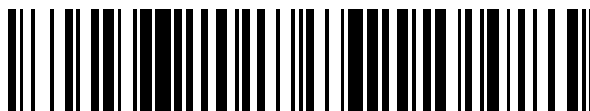


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 541 366**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/429 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.12.2010 E 10801662 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2015 EP 2513108**

54 Título: **Nuevos derivados de (heterociclo-piperidina condensada)-(piperazinil)-1-alcanona o de (heterociclo-pirrolidina condensada)-(piperazinil)-1-alcanona y su uso como inhibidores de p75**

30 Prioridad:

14.12.2009 FR 0906023

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

17.07.2015

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)
54, rue de la Boétie
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**BARONI, MARCO;
BONO, FRANÇOISE;
DELBARY-GOSSART, SANDRINE y
VERCESI, VALENTINA**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 541 366 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

Nuevos derivados de (heterociclo-piperidina condensada)-(piperazinil)-1-alcanona o de (heterociclo-pirrolidina condensada)-(piperazinil)-1-alcanona y su uso como inhibidores de p75

La presente invención tiene por objeto unos derivados de (heterociclo-piperidina condensada)-(piperazinil)-1-alcanona y de (heterociclo-pirrolidina condensada)-(piperazinil)-1-alcanona, su preparación y su uso en terapéutica.

Los compuestos según la presente invención presentan una afinidad por el receptor p75^{NTR} de las neurotrofinas.

Las neurotrofinas pertenecen a una familia de proteínas que tienen particularmente como efecto biológico la supervivencia y la diferenciación celular.

El receptor p75^{NTR}, receptor de todas las neurotrofinas, es una glucoproteína transmembranaria de la familia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF, del inglés "Tumor Necrosis Factor") (W. J. Friedman y L. A. Greene, Exp. Cell. Res., 1999, 253, 131-142). El receptor p75^{NTR} se expresa en varios tipos celulares, y se le atribuyen varias funciones biológicas: por una parte, la modulación de la afinidad de las neurotrofinas para los receptores tirosina quinasa (trk); por otra parte, en ausencia de trk, una inducción de una señal de muerte celular por apoptosis. Además, los precursores de las neurotrofinas, las proneurotrofinas son capaces de fijarse sobre p75^{NTR} con una alta afinidad, y se consideran como potentes inductores de la apoptosis dependiente de p75^{NTR} en las neuronas y determinadas líneas celulares.

A nivel del sistema nervioso central, numerosos trabajos muestran que la apoptosis interviene en varias patologías como la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis múltiple, las enfermedades de Alzheimer, Parkinson y Huntington y las enfermedades priónicas. P75^{NTR} se conoce igualmente por estar sobreexpresado en diferentes tipos de enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis lateral amiotrófica (ALS) (Longo F. M. *et al.*, Curr. Alzheimer Res. 2007; 4: 503-506; Lowry K.S. *et al.*, Amyotroph. Lateral. Scler. Other. Motor. Neuron. Disord. 2001; 2:127-34).

Los resultados sugieren que el p75^{NTR} puede desempeñar una función preponderante en los mecanismos que llevan a la muerte neuronal por apoptosis pos-isquémica (P. P. Roux *et al.*, J. Neurosci., 1999, 19, 6887-6896).

Los resultados (V. Della-Bianca *et al.*, J. Biol. Chem., 2001, 276: 38929-33), (S. Rabizadeh *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994, 91, 10703-10706) apoyan la hipótesis según la cual el p75^{NTR} desempeñaría una importante función en la muerte neuronal inducida por la proteína priónica infecciosa (encefalopatía espongiforme transmisible) o por la proteína beta amiloide (enfermedad de Alzheimer).

El receptor p75^{NTR} está asociado igualmente al receptor Nogo e implicado en la señalización de los efectos inhibidores de estas proteínas de la mielina frente al crecimiento axonal. Por ello, el receptor p75^{NTR} desempeña un papel importante en la regulación de la plasticidad neuronal y en las interacciones neuronas-glia, y representa así un objetivo terapéutico de elección para promover la regeneración nerviosa.

Más allá del sistema nervioso y de las enfermedades neurodegenerativas, se ha sugerido que p75^{NTR} podría desempeñar un papel en las enfermedades cardiovasculares tales como la aterosclerosis y la isquemia de miocardio (M. L. Bochaton-Pialat *et al.*, Am. J. Pathol., 1995, 146, 1-6; H. Perlman, Circulation, 1997, 95, 981-987). Trabajos recientes muestran un aumento de la expresión del p75^{NTR} y de las neurotrofinas, y una apoptosis masiva en las lesiones de aterosclerosis.

Varios estudios sugieren igualmente que p75^{NTR} sea un mediador de la inflamación (Rihl M. *et al.*, Ann. Rheum. Dis. 2005; 64(11): 1542-9; Raychaudhuri S.P. *et al.*, Prog. Brain. Res. 2004; 146: 433-7, Tokuoka S. *et al.*, Br. J. Pharmacol. 2001, 134: 1580-1586).

El P75^{NTR} está asimismo descrito por desempeñar un papel importante en el dolor inflamatorio. En efecto, la lesión del nervio aumentaría de manera selectiva la expresión y el transporte axonal de p75^{NTR}, implicado en la inducción del dolor neuropático. Además, el uso del anticuerpo específico de p75^{NTR} o del oligodesoxinucleótido antisentido capaz de bloquear la actividad del receptor *in vivo* sería capaz de invertir el dolor neuropático (hiperalgesia por calor y frío y alodinia mecánica) inducida en la rata después de la lesión del nervio espinal L5 (Obata K. *et al.*, J. Neurosci. 2006; 26: 11974-11986). Un anticuerpo neutralizante anti-p75^{NTR} reduce de manera considerable el dolor inflamatorio inducido por la inyección de adyuvante en el arco plantario en el ratón, así como en un modelo de aplastamiento del nervio ciático en el ratón (Watanabe T. *et al.*, J. Neurosci. Res. 2008; 86: 3566- 357; Fukui Y. *et al.* J. Orthop. Res. 2010; 28 (3): 279- 83).

La expresión de p75^{NTR} está también descrita en la pancreatitis crónica, con una implicación en el proceso apoptótico del páncreas exocrino y endocrino (Zhu Z. *et al.*, Dig. Dis. Sci. 2003; 48 (4): 717-25).

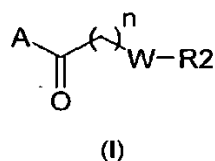
Otros artículos han descrito asimismo la importancia de p75^{NTR} en el desarrollo de la fibrosis hepática (Kendall T. J. *et al.*, Hepatology. 2009; 49 (3): 901-10).

P75^{NTR} desempeña asimismo un papel crítico en la biología tumoral.

Numerosos compuestos son conocidos por interactuar con el sistema trkA/NGF/p75^{NTR} o por poseer una actividad de tipo NGF (factor de crecimiento neuronal, del inglés "nerve growth factor"). Así, la solicitud de patente WO 00/59893 describe unos derivados de pirimidinas sustituidos que presentan una actividad de tipo NGF y/o que aumentan la actividad del NGF sobre las células PC12.

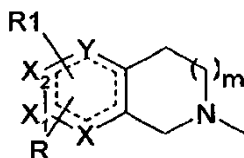
El documento WO00/51984 describe unos derivados de 2-arilindol que presentan una actividad antagonista de las taquicinas, en particular de los receptores de la neuroquinina-1. Se conocen también los compuestos 3-cloro-1-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6-il)propan-1-ona y 3-cloro-1-(5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-6-il)-etan-1-ona.

La presente invención tiene por objeto los compuestos que responden a la fórmula (I):



en la que:

- A representa un grupo:



- n representa 1 ó 2;

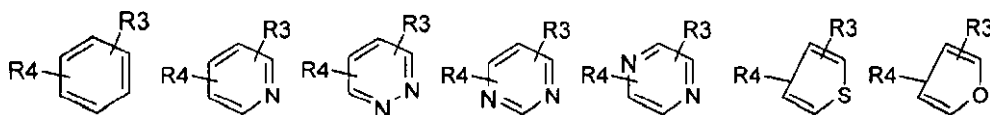
- m representa 0 ó 1;

- Y representa un átomo de carbono, nitrógeno, azufre o de oxígeno o un enlace sencillo o doble;

- X, X₁ y X₂ representan un átomo de carbono, nitrógeno, azufre o de oxígeno, entendiéndose que al menos uno de los X, X₁, X₂ es diferente de un átomo de carbono;

- R y R₁, situados en cualquiera de las posiciones disponibles, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C1-C4), alcoxi (C1-C4), un radical perfluoroalquilo, trifluorometoxi, un ciano, un grupo COOH, COOalquilo, CONR₅R₆ o NHCOR₅;

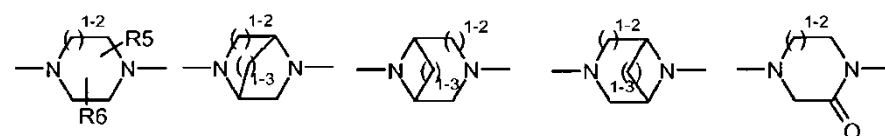
o R₁ representa un grupo seleccionado entre:



quedando inalterada la definición de R;

- R₃ y R₄ situados en cualquiera de las posiciones disponibles, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C1-C4), alcoxi (C1-C4), un radical perfluoroalquilo, trifluorometoxi, un ciano, un grupo COOH, COOalquilo, CONR₅R₆ o NHCOR₅;

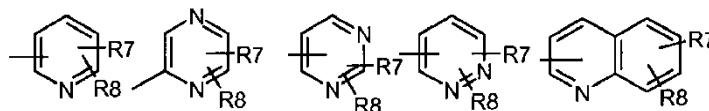
- -W- es un heterociclo nitrogenado seleccionado entre:



- 1-2 representa 1 ó 2;

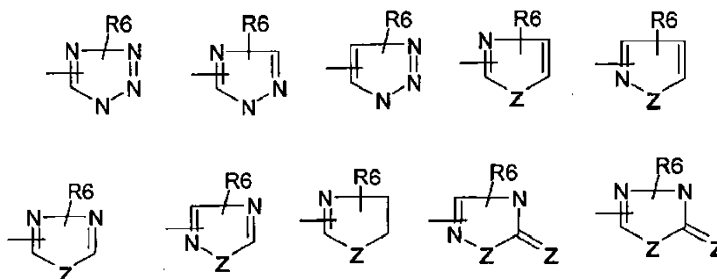
- 1-3 representa 1, 2 ó 3;

- R2 representa un grupo de fórmula:



- R7 y R8, situados en cualquiera de las posiciones disponibles, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C1-C4), alcoxi (C1-C4), un radical trifluorometilo, trifluorometoxi, un ciano, un grupo COOH, COOalquilo, COOcicloalquilo, SOalquilo, SO₂alquilo; CONH₂, CONR₅R₆ o NHCOR₅;

o uno de los R7 y R8 representa un heterociclo seleccionado entre:



- Z representa un átomo de oxígeno o de azufre;

- R5 y R6 representan un hidrógeno o un grupo alquilo de C1-C6.

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden existir, por lo tanto, en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en estado de bases o de sales de adición a ácidos. Tales sales de adición forman parte de la invención.

Estas sales se pueden preparar con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo, para la purificación o aislamiento de los compuestos de fórmula (I) forman parte también de la invención.

En el ámbito de la presente invención se entiende por:

- un átomo de halógeno: un flúor, un cloro, un bromo o un yodo;

- un grupo alquilo: un grupo alifático saturado, lineal, ramificado o cíclico. A título de ejemplos, se puede citar un grupo alquilo de C1-4 que puede representar un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tercbutilo, ciclopropilo o ciclobutilo;

- un grupo fluoroalquilo: un grupo alquilo en el que se han sustituido uno o varios átomos de hidrógeno con un átomo de flúor;

- un grupo perfluoroalquilo: un grupo alquilo en el que se han sustituido todos los átomos de hidrógeno con un átomo de flúor, por ejemplo trifluoroalquilo como el trifluorometilo;

- un grupo alcoxi: un radical -O-alquilo en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente;

- un grupo perfluoroalcoxi: un grupo alcoxi en el que se han sustituido todos los átomos de hidrógeno con un átomo de flúor, por ejemplo trifluoroalcoxi como el trifluorometoxi;

- un grupo cicloalquilo: un grupo alquilo cíclico. A título ejemplos, se pueden citar los grupos ciclopropilo, metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, otro grupo de compuestos está constituido por los compuestos de fórmula (I) en el que:

- n representa 1, y/o

- m representa 0 ó 1; y/o

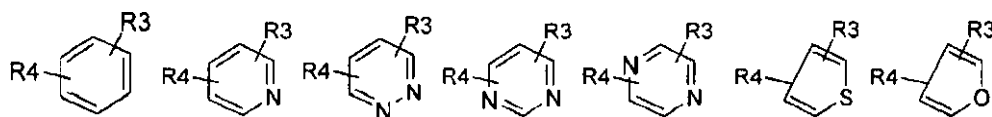
- Y representa un átomo de nitrógeno, o un enlace simple o doble; y/o

- X, X₁ y X₂ representan un átomo de carbono, de nitrógeno o de azufre, entendiéndose que al menos uno de X, X₁, X₂ es diferente de un átomo de carbono; y/o

- R y R₁, situados en cualquiera de las posiciones disponibles, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo (C1-C4);

o bien:

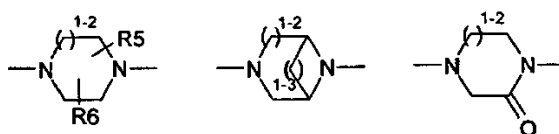
R₁ representa un grupo:



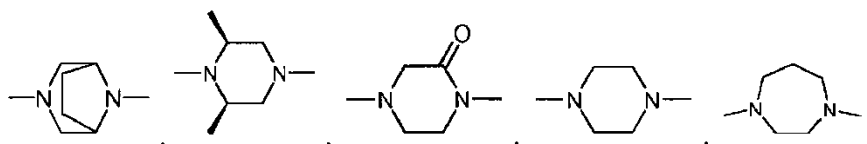
y R es un átomo de hidrógeno; y/o

- R₃ y R₄, situados en cualquiera de las posiciones disponibles, representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi (C1-C4), un radical perfluoroalquilo; y/o

- -W- representa:

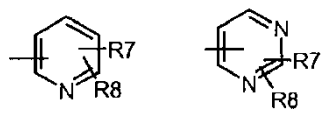


o bien:



y/o

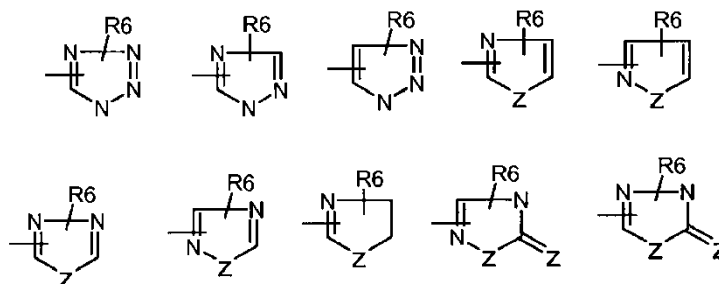
- R₂ representa:



y/o

- R₇ y R₈, situados en cualquiera de las posiciones disponibles, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C1-C4), un radical trifluorometilo, un grupo COOH, COOalquilo, SOalquilo, SO₂alquilo; o bien:

uno de los R₇ y R₈ representa un heterociclo seleccionado entre:



5 y/o

- R5 y R6 representan un hidrógeno o un grupo metilo; en forma de base o de sal de adición a un ácido.

10 Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se pueden citar principalmente los compuestos siguientes:

- Compuesto nº 1: 1-(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il)-2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona;

15 - Compuesto nº 2: 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etanona;

- Compuesto nº 3: 1-(2-cloro-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il)-2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona;

20 - Compuesto nº 4: 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

25 - Compuesto nº 5: Éster metílico del ácido 6-{3-[2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il}-nicotínico;

- Compuesto nº 6: Ácido 6-{(3S,5R)-3,5-dimetil-4-[2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etil]-piperazin-1-il}-nicotínico;

30 - Compuesto nº 7: Ácido 6-{3-[2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il}-nicotínico;

- Compuesto nº 8: Ácido 6-{(3S,5R)-3,5-dimetil-4-[2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etil]-piperazin-1-il}-nicotínico;

35 - Compuesto nº 9: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etanona;

40 - Compuesto nº 10: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

- Compuesto nº 11: 4-[2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etil]-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;

45 - Compuesto nº 12: 1-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-etanona;

- Compuesto nº 13: 1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-etanona;

50 - Compuesto nº 14: 4-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;

55 - Compuesto nº 15: 2-[(2S,6R)-4-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etanona;

- Compuesto nº 16: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-pirimidin-5-il-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

- Compuesto nº 17: 2-[(2S,6R)-4-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- 5 - Compuesto nº 18: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etanona;
- Compuesto nº 19: Éster metílico del ácido 6-{3-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il}-nicotínico;
- 10 - Compuesto nº 20: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- Compuesto nº 21: Ácido 6-{(3S,5R)-3,5-dimetil-4-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-piperazin-1-il}-nicotínico;
- 15 - Compuesto nº 22: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-pirimidin-5-il-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etanona;
- Compuesto nº 23: Éster metílico del ácido 6-{(3S,5R)-3,5-dimetil-4-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-piperazin-1-il}-nicotínico;
- 20 - Compuesto nº 24: Ácido 6-{3-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il}-nicotínico;
- 25 - Compuesto nº 25: Éster metílico del ácido 6-{2-oxo-4-[2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etil]-piperazin-1-il}-nicotínico;
- Compuesto nº 26: 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-(1-fenil-1,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- 30 - Compuesto nº 27: 1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-2-(4-piridin-3-il-[1,4]diazepan-1-il)-etanona;
- Compuesto nº 28: 1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-2-(8-piridin-3-il-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-etanona;
- 35 - Compuesto nº 29: 1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-2-[8-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona;
- Compuesto nº 30: 1-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-2-(4-piridin-3-il-[1,4]diazepan-1-il)-etanona;
- 40 - Compuesto nº 31: 1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-2-(8-pirimidin-5-il-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-etanona;
- Compuesto nº 32: 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-(2-metil-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- 45 - Compuesto nº 33: Éster metílico del ácido 6-{3-[2-oxo-2-(2-fenil-4,6-dihidro-pirrol-3,4-d]tiazol-5-il)-etil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il}-nicotínico;
- 50 - Compuesto nº 34: 4-{2-[2-(4-metoxi-fenil)-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-oxo-etil}-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;
- Compuesto nº 35: 4-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-oxo-etil}-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;
- 55 - Compuesto nº 36: 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-(2-metil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etanona;
- Compuesto nº 37: Éster metílico del ácido 6-{3-[2-[2-(4-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-oxo-etil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il}-nicotínico;
- 60 - Compuesto nº 38: Éster metílico del ácido 6-{3-[2-[2-(4-fluoro-fenil)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-oxo-etil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il}-nicotínico;
- 65 - Compuesto nº 39: Éster metílico del ácido 6-{3-[2-oxo-2-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il}-nicotínico;

- Compuesto nº 40: 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-2,4,6,7-tetrahidro-pirázolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;
- 5 - Compuesto nº 41: 4-[2-oxo-2-(2-fenil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-etil]-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;
- Compuesto nº 42: 4-[2-oxo-2-(2-tiofen-3-il-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etil]-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;
- 10 - Compuesto nº 43: 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-[2-(4-metoxi-fenil)-2,4,6,7-tetrahidro-pirázolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;
- Compuesto nº 44: Ácido 6-{3-[2-oxo-2-(2-tiofen-3-il-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il}-nicotínico;
- 15 - Compuesto nº 45: 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il]-etanona;
- Compuesto nº 46: 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-[1-(4-metoxi-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirázolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;
- 20 - Compuesto nº 47: 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-(2,4,6,7-tetrahidro-pirázolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- 25 - Compuesto nº 48: Éster metílico del ácido 6-{3-[2-oxo-2-(1-fenil-1,4,6,7-tetrahidro-pirázolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il}-nicotínico;
- Compuesto nº 49: Ácido 6-{3-[2-oxo-2-(1-fenil-1,4,6,7-tetrahidro-pirázolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il}-nicotínico;
- 30 - Compuesto nº 50: 1-(1-terc-butil-1,4,6,7-tetrahidro-pirázolo[4,3-c]piridin-5-il)-2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona;
- 35 - Compuesto nº 51: 1-[1-(4-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirázolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona;
- Compuesto nº 52: 6-{(2R,5S)-2,5-dimetil-4-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirázolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-piperazin-1-il}-nicotinonitrilo;
- 40 - Compuesto nº 53: Ácido 6-{(2R,5S)-2,5-dimetil-4-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirázolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-piperazin-1-il}-nicotínico;
- Compuesto nº 54: 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-(2-fenil-4,7-dihidro-5H-furo[2,3-c]piridin-6-il)-etanona;
- 45 - Compuesto nº 55: 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-(2-fenil-1,4,5,7-tetrahidro-pirrolo[2,3-c]piridin-6-il)-etanona;
- 50 - Compuesto nº 56: Éster metílico del ácido 6-{8-[2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il}-nicotínico;
- Compuesto nº 57: Éster metílico del ácido 6-{8-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirázolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il}-nicotínico;
- 55 - Compuesto nº 58: 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-oxazolo[4,5-c]piridin-5-il)-etanona;
- Compuesto nº 59: 6-{(2R,5S)-2,5-dimetil-4-[2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etil]-piperazin-1-il}-nicotinonitrilo;
- 60 - Compuesto nº 60: 2-[8-[5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridin-2-il]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etanona;
- 65 - Compuesto nº 61: Ácido 6-{8-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirázolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il}-nicotínico;

- Compuesto nº 62: Ácido 6-{8-[2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il}-nicotínico;
- 5 - Compuesto nº 63: Ácido 6-{(2R,5S)-2,5-dimetil-4-[2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etil]-piperazin-1-il}-nicotínico;
- Compuesto nº 64: 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-(2-piridin-4-il-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etanona;
- 10 - Compuesto nº 65: 4-{2-oxo-2-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etil}-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;
- Compuesto nº 66: 4-{2-oxo-2-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etil}-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;
- 15 - Compuesto nº 67: 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-(2-fenil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-etanona;
- 20 - Compuesto nº 68: 3-(6-{3-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il}-piridin-3-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona;
- Compuesto nº 69: 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-(2-fenil-3,4,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-etanona;
- 25 - Compuesto nº 70: 3-(6-{3-[2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il}-piridin-3-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona;
- Compuesto nº 71: 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[4,5-c]piridin-5-il)-etanona;
- 30 - Compuesto nº 72: Ácido 2-{(3S,5R)-3,5-dimetil-4-[2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etil]-piperazin-1-il}-pirimidin-5-carboxílico;
- 35 - Compuesto nº 73: 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-(2-piridin-3-il-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etanona;
- Compuesto nº 74: 1-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridiri-5-il)-2-{8-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-il]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il}-etanona;
- 40 - Compuesto nº 75: Ácido 2-{(3S,5R)-3,5-dimetil-4-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-piperazin-1-il}-pirimidin-5-carboxílico;
- Compuesto nº 76: 6-(3-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-oxo-etil}-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-nicotinonitrilo;
- 45 - Compuesto nº 77: 6-{3-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il}-nicotinonitrilo;
- 50 - Compuesto nº 78: 4-[2-oxo-2-(2-fenil-3,4,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-etil]-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;
- Compuesto nº 79: Éster etílico del ácido 6-{(3S,5R)-3,5-dimetil-4-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-piperazin-1-il}-nicotínico;
- 55 - Compuesto nº 80: 1-[2-(4-fluoro-fenil)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona;
- Compuesto nº 81: 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-[2-(4-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-etanona;
- 60 - Compuesto nº 82: 4-[2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[4,5-c]piridin-5-il)-etil]-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;
- 65 - Compuesto nº 83: 4-[2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-oxazolo[4,5-c]piridin-5-il)-etil]-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;

- Compuesto nº 84: 4-[2-oxo-2-(2-piridin-3-il-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etil]-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;
- 5 - Compuesto nº 85: 2-[8-[5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-piridin-2-il]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- Compuesto nº 86: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-[5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- 10 - Compuesto nº 87: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-[5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- Compuesto nº 88: 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-[1-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;
- 15 - Compuesto nº 89: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-[5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- 20 - Compuesto nº 90: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-(5-[1,3,4]oxadiazol-2-il-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- Compuesto nº 91: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-[5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- 25 - Compuesto nº 92: Éster metílico del ácido 6-[(3S,5R)-4-[2-(1-terc-butil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-2-oxo-etil]-3,5-dimetil-piperazin-1-il]-nicotínico;
- Compuesto nº 93: Ácido 6-[(3S,5R)-4-[2-(1-terc-butil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-2-oxo-etil]-3,5-dimetil-piperazin-1-il]-nicotínico;
- 30 - Compuesto nº 94: Ácido 6-[3-[2-(1-terc-butil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-2-oxo-etil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-nicotínico;
- 35 - Compuesto nº 95: 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-oxazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etanona;
- Compuesto nº 96: 4-[2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-oxazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etil]-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;
- 40 - Compuesto nº 97: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-4,7-dihidro-5H-furo[2,3-c]piridin-6-il)-etanona;
- Compuesto nº 98: Éster isopropílico del ácido 6-[(3S,5R)-3,5-dimetil-4-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-piperazin-1-il]-nicotínico;
- 45 - Compuesto nº 99: 1-(2-metil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-2-[8-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona;
- 50 - Compuesto nº 100: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1-(2-metil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- Compuesto nº 101: 1-(2-fenil-4,7-dihidro-5H-furo[2,3-c]piridin-6-il)-2-[8-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona;
- 55 - Compuesto nº 102: Ácido 6-[3-[2-[2-(4-fluoro-fenil)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-oxo-etil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-nicotínico;
- Compuesto nº 103: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;
- 60 - Compuesto nº 104: 2-[8-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;
- 65 - Compuesto nº 105: Ácido 6-[(3S,5R)-4-[2-(2-terc-butil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-2-oxo-etil]-3,5-dimetil-piperazin-1-il]-nicotínico;

- Compuesto nº 106: 2-(8-piridin-3-il-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-1-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;
- 5 - Compuesto nº 107: 2-[5-(6-trifluorometil-piridazin-3-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-1-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;
- Compuesto nº 108: 2-(6'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-1-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;
- 10 - Compuesto nº 109: 1-(2-fenil-3,4,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-2-[8-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona;
- Compuesto nº 110: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-3,4,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-etanona;
- 15 - Compuesto nº 111: 2-[(3S,5R)-3,5-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-1-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;
- 20 - Compuesto nº 112: 2-[(2S,6R)-4-(5-cloro-piridin-2-il)-2,6-dimetil-piperazin-1-il]-1-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;
- Compuesto nº 113: 2-[4-(7-cloro-quinolin-4-il)-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- 25 - Compuesto nº 114: 2-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- Compuesto nº 115: 1-(2-piridin-4-il-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-2-[8-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona;
- 30 - Compuesto nº 116: Ácido 6-[(3S,5R)-3,5-dimetil-4-[2-oxo-2-(2-fenil-3,4,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-etil]-piperazin-1-il]-nicotínico;
- 35 - Compuesto nº 117: 1-(2-piridin-2-il-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-2-[8-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona;
- Compuesto nº 118: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1-(2-piridin-2-il-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- 40 - Compuesto nº 119: 4-[2-oxo-2-(2-piridin-2-il-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;
- Compuesto nº 120: 4-[2-[2-(4-fluoro-fenil)-3,4,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-5-il]-2-oxo-etil]-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;
- 45 - Compuesto nº 121: 2-(8-piridin-3-il-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-1-(2-piridin-2-il-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- 50 - Compuesto nº 122: 1-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-[8-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona;
- Compuesto nº 123: 1-[2-(4-fluoro-fenil)-3,4,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-5-il]-2-[8-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona;
- 55 - Compuesto nº 124: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1-[2-(4-fluoro-fenil)-3,4,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-5-il]-etanona;
- Compuesto nº 125: 4-[2-oxo-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etil]-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;
- 60 - Compuesto nº 126: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;
- 65 - Compuesto nº 127: 1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-2-[5-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-etanona;

- Compuesto nº 128: Éster ciclobutílico del ácido 6-{3- [2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il}-nicotínico;
- 5 - Compuesto nº 129: 2-((2S,6R)-2,6-dimetil-4-quinolin-2-il-piperazin-1-il)-1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- Compuesto nº 130: Éster etílico del ácido 6-{(3S,5R)-3,5-dimetil-4-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-piperazin-1-il}-nicotínico;
- 10 - Compuesto nº 131: 2-[(2S,6R)-4-(5-metanosulfonil-piridin-2-il)-2,6-dimetil-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- Compuesto nº 132: 2-[(2S,6R)-4-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-piperazin-1-il]-1-[2-(4-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-etanona;
- 15 - Compuesto nº 133: 1-[2-(4-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-[5-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-etanona;
- 20 - Compuesto nº 134: 1-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-2-[4-[5-(2H-pirazol-3-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il]-etanona;
- Compuesto nº 135: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-(5-tiazol-2-il-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- 25 - Compuesto nº 136: 1-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-2-[8-(5-tiazol-2-il-piridin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona;
- Compuesto nº 137: 2-[8-(5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-piridin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- 30 - Compuesto nº 138: 1-(2-etil-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-2-[8-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona;
- 35 - Compuesto nº 139: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-(5-[1,2,4]oxadiazol-5-il-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- Compuesto nº 140: Ácido 6-{(3S,5R)-3,5-dimetil-4-[2-oxo-2-(2-piridin-2-il-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-piperazin-1-il}-nicotínico;
- 40 - Compuesto nº 141: 2-((2S,6R)-2,6-dimetil-4-piridin-3-il-piperazin-1-il)-1-(2-piridin-4-il-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- Compuesto nº 142: 2-((2S,6R)-2,6-dimetil-4-piridin-3-il-piperazin-1-il)-1-[2-(5-fluoro-piridin-2-il)-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;
- 45 - Compuesto nº 143: 2-((2S,6R)-2,6-dimetil-4-piridin-3-il-piperazin-1-il)-1-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;
- 50 - Compuesto nº 144: Éster metílico del ácido 6-{(3S,5R)-3,5-dimetil-4-[2-oxo-2-(2-piridin-2-il-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-piperazin-1-il}-nicotínico;
- Compuesto nº 145: 2-((2S,6R)-2,6-dimetil-4-piridin-3-il-piperazin-1-il)-1-(2-fenil-3,4,6,7-tetrahydro-imidazol-4,5-c]piridin-5-il)-etanona;
- 55 - Compuesto nº 146: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1-(2-piridazin-3-il-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- Compuesto nº 147: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1-(2-etil-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- 60 - Compuesto nº 148: 4-[2-(2-etil-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-2-oxo-etil]-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;
- 65 - Compuesto nº 149: Ácido 6-{(3S,5R)-3,5-dimetil-4- [2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-piperazin-1-il}>-nicotínico;

- Compuesto nº 150: Ácido 6-[(3S,5R)-3,5-dimetil-4-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-piperazin-1-il]-nicotínico;

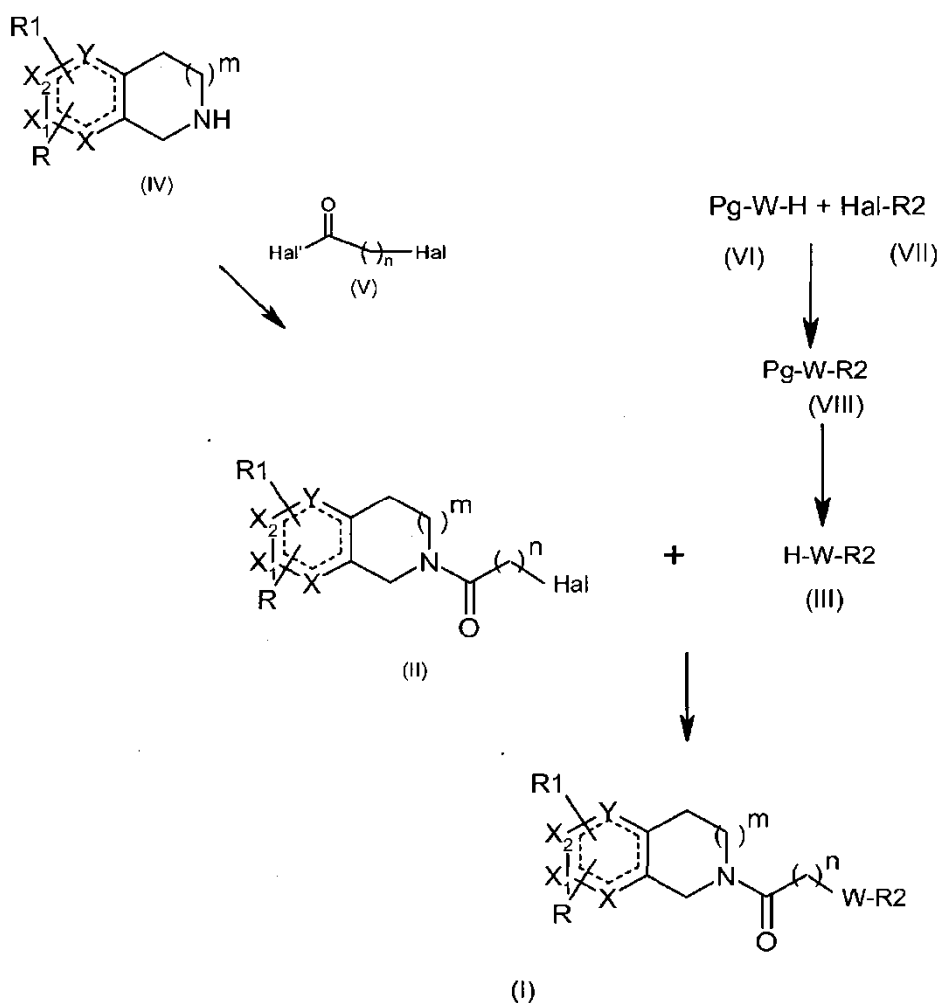
5 en estado de base o de sal de adición a un ácido.

A continuación, se entiende por "grupo protector Pg" un grupo que permite, por una parte, proteger una función reactiva, tal como un hidroxilo o una amina durante una síntesis y, por otra parte, regenerar la función reactiva intacta al final de la síntesis. Se dan ejemplos de grupos protectores así como métodos de protección y de desprotección en

10 *Protective Groups in Organic Synthesis*, Green et al., 2ª edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York).

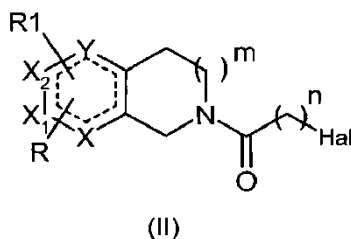
Conforme a la invención, los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar según el procedimiento siguiente.

15 Esquema 1



Más precisamente, el procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula general (I), en la que R, R1, X, X1, X2, Y, W, R2, m y n son tales como se definieron anteriormente, comprende la reacción de un compuesto de

20 fórmula (II):



en la que R, R1, X, X1, X2, Y, m y n se definen como en la fórmula general (I) y Hal representa un átomo de halógeno, por ejemplo cloro;

y un compuesto de fórmula general (III):

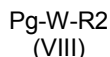


en la que W y R2 se definen como en la fórmula general (I), según los métodos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo en presencia de una base, en un disolvente tal como se describe en el documento WO 03/104225. Así, como base, se pueden citar las bases orgánicas tales como trietilamina, N,N-diisopropilamina, diisopropil-etilamina (DPEA), o N-metil-morfolina, o los carbonatos o bicarbonatos de metal alcalino tal como el carbonato de potasio, el carbonato de sodio o el bicarbonato de sodio y en ausencia o en presencia de un yoduro de metal alcalino tal como yoduro de potasio o yoduro de sodio. La reacción se efectúa en un disolvente tal como el acetonitrilo, la N,N-dimetilformamida (DMF), la N-metil-pirrolidona, el tolueno o el propan-2-ol y a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente. Por temperatura ambiente se entiende una temperatura comprendida entre 5 y 25°C. Como ejemplo, la reacción se puede efectuar en presencia de bicarbonato de sodio, de yoduro de sodio en un disolvente tal como DMF. Estas reacciones pueden realizarse también en un reactor de microondas.

En los compuestos de la fórmula general (I) así obtenidos, R, R1, R3, R4, R5, R6, R7 y R8 pueden ser modificados mediante tratamientos habitualmente utilizados por el experto en la materia, como por ejemplo por hidrólisis de un grupo éster para dar un grupo carboxílico o de un ciano para obtener un grupo tetrazol.

Generalmente, las sales de adición a un ácido de los compuestos de fórmula general (I) se pueden obtener por adición del ácido apropiado, tal como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido oxálico.

Los compuestos de la fórmula (III), eventualmente en forma de sales se pueden preparar a partir de los compuestos correspondientes de la fórmula (VIII):



en la que W y R2 son tales como se definieron en la fórmula (I) y Pg representa un grupo protector de un átomo de nitrógeno W. Preferentemente, Pg es un grupo bencilo y la desprotección se efectúa según unos métodos convencionales, bien conocidos por el experto en la materia, por ejemplo por hidrogenación catalítica en Pd/C o por tratamiento con cloroformiato, y después se hidroliza en medio ácido.

Los compuestos de fórmula (VIII) se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (VI):



y (VII):

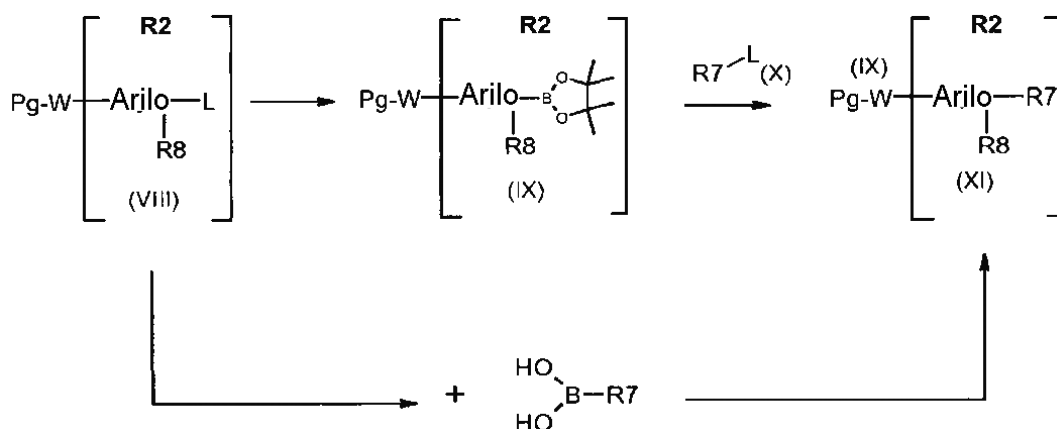


en las que Pg, W y R2 se definen como anteriormente y Hal representa un átomo de halógeno, preferentemente el cloro. Esta reacción se efectúa generalmente en las mismas condiciones que la reacción de preparación de los compuestos de la fórmula (I) a partir de los compuestos de las fórmulas (II) y (III).

Alternativamente, los compuestos de fórmula (VIII) se pueden preparar mediante el método de acoplamiento de Buchwald en presencia de un catalizador de paladio y de una fosfina oportunamente seleccionada, utilizando como disolventes, unos disolventes inertes tales como tolueno o xileno, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 110°C.

En los compuestos de fórmula general (VIII) así obtenidos, R7 y R8, se pueden modificar mediante tratamientos habitualmente utilizados por el experto en la materia, como por ejemplo la síntesis de un grupo oxadiazol a partir de un grupo ciano, o bien por acoplamientos de Suzuki como se describe en el Esquema siguiente.

Esquema 2



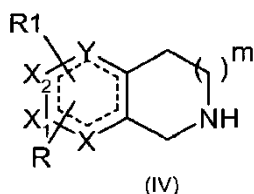
En el Esquema 2 anterior, L representa un grupo saliente como el yodo, el bromo o el trifluorometansulfonato; R7
 5 representa un heterociclo como se describe en la fórmula general (I), R8 es tal como se definió en la fórmula general (I) y B representa el átomo de boro.

Se describen unos ejemplos de tales reacciones en la parte experimental.

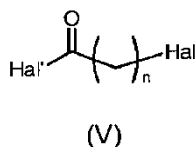
Los compuestos de la fórmula (III), opcionalmente en forma de sales, cuando W representa una Oxo-piperazina,
 10 están disponibles en el comercio o descritos en la bibliografía, o bien se pueden preparar a partir de los compuestos correspondientes de la fórmula (VII), según los métodos que están descritos o son conocidos por el experto en la materia.

Se describen unos ejemplos de tales preparaciones en la parte experimental.

Los compuestos de la fórmula (IV) se pueden obtener por reacción de un compuesto correspondiente de la fórmula
 15 (IV):



En la que R, R1, X, X1, X2, Y y m se definen como en la fórmula general (I); eventualmente en forma de sal de
 20 adición de un ácido, y de un compuesto de fórmula (V):



en la que Hal y n son tal como se definen en la fórmula (II) y Hal' representa un átomo de halógeno, idéntico o
 25 diferente de Hal. Preferentemente, Hal' representa un átomo de cloro.

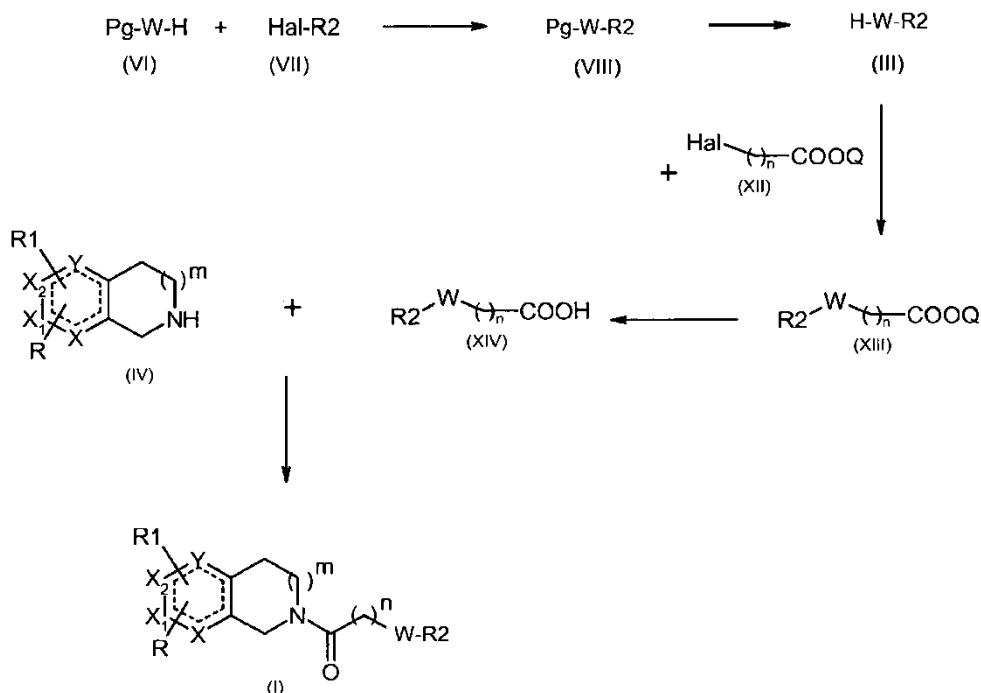
Esta reacción se efectúa generalmente en presencia de una base tal como trietilamina, la N,N-diisopropiletilamina o
 30 la N-metilmorfolina, en un disolvente tal como el diclorometano, el cloroformo, el tetrahidrofurano, el dioxano o una mezcla de estos disolventes y a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente. Los compuestos de la fórmula (V) están generalmente disponibles comercialmente.

Eventualmente, el procedimiento según la invención comprende la etapa posterior, que consiste en aislar el producto
 35 deseado obtenido.

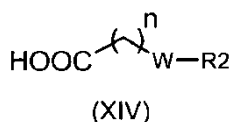
Los productos de las fórmulas (IV), (V), (VI), (VII) y los reactivos, cuando no se ha descrito su modo de preparación, están disponibles en el comercio o se describen en la bibliografía, o bien se pueden preparar según los métodos que están descritos o son conocidos por el experto en la materia.

5 De manera alternativa, los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar según el siguiente esquema 3:

Esquema 3

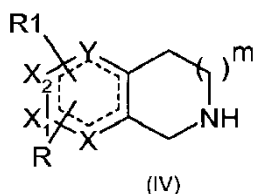


Más precisamente, el procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula general (I) en la que R, R₁, X, X₁, X₂, Y, W, R₂, m y n son tales como se han definido anteriormente y Q representa un residuo apto para formar un éster, tal como metilo, etilo o bencilo, comprende la reacción de un compuesto de la fórmula (XIV):



en el que R^2 , W y n se definen como en la fórmula general (I)

y un compuesto de la fórmula general (IV)

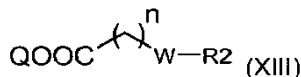


en el que R, R1, X, X1, X2, Y y m se definen como en la fórmula general (I), según los métodos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo, en un disolvente tal como el diclorometano, la DMF o THF, en presencia de una base tal como la piridina, la trietilamina, la N,N-diisopropilamina, la diisopropil-etilamina (DPEA) y de un agente de condensación tal como BOP, DBU o DCC. La reacción se efectúa a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente. Por temperatura ambiente se entiende una temperatura comprendida entre 5 y 25°C. A modo de ejemplo, la reacción se puede efectuar en presencia de bicarbonato de sodio, de yoduro de sodio en un disolvente tal como DMF. Estas reacciones se pueden realizar también en un reactor de microondas.

En los compuestos de la fórmula general (I) así obtenidos, R, R1, R3, R4, R5, R6, R7 y R8 se pueden modificar por tratamientos normalmente utilizados por el experto en la materia, como por ejemplo por hidrólisis de un grupo éster para dar un grupo carboxílico o ciano para dar un grupo tetrazol.

- 5 Generalmente, las sales de adición ácida de los compuestos de la fórmula general (I) se pueden obtener por adición del ácido apropiado, tal como ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido oxálico.

Los compuestos de la fórmula (XIV) se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula (XIII)

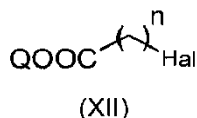


10 en el que R2, W y n se han definido como en la fórmula general (I) y Q representa un residuo apto para formar un éster, tal como metilo, etilo o bencilo, por hidrólisis del enlace éster según los métodos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo por un tratamiento en medio acuoso ácido o básico, o bien por reducción en un disolvente polar tal como un alcohol o el THF, bajo flujo de hidrógeno.

Los compuestos de fórmula (XIII) se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula (III)



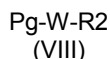
20 en el que R2 y W se definen como en la fórmula general (I); eventualmente en forma de sal de adición ácida, y de un compuesto de la fórmula (XII):



25 en el que Q representa un residuo apto para formar un éster tal como metilo, etilo o bencilo. Hal representa un átomo de halógeno, preferentemente un átomo de cloro, n es tal como se ha definido en la fórmula general (I).

30 Esta reacción se efectúa generalmente en presencia de una base tal como trietilamina, la N,N-diisopropiletilamina o la N-metilmorfolina, en un disolvente tal como diclorometano, el cloroformo, el tetrahidrofurano, el dioxano o una mezcla de estos disolventes y a una temperatura comprendida entre 0°C y temperatura ambiente. Los compuestos de la fórmula (XII) están generalmente disponibles comercialmente.

35 Los compuestos de la fórmula (III), eventualmente en forma de sales se pueden preparar a partir de los compuestos correspondientes de la fórmula (VIII):



40 en el que W y R2 son tales como se han definida en la fórmula (I) y Pg representa un grupo protector de un átomo de nitrógeno de W. Preferentemente, Pg es un grupo bencilo y la desprotección se efectúa según métodos convencionales, bien conocidos por el experto en la materia, por ejemplo por hidrogenación catalítica en Pd/C o por tratamiento con cloroformatos y después hidrólisis en medio ácido.

45 Los compuestos de la fórmula (VIII) se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (VI):



y (VII):



55 en las que Pg, W y R2 se definen como anteriormente y Hal representa un átomo de halógeno, preferentemente el cloro. Esta reacción se efectúa generalmente en las mismas condiciones que la reacción de preparación de los compuestos de la fórmula (I) a partir de los compuestos de las fórmulas (IV) y (XIV).

60 Alternativamente, los compuestos de la fórmula (VIII) se pueden preparar mediante el método de acoplamiento de Buchwald en presencia de un catalizador de paladio y de una fosfina oportunamente seleccionada, utilizando como

disolventes, unos disolventes inertes tales como tolueno o xileno, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y 110°C.

En los compuestos de la fórmula general (VIII) así obtenidos, R7 y R8, se pueden modificar por tratamientos habitualmente utilizados por el experto en la materia, como por ejemplo la síntesis de un grupo oxadiazol a partir de un grupo ciano, o bien por acoplamientos de Suzuki como ya se ha descrito en el Esquema 2 anterior.

Los compuestos de la fórmula (III), eventualmente en forma de sales, cuando W representa una oxo-piperazina, están disponibles en el comercio o descritos en la bibliografía, o bien se pueden preparar a partir de los compuestos correspondientes de la fórmula (VII), según los métodos descritos o conocidos por el experto en la materia.

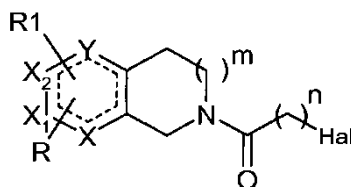
Ejemplos de tales preparaciones se describen en la parte experimental.

Eventualmente, el procedimiento según la invención comprende la etapa posterior que consiste en aislar el producto deseado obtenido.

Los productos de las fórmulas (IV), (VI), (VII) y los reactivos, cuando no se ha descrito su modo de preparación, están disponibles en el comercio o se describen en la bibliografía, o bien se pueden preparar según unos métodos descritos o conocidos por el experto en la materia.

Ejemplos de tales preparaciones se describen en la parte experimental.

Según otro de sus aspectos, la invención tiene también por objeto los compuestos de fórmula (II).



(II)

en el que R1, R, X, X1, X2, Y, m, n y Hal se definen como anteriormente; en forma de base o de sal de adición a un ácido. Estos compuestos son útiles como intermediarios de síntesis de los compuestos de fórmula (I).

Los ejemplos siguientes describen la preparación de algunos compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitativos y no sirven sino para ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos ejemplificados remiten a los dados en la tabla siguiente, que ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

Las medidas físico-químicas se han efectuado de la siguiente forma:

Los puntos de fusión se han medido con un aparato Buchi B540.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (RMN 1H) se han registrado en las siguientes condiciones:

a) a 500 MHz en un aparato Bruker equipado con una consola Avance III;

b) a 400 MHz en un aparato Bruker equipado con una consola Avance I.

Los desplazamientos químicos se expresan en ppm con respecto a la frecuencia TMS.

Los espectros se han registrado en las condiciones de temperatura siguientes:

Temp. A: 40°C

Temp. B: 30°C

Las abreviaturas utilizadas para caracterizar las señales son las siguientes: s = singlete, sa = singlete amplio, m = multiplete, ma = multiplete amplio, d = doblete, da = doblete amplio, t = triplete, c = cuadruplete.

* = no integrable debido a la interferencia con un pico amplio debido al agua.

** = no integrable debido a la interferencia con un pico debido al disolvente de RMN.

2Xs= dos singletes parcialmente superpuestos.

5 2Xbs = dos singletes amplios parcialmente superpuestos.

2Xm= dos multipletes parcialmente superpuestos.

10 La HPLC se ha efectuado por medio de un sistema ThermoElectron LCQ Deca XP Max equipado con un detector de espectrometría de masas de trampa de iones así como un detector de barra de diodos.

Las condiciones de análisis por cromatografía líquida acoplada con espectrometría de masas (CL/UV/EM) son las siguientes:

15 - sistema cromatográfico A

- Eluyente A = H₂O + 0,01% de TFA,

20 - Eluyente B = CH₃CN,

- Gradiente del 98% de A al 95% de B en 10 minutos, después elución con 95% de B durante 5 minutos.

- Caudal 0,5 ml/minuto; temperatura 40°C,

25 - Inyección de 2 µl de solución a 0,1 mg/ml en una mezcla CH₃CN:H₂O = 9:1

- sistema cromatográfico B

- Eluyente A = H₂O + 0,05% de TFA

30 - Eluyente B = CH₃CN + 0,035% de TFA,

- Gradiente del 98% de A al 95% de B en 12 minutos, y después elución con 95% de B durante 3 minutos,

35 - Caudal 0,7 ml/minuto; temperatura 40°C

- Inyección de 2 µl de solución a 0,1 mg/ml en una mezcla CH₃CN:H₂O = 9:1

- sistema cromatográfico C

40 - Eluyente A = Tampón de acetato de amonio 5 mM pH 6,5,

- Eluyente B = CH₃CN,

45 - Gradiente del 98% de A al 95% de B en 10 minutos, y luego elución con 95% de B durante 5 minutos.

- Caudal 0,5 ml/minuto; temperatura 40°C

- Inyección de 2 µl de solución a 0,1 mg/ml en una mezcla CH₃CN:H₂O = 9:1

50 Los productos se detectan en UV a 220 nm.

Las columnas utilizadas son C18 con una granulometría de entre 2 y 5 µm, preferentemente de 3,5 µm.

55 Para la parte de espectrometría de masas:

- Modo de ionización: electropulverización positiva (ESI+),

- Barrido de 100 a 1200 urna.

60 La cromatografía en capa fina se ha efectuado sobre placas CCM de gel de sílice Merck Silica gel 60. El gel de sílice para la cromatografía en columna ultrarrápida está comercializado por Biotage o Supelco.

Todos los disolventes utilizados son de pureza "grado reactivo" o "grado HPLC".

65 Preparación 1

(3R,5S)-3,5-dimetil-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina

Se cargan 0,8 g de 2-cloro-5(trifluorometil)piridina (compuesto de la fórmula (VII)), 0,5 g de cis-2-6 dimetilaminopiperazina (compuesto de fórmula (VI)), 0,67 g de carbonato de potasio y 0,3 g de NaI en 8 ml de DMF. La reacción se realiza en un iniciador de microondas CEMdiscover durante 30 min. a 160°C. Después, se vierte en una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra y evapora a vacío. Se aísla 1,1 g de un material oleoso correspondiente al producto del título.

Preparación 2

Clorhidrato de 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3,2,1]octano];

Se cargan 1,44 g de 2-cloro-5-fluoropirimidina (compuesto de fórmula (VII)), 2,2 g de 1-bencil-3,8-diaza-biciclo[3,2,1]octano (compuesto de fórmula (VI)), 1,7 g de carbonato de potasio y 0,73 g de NaI en 27 ml de N-metilpirrolidona. Se calienta a 110°C durante 5 horas. Después, se vierte en una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra y evapora al vacío. Se aíslan 3,2 g de un material oleoso que se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre columna Biotage®, por medio del eluyente ciclohexano 95/acetato de etilo 5. Se aíslan 1,4 g de sólido blanco que se disuelven en 35 ml de 1,2-dicloroetano. Se añaden a 0°C 0,72 ml de 1-cloroetilcloroformato y se deja agitar con flujo de nitrógeno durante 10 minutos a 0°C y a continuación 3 horas a 85°C. Se evapora el disolvente y se añaden 35 ml de metanol. Se calienta durante 30 minutos a temperatura de reflujo. Se evapora el disolvente y se trata el residuo con isopropanol. Se obtiene un sólido blanco que se filtra y se aíslan 900 mg del producto del título. P.f. 236 - 239°C.

Preparación 3

(3R,5S)-3,5-dimetil-1-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina;

Se cargan 2,2 g de 2-trifluorometil-5-bromo-piridina (compuesto de la fórmula (VII)), 1,1 g de cis-2-6 dimetilpiperazina (compuesto de la fórmula (VI)), 0,22 g de acetato de paladio, 0,28 g de t-butoxido de sodio y 1,3 g de tri-t-butyl fosfina en 16 ml de o-xileno. Se calienta a 120°C durante 6 horas. Se filtra sobre celita y se evapora el disolvente. Se aíslan 1,8 g de un material oleoso correspondiente al producto del título.

Preparación 4

Clorhidrato del éster metílico del ácido 3,8-diaza-biciclo[3,2,1]oct-8-il-nicotínico

Se cargan 0,42 g de 6-cloronicotinato de metilo (compuesto de la fórmula (VII)), 0,5 g de 1-bencil-3,8-diaza-biciclo[3,2,1]octano (compuesto de la fórmula (VI)), 0,4 g de carbonato de potasio y 0,17 g de NaI en 7 ml de N-metilpirrolidona. Se calienta a 110°C durante 7 horas. A continuación se vierte en una solución acuosa de cloruro de sodio saturada y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra y evapora al vacío. Se aísla 1,1 g de un material oleoso que se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre columna Biotage®, por medio del eluyente ciclohexano 8/acetato de etilo 2. Se aíslan 520 mg de un aceite claro. Se hidrogena a 40°C a presión atmosférica durante 2 horas el producto obtenido en la etapa anterior en 20 ml de etanol, 2 ml de isopropanol. HCl, en presencia de 0,22 g de Pd/C al 10%. Se filtra, evapora al vacío y se aíslan 440 mg del producto del título, en forma de sólido blanco.

Preparación 5

Clorhidrato del éster metílico del ácido 6-(2-oxo-piperazin-1-il)-nicotínico

Etapas a) Éster metílico del ácido 6-(2-bencilamino-etilamino)-nicotínico):

Se calientan a 135° C durante 6 horas en un matraz, 4,6 g de 6-cloronicotinato de metilo y 40,5 ml de N-benciletilendiamina. Se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca y evapora al vacío; el producto bruto así obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida.

Etapas b) Éster metílico del ácido 6-(4-bencil-2-oxo-piperazin-1-il)-nicotínico):

Se solubilizan 2,2 g, del producto de la etapa a) en 35 ml de una solución 2N de HCl. Se añaden 5 g de dihidrato de glicoxal trimérico y se deja agitar a temperatura ambiente durante 120 horas. Se extrae con acetato de etilo. Se seca y evapora al vacío; el producto bruto así obtenido se purifica mediante cromatografía ultrarrápida.

Etapas c) (Clorhidrato de éster metílico del ácido 6-(2-oxo- piperazin-1-il)-nicotínico):

El producto aislado de 1,4 g se solubiliza en 150 ml de etanol, y después se añaden 4 ml de una solución de isopropanol saturada con HCl y 0,6 g de Pd/C al 10%. Se deja reaccionar bajo flujo de hidrógeno durante 4 horas a la temperatura de 40°C. Se filtra y evapora al vacío y se obtienen 0,52 g del compuesto del título.

5 Preparación 6

2-cloro-1-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[4,5-c]piridin-5-il)-etanona;

Etapa a) (2-bromo-4-piperidona):

10 Se disuelven 10 g de 1-boc-4-piperidona en 280 ml de diclorometano. Se añaden lentamente 8 g de bromo y se deja bajo agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evapora al vacío y se obtiene un sólido. Se le trata con éter isopropílico para obtener un sólido blanco que se filtra.

15 Etapa b) (2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina):

Se cargan 4,5 g del producto de la etapa a) en un matraz con 34 ml de DMF y 2,6 g de tiobenzamida. Se calienta a temperatura de 60°C durante 6 horas. Se añade una solución de amoníaco hasta un pH básico y se evapora al vacío.

20 Se purifica sobre columna de cromatografía ultrarrápida por medio de una columna Biotage® que se eluye con acetato de etilo y a continuación con metanol. Se aíslan 4 g de un sólido marrón que se cristaliza con isopropanol. Se filtra y se obtienen 2,8 g de un sólido de color beige.

25 Etapa c) (2-cloro-1-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[4,5-c]piridin-5-il)-etanona):

En un matraz provisto de un agitador magnético, se ponen en suspensión 2,8 g de este producto en 50 ml de diclorometano. Se añaden 2,8 ml de trietilamina y se lleva a 0°C. A 0°C, se vierten gota a gota 1,5 ml de cloruro de cloroacetilo, es decir, el compuesto de la fórmula general (V) en el que Hal = Hal' = Cl y n = 1. Se deja reaccionar durante 1 hora y media y se vierte en agua. Se extrae con diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra y evapora al vacío. Se aíslan 4,1 g de una grasa oleosa y oscura que se tritura y después se deja que reposar en frío. Se decanta y se evapora el sobrenadante al vacío. Se aíslan 1,1 g del producto del título en forma de un aceite claro.

35 Preparaciones 7-I y 7-II

2-cloro-1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona (7-I);

y 2-cloro-1-(1-fenil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona (7-II);

40 Etapa a) Éster terc-butílico del ácido (3-[1-dimetilamino-met-(Z)-iliden]-4-oxo-piperidin-1-carboxílico):

Se calientan a temperatura de reflujo en un matraz 10 g de 1-Boc-4-piperidona y 7,2 g de N,N-dimetilformamida-acetato de dimetilo. Se purifica en columna mediante cromatografía ultrarrápida el producto bruto así obtenido aislando 2,4 g de un material oleoso.

Etapa b) (Éster terc-butílico del ácido 2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico (b-I) y éster terc-butílico del ácido 1-fenil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico (b-II)):

50 Se disuelve en 27 ml de metanol el producto de la etapa a) (2,4 g). Se añade 1,24 g de fenilhidrazina y se calienta durante 3 horas a temperatura de reflujo. Se evapora al vacío y se purifica en columna de cromatografía ultrarrápida mediante una columna Biotage® que se eluye con una mezcla de acetato de etilo y ciclohexano. Se aísla 1,8 g de un material oleoso.

55 Etapa c) clorhidrato de (2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridina-(c-I) y clorhidrato de 1-fenil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridina-5-(c-II));

La mezcla de productos de la etapa b) (b-I y b-II, 2,4 g) se disuelve lentamente en 60 ml de ácido trifluoroacético a 0°C. Se deja a continuación bajo agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. Se evapora al vacío el ácido trifluoroacético, se añade el ácido clorhídrico al 37% y se evapora al vacío hasta sequedad. Se cristaliza con isopropanol. Se obtiene 1 g de un sólido de color beige.

Etapa d) 2-cloro-1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona (7-I) y 2-cloro-1-(1-fenil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona (7-II);

65

La mezcla de productos de la etapa c) (c-I y c-II, 1 g) se pone en suspensión en un matraz provisto de un agitador magnético, en 26 ml de diclorometano. Se añade 1,23 ml de trietilamina y se lleva a 0°C. A 0°C, se vierte gota a gota 0,5 ml de cloruro de cloroacetilo, es decir, el compuesto de la fórmula general (V) en el que Hal = Hal' = Cl y n = 1. Se deja reaccionar durante 1 hora y media y se vierte en agua. Se extrae con diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra y evapora al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en columna Biotage®, mediante el eluyente ciclohexano 9/acetato de etilo 1. Se aísla 0,15 g del producto 7-I del título (producto más polar) en forma de aceite claro y 0,15 g del producto 7-II del título (producto menos polar) en forma de aceite claro.

Preparación 8

2-cloro-1-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;

Funcionando como se describe en la preparación 7, pero utilizando (2,2,2-trifluoro-etil)-hidrazina en lugar de fenilhidrazina se obtiene el compuesto del título en forma de un aceite claro.

Preparación 9

2-cloro-1-(2-piridin-2-il-2,4,6,7-tetrahidro-pirazol o [4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

Etapa a) Éster terc-butilico del ácido 4-(piridin-2-il-hidrazono)-piperidin-1-carboxílico:

En un matraz provisto de un agitador magnético, se cargan: 5 g de N-boc-piperidona, 2,45 g de piridin-2-il-hidrazina, 100 ml de metanol y 95 ml de una solución de metanol saturada en HCl. Se deja reaccionar bajo flujo de nitrógeno durante 2 horas a temperatura de reflujo. Se evapora el disolvente al vacío, se disuelve con diclorometano y se lava con una solución acuosa saturada en NaHCO₃. Se seca la fase orgánica en Na₂SO₄, se evapora el disolvente, y se aísla 4,0 g del producto del título en forma de aceite rojo.

Etapa b) Éster terc-butilico del ácido 2-piridin-2-il-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carboxílico:

Se cargan en un matraz 33 ml de DMF y se añaden lentamente a 0°C 3,7 ml de POCl₃. Se deja bajo agitación a 0°C durante 30 min., después se añaden 33 ml de piridina, 4,0 g del producto de la etapa a) y 5 ml de DMF. Se deja bajo agitación a continuación durante 4 horas a temperatura de 80°C. Se añaden 270 ml de agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente. Se aíslan 4,0 g del producto del título en forma de aceite negro que se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en columna Biotage®, mediante el eluyente hexano 8/acetato de etilo 2. Se aísla 0,78 g del producto en forma de un sólido amarillo.

Etapa c) clorhidrato de 2-piridin-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazol o [4,3-c]piridina:

Se disuelven 0,78 g del producto de la etapa b) a 0°C en un matraz con 21 ml de ácido trifluoroacético. Se deja a continuación bajo agitación durante 2 horas a temperatura ambiente.

Se evapora al vacío el ácido trifluoroacético, se añade ácido clorhídrico al 37% y se evapora al vacío hasta sequedad. Se cristaliza con isopropanol. Se obtiene 0,6 g de un sólido de color beige.

Etapa d) 2-cloro-1-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;

En un matraz provisto de un agitador magnético se ponen en suspensión 0,3 g del producto de la etapa c) en 4 ml de diclorometano. Se añade 0,36 ml de trietilamina y se lleva a 0°C. A 0°C, se vierten gota a gota 0,12 ml de cloruro de cloroacetilo, es decir, el compuesto de la fórmula general (V) en el que Hal = Hal' = Cl y n = 1. Se deja reaccionar durante 1 hora y media y se vierte en agua. Se extrae con diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra y evapora al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en columna Biotage®, mediante el eluyente ciclohexano 9/acetato de etilo 1. Se aíslan 0,19 g del producto del título en forma de aceite claro.

Preparación 10

Clorhidrato de 2-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina:

Funcionando como se describe en la preparación 9 hasta la etapa c, pero utilizando (2,2,2-trifluoro-etil)-hidrazina en lugar de pirid-2-il-hidrazina, se obtiene el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.

Preparación 11

Éster etílico del ácido 6-((3R,5S)-4-carboximetil-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-nicotínico;

Etapa a) Éster etílico del ácido 6-((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-nicotínico:

Funcionando como se describe en la preparación 3 pero utilizando el éster etílico del ácido nicotínico en lugar de 2-trifluorometil-5-bromo-piridina, se obtiene el compuesto del título en forma de un aceite claro.

5 Etapa b) Éster etílico del ácido 6-((3R,5S)-4-benciloxycarbonilmetil-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-nicotínico;

10 En un matraz provisto de un agitador magnético, se cargan: 3,6 g del producto de la etapa anterior, 132 ml de THF, 2,6 ml de bromoacetato de bencilo y 4,4 ml de trietilamina. Se deja reaccionar bajo flujo de nitrógeno durante la noche a temperatura ambiente. Se evapora el disolvente y se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en columna Biotage®, mediante el eluyente hexano 7/acetato de etilo 3. Se aíslan 2,9 g del producto del título en forma de un aceite claro.

Etapa c) Éster etílico del ácido 6-((3R,5S)-4-carboximetil-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-nicotínico;

15 Se solubilizan 2,9 g del producto de la etapa anterior en 290 ml de etanol, y después se añade 1,74 g de Pd/C al 10%. Se deja reaccionar bajo flujo de hidrógeno durante 4 horas a temperatura de 40°C. Se filtra y evapora al vacío y se obtienen 2,2 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Preparación 12

20 Acido [(2R,6S)-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-acético;

Etapa a) Éster etílico del ácido [(2R,6S)-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-acético;

25 Funcionando como se describe en la etapa b) de la preparación 11, pero utilizando el compuesto de la preparación 3 en lugar del compuesto de la etapa a) de la preparación 11 y el éster etílico del ácido bromoacético en lugar del éster bencilico del ácido bromoacético, se obtiene el compuesto del título en forma sólida.

30 Etapa b) Ácido [(2R,6S)-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-acético:

35 Se solubilizan 2,5 g del producto de la etapa anterior en 22 ml de etanol, después se añaden 5 ml de una solución acuosa al 40% de NaOH. Se deja reaccionar durante 3 horas a la temperatura de 70°C. Se ajusta el pH a 6 con ayuda de una solución 1N de HCl. Se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y evapora al vacío. Se aíslan 1,6 g del producto del título en forma de un sólido blanco.

Preparación 13

Éster metílico del ácido 6-((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-nicotínico;

40 Funcionando como se describe en la preparación 1, pero utilizando el éster etílico del ácido 6-cloro-nicotínico en lugar de 2-cloro-5(trifluorometil)piridina, se obtiene el compuesto del título en forma de aceite.

Preparación 14

45 2-cloro-1-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;

50 Se pone 1 g de clorhidrato de 2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina en suspensión en un matraz provisto de un agitador magnético, en 12 ml de diclorometano. Se añade 0,95 ml de trietilamina y se lleva a 0°C. A 0°C, se vierte gota a gota 0,33 ml de cloruro de cloroacetilo, es decir, el compuesto de la fórmula general (V) en el que Hal = Hal' = Cl y n = 1. Se deja reaccionar durante 1 hora y media y se vierte en agua. Se extrae con diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra y evapora al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en columna Biotage®, mediante el eluyente ciclohexano 9/ acetato de etilo 1. Se obtiene 1,08 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillo.

Preparación 15

Clorhidrato de 8-piridin-3-il-3,8-diaza-biciclo[3,2,1]octano

60 Etapa a) 3-bencil-8-piridin-3-il-3,8-diaza-biciclo[3,2,1]octano:

Funcionando como se describe en la preparación 3, pero utilizando 3-bromo-piridina en lugar de 2-trifluorometil-5-bromo-piridina y 1-bencil-3,8-diaza-biciclo[3,2,1]octano en lugar de cis-2-6 dimetilpiperazina, se obtiene el compuesto del título en forma de aceite.

65 Etapa b) 8-piridin-3-il-3,8-diaza-biciclo[3,2,1]octano;

Se solubiliza 1,1 g de producto aislado en 70 ml de etanol, después se añaden 4 ml de una solución de isopropanol saturada con HCl y 0,6 g de Pd/C al 10%. Se deja reaccionar bajo flujo de hidrógeno durante 4 horas a la temperatura de 40°C. Se filtra y se evapora al vacío y se obtiene 0,84 g del compuesto del título.

5 Preparación 16

(3R,5S)-3,5-dimetil-1-(5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-piridin-2-il)-piperazina

Etapa a) 6-((3R,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-il)-nicotinonitrilo;

10 Funcionando como se describe en la preparación 1, pero utilizando 2-cloro-5-ciano-piridina en lugar de 2-cloro-5(trifluorometil)piridina, se obtiene el compuesto del título en forma de aceite.

Etapa b) (3R,5S)-3,5-dimetil-1-(5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-piridin-2-il)-piperazina;

15 En un matraz provisto de un agitador magnético, se cargan: 1 g del producto de la etapa anterior, 15 ml de etanol, una solución acuosa de clorhidrato de hidroxilamina (2 equivalentes), una solución de 0,98 g de Na₂SO₄ en 7,2 ml de agua. Se deja reaccionar bajo flujo de nitrógeno durante 4 horas a temperatura de 90°C. Se filtra el precipitado que se forma, y se evapora al vacío 0,5 g del producto bruto así obtenido (1,7 g). Se carga en un matraz en el que se añaden 20 ml de anhídrido acético a 0°C.

Se deja reaccionar bajo flujo de hidrógeno durante 2,5 horas a temperatura de reflujo. Se evapora al vacío y se recoge el residuo con acetato de etilo y una solución acuosa saturada en K₂CO₃. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra y evapora al vacío.

25 Se disuelve 0,27 g del producto bruto así obtenido en 8 ml de HCl 6N. Se deja reaccionar bajo flujo de nitrógeno durante 2 horas a temperatura de reflujo. Se regula el pH a 9 con la sosa y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra y evapora al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en columna Biotage®, mediante el eluyente acetato de etilo 8 /metanol 2. Se aísla 0,1 g del producto del título en forma de aceite que tiene tendencia a solidificarse.

30 Preparación 17

1-[5-(2H-pirazol-3-il)-piridin-2-il]-piperazina;

35 Etapa a) Éster terc-butilico del ácido 4-(5-yodo-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico;

Funcionando como se describe en la preparación 1, pero utilizando 2-fluoro-5-yodo-piridina en lugar de 2-cloro-5(trifluorometil)piridina y N-Boc piperazina en lugar de cis-2-6 dimetilpiperazina, se obtiene el compuesto del título en forma de aceite.

Etapa b) Éster terc-butilico del ácido 4-[5-(2H-pirazol-3-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-carboxílico;

45 Se cargan 0,2 g de compuesto de la etapa a), 0,069 g de ácido 1 H-pirazol-5-borónico, 0,03 g de paladio tetrakis, 0,087 g bicarbonato sódico, 15 ml de DME y 2 ml de agua. Se calienta a temperatura de reflujo durante 7 horas. Se filtra sobre celite y se evapora el disolvente. Se aísla 0,23 g de producto bruto. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en columna Biotage®, mediante el eluyente hexano 7/acetato de etilo 3. Se aísla 0,11 g del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido.

50 Etapa c) Trifluoroacetato de 1-[5-(2H-pirazol-3-il)-piridin-2-il]-piperazina;

El compuesto de la etapa b) (0,11 g) se disuelve lentamente en 3,5 ml de ácido trifluoroacético a 0°C. Se deja a continuación bajo agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. Se evapora al vacío el ácido trifluoroacético y se obtiene 0,065 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

55 Preparación 18

(3S,5R)-3,5-dimetil-1-(5-tiazol-2-il-piridin-2-il)-piperazina

60 Etapa a) (3S,5R)-3,5-dimetil-1-(5-yodo-2-il-piridin-2-il)-piperazina;

Funcionando como se describe en la preparación 1, pero utilizando 2-fluoro-5-yodo-piridina en lugar de 2-cloro-5(trifluorometil)piridina, se obtiene el compuesto del título en forma de aceite.

65 Etapa b) Éster terc-butilico del ácido (2S,6R)-2,6-dimetil-4-(5-yodo-2-il-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico;

Se carga bajo flujo de nitrógeno a 0°C: 0,35 g de compuesto de la etapa a), 0,26 g de (Boc)₂O, 0,46 ml de trietilamina y 5 ml de DMF. Se calienta a 140°C durante 4 horas. Se evapora el disolvente. Se aísla 0,49 g de producto bruto. El residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en columna Biotage®, mediante el eluyente acetato de etilo. Se aísla 0,43 g del compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido.

Etapa c) Éster terc-butílico del ácido (2S,6R)-2,6-dimetil-4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]-piperazina-1-carboxílico;

Se cargan en un matraz bajo flujo de nitrógeno 0,43 g de compuesto de la etapa b), 0,29 g de bis(pinacol)diboro, 0,026 g de PaladioCl₂ (dppf)₂CH₂Cl₂, 0,31 g de acetato de potasio, 10 ml de DMSO. Se calienta a 85°C durante 2 horas. Se vierte en una solución acuosa saturada en NaCl y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra y evapora al vacío. Se aísla 0,32 g de un material oleoso que se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre columna Biotage®, por medio del eluyente ciclohexano 9/acetato de etilo 1. Se aísla 0,28 g de un sólido amarillento.

Etapa d) Éster terc-butílico del ácido (2S,6R)-2,6-dimetil-4-(5-tiazol-2-il-piridin-2-il)-piperazin-1-carboxílico;

Se carga en un matraz bajo flujo de nitrógeno 0,28 g de compuesto de la etapa c), 0,092 g de 2-bromotiazol, 0,032 g de PaladioTetrakis (PdP(Ph₃)₄), 0,094 g de bicarbonato sódico, 20 ml de DME y 3 ml de agua. Se calienta a temperatura de reflujo durante 7 horas. Se vierte en una solución acuosa saturada en NaCl y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra y evapora al vacío. Se aísla 0,36 g de un material oleoso que se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre columna Biotage®, por medio del eluyente ciclohexano 9/acetato de etilo 1. Se aísla 0,2 g de un aceite amarillento.

Etapa e) Trifluoroacetato de (3S,5R)-3,5-dimetil-1-(5-tiazol-2-il-piridin-2-il)-piperazina;

El compuesto de la etapa d) (0,2 g) se disuelve lentamente en 5 ml de ácido trifluoroacético a 0°C. Se deja a continuación bajo agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. Se evapora al vacío el ácido trifluoroacético y se obtienen 0,15 g del compuesto del título en forma de un sólido de color beige.

Ejemplo 1

Compuesto nº 9:

2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etanona;

Se hacen reaccionar 0,25 g del compuesto obtenido en la preparación 6 (compuesto de fórmula (II)), 0,22 g del compuesto obtenido en la preparación 1 (compuesto de fórmula (III)), 0,13 g de carbonato de potasio y 0,06 g de NaI en 4 ml de DMF. La reacción se lleva a cabo por medio de un iniciador CEMdiscover con microondas durante 30 min a 160°C. Se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra y evapora al vacío. Se aíslan 500 mg de un material oleoso. Se purifica sobre columna de cromatografía ultrarrápida por medio de una columna Biotage® que se eluye con una mezcla de ciclohexano 8/acetato de etilo 2. Se aíslan 400 mg de un sólido amarillo pálido que se cristaliza con éter etílico. Se filtra y se obtienen 0,25 mg del producto del título en forma de un sólido blanco.

P.f.: (169 - 170°C).

RMN (Aparato b): δ (ppm, dms₂-d₆): 1,04 (m, 6H); 2,65 - 2,76 (m, 2H); 2,82 + 2,94 (2 x m, 2H); 3,15 (m, 2H), 3,64 - 3,91 (m, 4H); 4,11 - 4,25 (m, 2H); 4,73 + 4,89 (2 x s, 2H); 6,94 (d, 1H, J = 9Hz); 7,44 - 7,54 (m, 3H); 7,76 (dd, 1H, J = 9 y 2Hz); 7,89 (m, 2H); 8,38 (bs, 1H).

Ejemplo 2

Compuesto nº 18:

2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etanona;

Funcionando como se describe en el ejemplo 1, pero utilizando el compuesto de la preparación 3 en lugar del compuesto de la preparación 1 se obtiene el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

P.f.: (168 - 169°C).

RMN: (Aparato a). δ (ppm, dms -d_6): 1,06 (m, 6H); 2,57 - 2,65 (m, 2H); 2,76 - 3,05 (m, 2H); 3,25 (m, *); 3,65 - 3,92 (m, 6H); 4,75 + 4,90 (2 x bs, 2H); 7,40 (dd, J = 8,9 y 2,4 Hz, 1H); 7,45 - 7,53 (m, 3H); 7,60 (d, J = 8,8Hz, 1H); 7,86 - 7,92 (m, 2H); 8,39 (d, 1H, J = 2,7Hz);

5 Ejemplo 3

Compuesto n° 19:

10 Éster metílico del ácido 6-{3-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-3,8-diaza-biciclo[3,2,1]oct-8-il}-nicotínico;

15 Se ponen a reaccionar 0,45 g del compuesto obtenido en la preparación 7-I (compuesto de la fórmula (II)), 0,45 g del compuesto obtenido en la preparación 4 (compuesto de la fórmula (III)), 0,6 ml de diisopropil-etil-amina y 44 ml de DMF. Se calienta a 100°C durante 2 horas. Se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtra y evapora al vacío. Se aíslan 700 g de un material sólido. Se purifica sobre columna de cromatografía ultrarrápida por medio de una columna que se eluye con una mezcla hexano 7/acetato de etilo 3. Se aísla 0,5 g del producto del título. Se trata con éter dietílico, se filtra y se obtiene 0,45 g de un sólido blanco.

20 P.f.: (204 - 205°C).

25 RMN: (Aparato b). δ (ppm, dms -d_6): 1,73 (m, 2H); 1,81 - 2,03 (m, 2H); 2,29 - 2,43 (m, 2H); 2,58 - 2,65 (m, 1H); 2,66 - 2,76 (m, 2H); 2,89 (m, 1H); 3,17 (s, 1H); 3,22 (s, *); 3,94 (m, 4H); 3,86 (m, 1H); 4,53 - 4,70 (m, 3H); 4,77 (bs, 1H); 6,77 (m, 1H); 7,27 (m, 1H); 7,44 - 7,52 (m, 2H); 7,73 - 7,79 (m, 2H); 7,92 (m, 1 H); 8,28 + 8,33 (2 x s, 1H); 8,63 (m, 1H).

25 Ejemplo 4

Compuesto n° 26:

30 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-1-(1-fenil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanol;

35 Funcionando como se describe en el ejemplo 3, pero utilizando el compuesto de la preparación 7-II en lugar del compuesto de la preparación 7-I y el compuesto de la preparación 2 en lugar del compuesto de la preparación 4, se obtiene el compuesto del título en forma de sólido blanco.

P.f.: (148 - 150°C).

40 RMN: (Aparato b). δ (ppm, dms -d_6): 1,74 (m, 2H); 1,79 - 1,99 (m, 2H); 2,31 - 2,45 (m, 2H); 2,61 - 2,75 (m, 2H); 2,84 (m, 1H); 2,98 (m, 1H); 3,18 + 3,22 (2 x s, 2H); 3,74 + 3,83 (2 x m, 2H); 4,47 - 4,65 (m, 3H); 4,71 (s, 1H); 7,33 - 7,42 (m, 1H); 7,45 - 7,66 (m, 5H); 8,44 (m, 1 H).

Ejemplo 5

45 Compuesto n° 24:

Ácido 6-{3-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-3,8-diaza-biciclo[3,2,1]oct-8-il}-nicotínico;

50 Se disuelve 0,4 g del compuesto del ejemplo 3 en 8 ml de solución acuosa de NaOH al 20% y 8 ml de metanol. Se calienta a temperatura de reflujo durante 3 horas. Se evapora el metanol y se lava con éter etílico. Se ajusta el pH a 6 con una solución de HCl 1N y se extrae con acetato de etilo. Se seca y evapora la fase orgánica y se obtienen 200 mg de un material oleoso. Se trata con éter dietílico, se filtra y se obtienen 0,45 g de un sólido blanco correspondiente al producto del título.

55 P.f.: (202 - 206°C).

60 RMN: (Aparato a). δ (ppm, dms -d_6): 1,73 (m, 2H); 1,83 - 2,01 (m, 2H); 2,28 - 2,44 (m, 2H); 2,57 - 2,64 (m, 1H); 2,66 - 2,77 (m, 2H); 2,89 (m, 1H); 3,16 (s, *); 3,79 + 3,87 (2 x m, 2H); 4,53 - 4,69 (m, 3H); 4,77 (s, 1H); 6,74 (m, 1H); 7,27 (m, 1H); 7,44 - 7,51 (m, 2H); 7,73 - 7,79 (m, 2H); 7,90 (m, 1H); 8,28 + 8,32 (2 x s, 1 H); 8,62 (m, 1H); 11,92 - 12,54 (bs, 1H).

Ejemplo 6

Compuesto n° 11:

65 4-[2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etil]-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;

Funcionando como se describe en el ejemplo 3, pero utilizando el compuesto de la preparación 6 en lugar del compuesto de la preparación 7-I y el compuesto de la preparación 5 en lugar del compuesto de la preparación 4, se obtiene el compuesto del título en forma de sólido blanco.

P.f.: (165 - 166°C).

RMN: (Aparato a). δ (ppm, dmso- d_6): 2,80 - 3,03 (m, 4H); 3,40 - 3,59 (m, 4H); 3,72 - 4,05 (m, 7H); 4,79 + 4,88 (2 x s, 2H); 7,39 - 7,55 (m, 3H); 7,74 - 7,94 (m, 2H); 8,05 - 8,35 (m, 2H); 8,82 (s, 0,4H); 8,95 (s, 0,6H).

Ejemplo 7

Compuesto nº 23:

Clorhidrato del éster metílico del ácido 6-((3S,5R)-3,5-dimetil-4-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-piperazin-1-il)-nicotínico;

Funcionando como se describe en el ejemplo 1, pero utilizando el compuesto de la preparación 7-I en lugar del compuesto de la preparación 6 y el compuesto de la preparación 13 en lugar del compuesto de la preparación 1, se obtiene el compuesto del título (base libre). Se disuelve en isopropanol después se añade una solución de ácido clorhídrico en isopropanol. Se obtiene el producto del título en forma de un sólido blanco.

P.f.: 210 - 212°C

RMN (Aparato a, Temp. A). δ (ppm, dmso- d_6): 1,25 + 1,32 (2xm, 6H), 2,75 - 3,00 (m, 2H), 3,10 - 3,63 (m, *), 3,66 - 4,01 (m, 6H), 4,32 - 4,81 (m, 6H), 7,07 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 8,06 (m, 1H), 8,27 - 8,40 (m, 1H), 8,71 (m, 1H), 9,19 (bs, 0,5H), 9,44 (bs, 0,5H).

Ejemplo 8

Compuesto nº 21:

Clorhidrato del ácido 6-((3S,5R)-3,5-dimetil-4-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-piperazin-1-il)-nicotínico;

Funcionando como se describe en el Ejemplo 5, pero utilizando el producto del ejemplo 7 en lugar del compuesto del ejemplo 3, se obtiene el compuesto del título (base libre). Se disuelve en isopropanol y después se añade una solución de ácido clorhídrico en isopropanol. Se obtiene el producto del título en forma de un sólido blanco.

P.f. 209 - 211°C

RMN: (Temp. B). δ (ppm, dmso- d_6): 1,24 (d, J = 6,5Hz, 2,7H), 1,32 (d, J = 6,5Hz, 3,3H), 2,80 (m, 0,8H), 2,94 (m, 1,2H), 3,14 - 3,30 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,49 - 4,26 (m, *), 4,35 - 4,80 (m, 6H), 7,01 - 7,11 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,73 - 7,84 (m, 2H), 8,05 (m, 1H), 8,33 (m, 0,8H), 8,39 (m, 0,2H), 8,66 - 8,72 (m, 1H), 9,28 + 9,44 (2Xbs, 1H), 12,1- 13,4 (bs, 1 H).

Ejemplo 9

Compuesto nº 106:

2-(8-piridin-3-il-3,8-diaza-biciclo[3,2,1]oct-3-il)-1-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;

Funcionando como se describe en el ejemplo 3, pero utilizando el compuesto de la preparación 14 en lugar del compuesto de la preparación 7-I y el compuesto de la preparación 15 en lugar del compuesto de la preparación 4, se obtiene el compuesto del título en forma de sólido blanco.

P.f.: (150 - 151 °C).

RMN: (Temp. B). δ (ppm, dmso- d_6): 1,69 (m, 2H), 1,83 - 1,97 (m, 2H), 2,34 - 2,66 (m, **), 2,75 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 3,11 (s, 1H), 3,17 (s, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 7,11-7,23 (m, 2H), 7,86 (m, 1 H), 8,04 (m, 1 H), 8,18 (m, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,53 (s, 0,5H), 8,57 (s, 0,5H), 8,86 (m, 1H).

Ejemplo 10

Compuesto nº 89:

2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-[5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

- 5 Funcionando como se describe en el ejemplo 1, pero utilizando el compuesto de la preparación 16 en lugar del compuesto de la preparación 1 y el compuesto de la preparación 7-I en lugar del compuesto de la preparación 6, se obtiene el compuesto del título en forma de sólido blanco.

P.f.: (163 - 164°C).

- 10 RMN: (Temp. B). δ (ppm, dmso- d_6): 1,05 (m, 6H), 2,63 (s, 3H), 2,65 - 2,75 (m, 2,7H), 2,84 (m, 1,3H), 3,17 (m, 2H), 3,67 - 3,84 (m, 4H), 4,20 (m, 2H), 4,56 + 4,68 (2Xs, 2H), 6,96 (d, J = 9,0Hz, 1 H), 7,27 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,99 (dd, J = 9,0 y 2,3Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,3Hz, 1H).

15 Ejemplo 11

Compuesto nº 45:

- 20 Oxalato de 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3,2,1]oct-3-il]-1-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il]-etanona;

- 25 Funcionando como se describe en el ejemplo 3, pero utilizando el compuesto de la preparación 8 en lugar del compuesto de la preparación 7-I y el compuesto de la preparación 2 en lugar del compuesto de la preparación 4, se obtiene el compuesto del título (base libre). Se le disuelve en acetona, después se añade una solución de ácido oxálico en acetona. Se obtiene el producto del título en forma de un sólido blanco.

P.f.: (160 - 162°C).

- 30 RMN: (Temp. A). δ (ppm, dmso- d_6): 1,61- 1,78 (m, 2H), 1,81- 1,98 (m, 2H), 2,34 - 2,49 (m, 2H), 2,59 - 2,90 (m, 4H), 3,23 + 3,32 (2Xs, 2H), 3,78 (m, 2H), 4,40 - 4,67 (m, 4H), 5,02 (m, 2H), 7,44 + 7,46 (2Xs, 1H), 8,44 (m, 2H).

Ejemplo 12

Compuesto nº 130:

- 35 Éster etílico del ácido 6-[(3S,5R)-3,5-dimetil-4-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-piperazin-1-il]-nicotínico;

- 40 Se pone en suspensión 1,88 g de clorhidrato de 2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina en un matraz provisto de un agitador magnético, en 123 ml de diclorometano. Se añaden 2,5 g del compuesto de la preparación 11, 4,4 ml de trietilamina y 3,5 g de BOP. Se deja reaccionar durante 1 hora a temperatura de 20 - 25°C. Después, se vierte en agua y se extrae con diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtra y evapora al vacío. Se aíslan 6,07 g de un material oleoso. Se purifica sobre columna de cromatografía ultrarrápida por medio de una columna Biotage® automática que se eluye con acetato de etilo. Se aísla 1,8 g de un sólido blanco.

- 45 RMN: (Aparato b, Temp. B). (ppm, dmso- d_6): 1,04 (m, 6H), 1,29 (m, 3H), 2,70 (m, 2H), 2,83 + 2,94 (2Xm, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,63 - 3,85 (m, 4H), 4,13 - 4,33 (m, 4H), 4,48 - 4,77 (m, 2H), 6,87 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,92 (m, 1H), 8,29 (bs, 1H), 8,63 (bs, 1H).

50 Ejemplo 13

Compuesto nº 126:

- 55 Oxalato de 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;

- 60 Funcionando como se describe en el ejemplo 12, pero utilizando el compuesto de la preparación 12 en lugar del compuesto de la preparación 11 y el compuesto de la preparación 10 en lugar del clorhidrato de 2-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo[4,3-c]piridina, se obtiene el compuesto del título (base libre). Se disuelve en acetona, después se añade una solución de ácido oxálico en acetona. Se obtiene el producto del título en forma de un sólido blanco.

RMN: (Aparato b, Temp. B). δ (ppm, dmso- d_6): 1,11 (m, 6H), 2,57 - 3,07 (m, 4H), 3,10 - 4,73 (m, *), 5,04 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 7,65 (m, 1 H), 7,82 (m, 1H), 8,42 (m, 1H).

65 Ejemplo 14

Compuesto nº 134

1-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-2-{4-[5-(2H-pirazol-3-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il}-etanona;

- 5 Funcionando como se describe en el ejemplo 3, pero utilizando el compuesto de la preparación 17 en lugar del compuesto de la preparación 4 y el compuesto de la preparación 6 en lugar del compuesto de la preparación 7-I, se obtiene el compuesto del título en forma de sólido blanco.

P.f. (231- 237°C).

- 10 RMN: (Aparato a, Temp. B). δ (ppm, dms_o-d₆): 2,34 - 2,69 (m, *), 2,85 + 3,00 (2xm, 2H), 3,16 - 3,68 (m, **), 3,89 (m, 2H), 4,67 - 5,05 (m, 2H), 6,62 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,74 (m, 1 H), 7,83 - 8,01 (m, 3H), 8,56 (m, 1H), 12,68 - 13,26 (m, 1 H).

15 Ejemplo 15

Compuesto nº 135

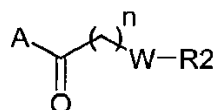
- 20 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-(5-tiazol-2-il-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

Funcionando como se describe en el ejemplo 1, pero utilizando el compuesto de la preparación 7-I en lugar del compuesto de la preparación 6 y el compuesto de la preparación 18 en lugar del compuesto de la preparación 1, se obtiene el compuesto del título en forma de base libre.

- 25 P.f. (173 - 174°C).

- 30 RMN: (Aparato a, Temp. B). δ (ppm, dms_o-d₆): 1,05 (m, 6H), 2,67 (m, 3H), 2,84 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 3,63 - 3,87 (m, 4H), 4,18 (m, 2H), 4,50 - 4,74 (m, 2H), 6,93 (d, J = 9,0Hz, 1H), 7,27 (m, 1 H), 7,47 (m, 2H), 7,64 (d, J = 3,3Hz, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,83 (d, J = 3,3Hz, 1 H), 8,00 (dd, J = 9,0 y 2,4Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,4Hz, 1H).

La tabla siguiente describe los ejemplos obtenidos por aplicación y/o adaptación de los métodos descritos por medio de los reactivos y productos de partida apropiados.



35

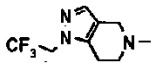
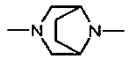
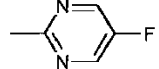
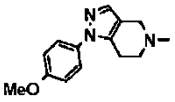
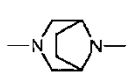
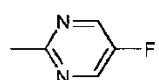
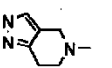
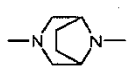
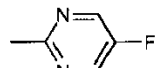
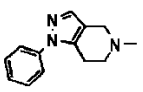
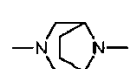
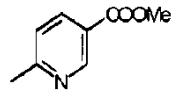
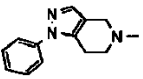
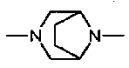
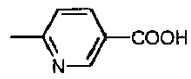
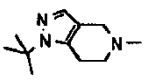
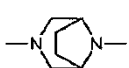
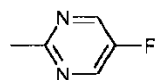
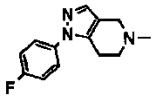
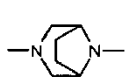
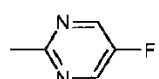
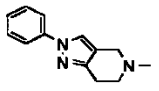
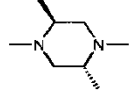
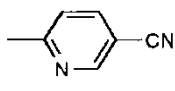
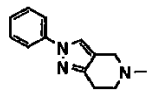
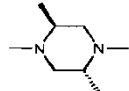
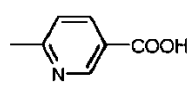
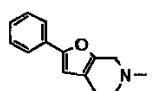
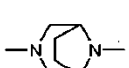
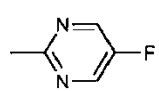
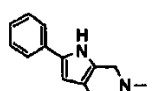
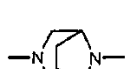
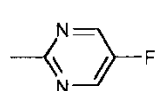
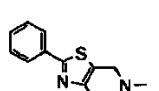

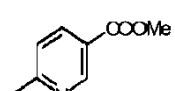
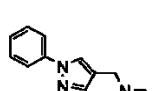

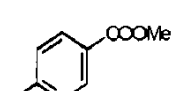
(I)

N	A	W	R2	n	Sal	PF	LCMS
1				1	--	178-180	MH+ 388 t.a. 4,3' Método A
2				1	--	180-181	MH+ 465 t.a. 5,2' Método A
3				1	--	210-212	M+ = 417 t.a. 4,3' Método A
4				1	--	200-201	M+ = 448 t.a. 4,7' Método A
5				1	--	160-162	M+ = 504 t.a. 5,1' Método A

6				1	HCl	192-195	M+ = 506 t.a. 5,2' Método A
7				1	--	156-157	M+ = 490 t.a. 4,4' Método A
8				1	HCl	222-225	M+ = 492 t.a. 4,7' Método A
9				1	--	169-170	M+ = 516 t.a. 5,5' Método A
10				1	--	175-177	M+ = 489 t.a. 5,1' Método A
11				1	--	165-166	M+ = 502 t.a. 7,2' Método A
12				1	--	164-165	M+ = 488 t.a.5,3' Método A
13				1	--	133-134	M+ = 471 t.a. 5, 0' Método A
14				1	--	141-142	M+ = 485 t.a. 6,6' Método A
15				1	--	182-184	M+ = 467 t.a. 4,9' Método A
16				1	HCl	166-167	M+ = 432 t.a. 3,9' Método A
17				1	--	174-175	M+ = 450 t.a. 4,4' Método A
18				1	--	168-169	M+ = 516 t.a. 5,1' Método A

19				1	--	204-205	M+ = 487 r.t - 5, 3' Método A
20				1	--	174-175	M+ = 499 t.a. 4,9' Método A
21				1	HCl	209-211	M+ = 475 t.a. 4,3' Método A
22				1	--	215-216	M+ = 449 t.a. 3,7' Método A
23				1	HCl	210-212	M+ = 489 t.a. 4,8' Método A
24				1	--	202-206	M+ = 473 t.a. 4,0' Método A
25				1	--	191-192	M+ = 492 t.a. 5,6' Método A
26				1	--	148-150	M+ = 448 t.a. 4,3' Método A
27				1	--	--	M+ = 417 t.a. 3,0' Método A
28				1	--	165-168	M+ = 429 t.a. 3,6' Método A
29				1	--	212-213	M+ = 497 t.a. 5,4' Método A
30				1	HCl	142-145	M+ = 434 t.a. 3,2' Método A
31				1	--	197-198	M+ = 430 t.a. 3,7' Método A

32				1	--	147-149	M+ = 386 t.a. 3,3' Método A
33				1	--	252-253	M+ = 490 t.a. 4,9' Método A
34				1	--	191-193	M+ = 532 t.a. 6,2' Método A
35				1	--	173-175	M+ = 532 t.a. 6, 3' Método A
36				1	--	137-138	M+ = 403 t.a. 3,6' Método A
37				1	--	159-160	M+ = 534 t.a. 5,1' Método A
38				1	--	192-193	M+ = 523 t.a. 5,3' Método A
39				1	--	217-218	M+ = 556 t.a. 5,4' Método A
40				1	--	208-209	M+ = 517 t.a. 5,1' Método A
41				1	--		M+ = 497 t.a. 6,0' Método A
42				1	--	179-180	M+ = 508 t.a. 6,0' Método A
43				1	--	186-188	M+ = 478 t.a. 1,48' Método A
44				1	--	262-264	M+ = 496 t.a. 4,19' Método A

45				1	oxalate	160-162	M+ = 454 t.a. 3,81' Método A
46				1	--	194-195	M+ = 478 t.a. 4,3' Método A
47				1	--	122-123	M+ = 372 t.a. 3,17' Método A
48				1	--	--	M+ = 487 t.a. 4,65' Método A
49				1	--	--	M+ = 473 t.a. 3,95 Método A
50				1	--	142-143	M+ = 428 t.a. 4,05' Método A
51				1.	--	151-152	M+ = 466 t.a. 4,29' Método A
52				1	--	156-159	M+ = 456 t.a. 4,61' Método A
53				1	--	165-167	M+ = 475 t.a. 4,05' Método A
54				1	--	165-167	M+ = 448 t.a. 5,54 Método A
55				1	--	240-242	M+ = 447 t.a. 5,11 Método A
56				1	--	162-163	M+ = 504 t.a. 4,69' Método A
57				1	--	157-158	M+ = 487 t.a. 4,39' Método A

58				1	--	88-89	M+ = 449 t.a. 4,67' Método A
59				1	--	159-160	M+ = 473 t.a. 4,8' Método A
60				1	--	190-192	M+ = 528 t.a. 5,1' Método A
61				1	--	207-208	M+ = 473 t.a. 3,82' Método A
62				1	--	250-251	M+ = 490 t.a. 4,09' Método A
63				1	--	220-221	M+ = 490 t.a. 4,27' Método A
64				1	--	193-194	M+ = 466 t.a. 3,48 Método A
65				1	--	200-201	M+ = 554 t.a. 6,88' Método A
66				1	oxalate	82-83	M+ = 491 t.a. 5,31' Método A
67				1	--	212-213	M+ = 460 t.a. 4,75' Método A
68				1	--	176-179	M+ = 513 t.a. 4,38' Método A
69				1	--	130-132	M+ = 448 t.a. 3,26' Método A
70				1	--	215-218	M+ = 530 t.a. 4,65' Método A

71				1	--	180-184	M+ = 465 t.a. 5,02' Método A
72				1	Sal sódica	269-272	M+ = 493 t.a. 4,24' Método A
73				1	--	200-202	M+ = 466 t.a. 3,76' Método A
74				1	--	201-202	M+ = 514 t.a. 4,4' Método A
75				1	--	94-97	M+ = 476 t.a. 3,9' Método A
76				1	--	212-213	M+ = 489 t.a. 5,21' Método A
77				1	--	198-200	M+ = 454 t.a. 4,53' Método A
78				1	--	198-200	M+ = 485 t.a. 3,94' Método A
79				1	HCl	235-236	M+ = 503 t.a. 4,6' Método A
80				1	--	196-198	M+ = 483 t.a. 4,9' Método A
81				1	--	203-207	M+ = 495 t.a. 4,82' Método A
82				1	--	140-142	M+ = 502 t.a. 6,26 Método A
83				1	--	140-142	M+ = 486 t.a. 6,33' Método A

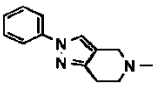
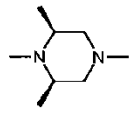
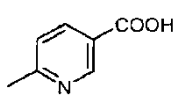
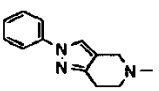
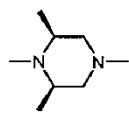
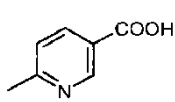
84				1	--	180-183	M+ = 503 t.a. 5,03' Método A
85				1	--	230-231	M+ = 511 t.a. 4,42' Método A
86				1	--	198-199	M+ = 513 t.a. 4,05 Método A
87				1	--	182-183	M+ = 513 t.a. 4,3' Método A
88				1	--	162-164	M+ = 516 t.a. 5,08' Método A
89				1	--	163-164	M+ = 513 t.a. 4,48' Método A
90				1	--	189-190	M+ = 499 t.a. 4,03' Método A
91				1	--	168-171	M+ = 513 t.a. 4,48 Método A
92				1	--	134-135	M+ = 469 t.a. 4,06' Método A
93				1	--	150-151	M+ = 455 t.a. 3,61' Método A
94				1	--	--	M+ = 453 t.a. 3,67' Método A
95				1	--	193	M+ = 449 t.a. 4,62' Método A
96				1	--	175	M+ = 486 t.a. 5,96' Método A

97				1	--	162	M+ = 499 t.a. 5,66' Método A
98				1	--	135-136	M+ = 517 t.a. 4,87' Método A
99				1	--	70-71	M+ = 435 t.a. 4,06 Método A
100				1	HCl	50-51	M+ = 437 t.a. 3,93' Método A
101				1	--	155	M+ = 497 t.a. 6,21' Método A
102				1	--	240-244	M+ = 508 t.a. 4,56 Método A
103				1	--	190-191	M+ = 568 t.a. 5,55' Método A
104				1	--	192-193	M+ = 566 t.a. 5,91' Método A
105				1	--	120-121	M+ = 455 t.a. 3,53' Método A
106				1	--	150-151	M+ = 498 t.a. 3,99' Método A
107				1	--	140-141	M+ = 553 t.a. 4,71' Método A
108				1	--	185-186	M+ = 507 t.a. 4,77' Método A
109				1	--	150-152	M+ = 497 t.a. 3,91' Método A

110				1	--	189-192	M+ = 499 t.a. 3,75' Método A
111				1	--	150-151	M+ = 501 t.a. 4,59' Método A
112				1	--	165-166	M+ = 534 t.a. 5,39' Método A
113				1	--	100-101	M+ = 487 t.a. 3,7' Método A
114				1	--	155-156	M+ = 437 t.a. 4,46' Método A
115				1	--	183-185	M+ = 515 t.a. 4,35' Método A
116				1	--	190-192	M+ = 475 t.a. 2,86' Método A
117				1	--	170-171	M+ = 498 t.a.5' Método A
118				1	--	165-166	M+ = 500 t.a. 4,79' Método A
119				1	--	139-140	M+ = 486 t.a. 5,23' Método A
120				1	--	190-192	M+ = 503 t.a. 4,11' Método A
121				1	--	61-62	M+ = 430 t.a. 3,09' Método A
122				1	--	--	M+ = 503 t.a. 4,68' Método A

123				1	--	148-150	M+ = 515 t.a. 4.08' Método A
124				1	--	145-147	M+ = 517 t.a. 3.77' Método A
125				1	--	--	M+ = 491 t.a. 4.89' Método A
126				1	oxalato	151-153	M+ = 505 t.a. 4.54' Método A
127				1	--	174-175	M+ = 483 t.a. 4.59' Método A
128				1	--	176-177	M+ = 527 t.a. 5.34' Método A
129				1	--	203-204	M+ = 481 t.a. 4.17' Método A
130				1	--	--	M+ = 503 t.a. 4.66' Método A
131				1	--	103-105	M+ = 509 t.a. 4.07' Método A
132				1	--	159-161	M+ = 497 t.a. 4.69' Método A
133				1	--	70-73	M+ = 530 t.a. 4.97' Método A
134				1	--	231-237	M+ = 486 t.a. 4.13' Método A
135				1	--	173-174	M+ = 514 t.a. 4.56' Método A

136				1	--		M+ = 529 t.a. 5.04' Método A
137				1	--	201-202	M+ = 497 t.a. 4.45' Método A
138				1	--	99-100	M+ = 449 t.a. 4.37' Método A
139				1	--	--	M+ = 499 t.a. 4.21' Método A
140				1	--	147-150	M+ = 476 t.a. 4.0' Método B
141				1	--	163-164	M+ = 432 t.a. 4.56' Método B
142				1	--	180-181	M+ = 450 t.a. 3.14' Método A
143				1	--	196-197	M+ = 500 t.a. 6.29' Método B
144				1	--	--	M+ = 490 t.a. 4.22' Método A
145				1	--	207-209	M+ = 431 t.a. 4.69' Método B
146				1	--	--	M+ = 501 t.a. 4.32' Método A
147				1	--	--	M+ = 451 t.a. 4.35' Método A
148				1	--	151-152	M+ = 437 t.a. 4.44' Método A

149				1	--	208-209	M+ = 475 t.a. 3.98' Método A
150				1	2HCl 2H2O	252-253	M+ = 475 t.a. 3.95' Método A

Los compuestos según la invención son objeto de estudios bioquímicos.

Cultivo celular:

La cepa SH-SY-5Y (neuroblastoma humano) se cultiva clásicamente en un medio de cultivo DMEM (del inglés "Dulbecco's Modified Eagle's Medium", Medio Eagle Modificado por Dulbecco) (Gibco BRL, Francia) que contiene SVF (5%) (suero fetal de ternero) (Boehringer Mannheim, Alemania), piruvato de sodio (1 mM) y glutamina (4 mM) en frascos de cultivo recubiertos de colágeno (Becton Dickinson, Francia).

La cepa madre SK-N-BE (neuroblastoma humano) y el clon Bep 75, que expresan de manera estable la forma entera del receptor p75^{NTR} humano (SK-N-BE Bep 75), se cultivan convencionalmente en un medio de cultivo RPMI que contiene SVF (5%), piruvato de sodio (1 mM) y glutamina (4 mM). Para las células SK-N-BE Bep 75, se añade higromicina (200 µl/20ml de medio) como agente de selección.

Estudio de la dimerización del receptor p75^{NTR} independientemente de su ligando

El estudio de la dimerización del receptor p75^{NTR} se realiza sobre una suspensión celular de la cepa SK-N-BE Bep 75. Las células (2,5 · 10⁴ células/pocillo) se disponen en pocillos (placa de 96 pocillos) durante 24 horas, después se preincuban durante 1 hora a 37°C en presencia o no de los compuestos según la invención. Se añade a continuación el sobrenadante, procedente del cultivo de células humanas de origen renal HEK293 que se expresan, después de 48 horas de transfección, y que secretan una forma soluble del receptor p75^{NTR} (parte extracelular del receptor) acoplado a una fosfatasa alcalina, esto hasta la concentración final de 10 nM. La cuantificación de la unión específica del receptor soluble p75^{NTR} al receptor presente en células SK-N-BE Bep 75 se determina por la medida de la actividad enzimática de la fosfatasa alcalina después de incubación de las células durante 1 hora a 37°C en presencia del sobrenadante. Después de la filtración y la transferencia de los filtros en placas de 24 pocillos, la actividad de la fosfatasa alcalina se determina por adición de sustrato quimioluminiscente CDP-Star (listo para usar, Roche). Las concentraciones inhibitorias del 50% (Cl₅₀) de la dimerización del receptor p75^{NTR} de los compuestos según la invención son bajas y varían de 10⁻⁶ a 10⁻¹¹ M.

Por ejemplo, los compuestos nº 9, 11, 19 y 24 mostraron una Cl₅₀ respectivamente de 0,73 nM, 1,9 nM, 14 nM y 1,55 nM.

Medición de la apoptosis

Las células (cepas de neuroblastomas humanos SH-SY-5Y y SK-N-BE Bep 75) se colocan en placas de Petri de 35 mm de diámetro (Biocoat colágeno, (10⁵ células/pocillo) en un medio de cultivo apropiado que contiene 5% de SVF durante 24 horas. El medio de cultivo se elimina a continuación, las células se lavan con PBS (del inglés Dulbecco's Phosphate buffered saline, solución salina fosfatada de Dulbecco), después se añade bien un medio reciente que contiene 5% de SVF o bien un medio que contiene NGF (a una concentración de 10 ng/ml), o bien un péptido beta-amiloide (Aβ1-40) (a la concentración de 10 µM), esto en presencia o no de los compuestos según la invención. Los niveles de apoptosis se miden 48 horas después de los tratamientos en el caso de la cepa SH-SY-5Y y 24 horas después en el caso de la cepa SK-N-BE Bep 75 por cuantificación de las histonas citoplásmicas asociadas a los fragmentos de ADN (detección de la muerte celular por ELISA, Boehringer Mannheim, Alemania). Los niveles de apoptosis se expresan en cantidad de oligonucleosomas/10⁵ células. Cada valor corresponde a la media de 9 puntos experimentales repartidos en 3 experiencias independientes.

Los compuestos de la fórmula (I) presentan una actividad inhibitoria de la apoptosis inducida por el NGF con unas Cl₅₀ que varían de 10⁻⁶ a 10⁻¹¹ M.

Por ejemplo, los compuestos nº 9 y nº 11 han mostrado una Cl₅₀ de 0,72 nM y 4,46 nM respectivamente.

Así la fijación de los compuestos según la invención al receptor p75^{NTR} se traduce por una parte a nivel bioquímico por la inhibición de la dimerización del receptor inducida por las neurotrofinas o independientemente del ligando y, por otra parte, a nivel celular por la inhibición del efecto proapoptótico mediado por el receptor p75^{NTR}.

Así, según uno de los objetos de la presente invención, los compuestos de la fórmula (I) presentan una actividad muy interesante de inhibición de la dimerización del receptor p75^{NTR} independientemente de su ligando.

5 Los compuestos según la invención se pueden utilizar por lo tanto para la preparación de medicamentos, en particular de medicamentos destinados a prevenir o tratar cualquier patología en el que esté implicado el receptor p75^{NTR}, más particularmente las indicadas a continuación.

10 Los compuestos según la invención se pueden utilizar también para prevenir o tratar cualquier patología en el que esté implicado el receptor 75^{NTR}, más particularmente las indicadas a continuación.

Por lo tanto, según otro de sus aspectos, la invención tiene como objeto unos medicamentos que comprenden un compuesto de la fórmula (I) o una sal de adición de este último a un ácido aceptable farmacéuticamente.

15 Así, los compuestos según la invención se pueden utilizar, en el hombre o en animales, en el tratamiento o prevención de diferentes afecciones p75^{NTR} dependientes tales como las enfermedades neurodegenerativas centrales y periféricas como la demencia senil, la epilepsia, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, el corea de Huntington, el síndrome de Down, las enfermedades por priones, la amnesia, la esquizofrenia, la depresión, el trastorno bipolar; la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis múltiple; las afecciones cardiovasculares como los daños cardíacos post-isquémicos, las cardiomiopatías, el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca, la isquemia cardíaca, el infarto cerebral; las neuropatías periféricas (de origen diabético, traumatismo o yatrogénico); los daños del nervio óptico y de la retina (degeneración del pigmento retiniano, glaucoma); isquemia retiniana; degeneración macular; los traumatismos de la médula espinal y los traumatismos craneales; la aterosclerosis; las estenosis; trastornos de la cicatrización; y la alopecia.

25 Los compuestos según la invención se pueden asimismo utilizar en el tratamiento de la pancreatitis y de la fibrosis hepática.

30 Los compuestos según la invención se pueden utilizar también en el tratamiento de cánceres como el de pulmón, tiroides, páncreas, próstata, intestino delgado y colon, de mama, en el tratamiento de los tumores, de las metástasis y de las leucemias.

Los compuestos según la invención se pueden utilizar también en el tratamiento de trastornos respiratorios como la inflamación pulmonar, la alergia y el asma, la bronco-neumopatía crónica obstructiva.

35 Los compuestos según la invención también se pueden utilizar en el tratamiento del dolor cutáneo (de la piel, de los tejidos subcutáneos y órganos asociados), somático, visceral (a nivel del sistema circulatorio, respiratorio, gastrointestinal o genitourinario) y neurológicos.

40 Los compuestos según la invención se pueden utilizar en el tratamiento de los dolores crónicos neuropáticos e inflamatorios y en el tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias como la poliartritis reumatoide.

Los compuestos según la invención se pueden utilizar también en el tratamiento de enfermedades como la espondiloartritis anquilosante, el reumatismo psoriásico, psoriasis en placas.

45 Los compuestos según la invención se pueden utilizar también en el tratamiento de las fracturas óseas, en el tratamiento o prevención de las enfermedades óseas como la osteoporosis.

50 Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, o una sal aceptable farmacéuticamente de tal compuesto, así como al menos un excipiente aceptable farmacéuticamente.

55 Tales excipientes se seleccionan según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por el experto en la materia.

60 En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de la fórmula (I) anterior, o su sal, se puede administrar en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos convencionales, a los animales y humanos para la prevención o tratamiento de los trastornos o enfermedades anteriores.

65 Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y soluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intraauricular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, parenteral tales como la transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración

rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

5 A título de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención en forma de comprimido puede comprender los componentes siguientes:

	Compuesto según la invención	50,0 mg
10	Manitol	223,75 mg
	Croscarmelosa sódica	6,0 mg
	Almidón de maíz	15,0 mg
15	Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
	Estearato de magnesio	3,0 mg

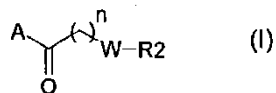
20 La dosis de principio activo administrada al día puede alcanzar de 0,01 a 100 mg/kg, en una o varias tomas, preferiblemente de 0,02 a 50 mg/kg. En general, la dosis diaria del compuesto de la invención será la dosis eficaz más baja del compuesto capaz de producir un efecto terapéutico.

25 Pueden aparecer casos particulares en los que sean apropiadas dosificaciones más altas o más bajas; tales dosis no están fuera del alcance de la invención. De acuerdo con la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente es determinada por el médico de acuerdo al modo de administración, el peso y la respuesta de tal paciente.

30 La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere también a un método de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente, que comprende la administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o de una de sus sales aceptables farmacéuticamente.

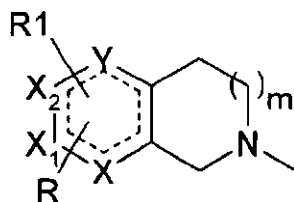
REIVINDICACIONES

1. Compuesto que responde a la fórmula (I):



en la que:

- A representa un grupo:



- n representa 1 ó 2;

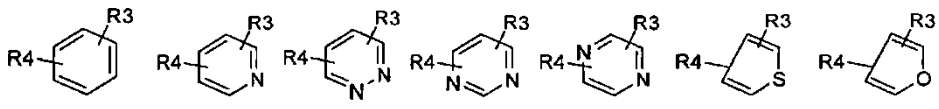
- m representa 0 ó 1;

- Y representa un átomo de carbono, nitrógeno, azufre o de oxígeno o un enlace sencillo o doble;

- X, X₁ y X₂ representan un átomo de carbono, nitrógeno, azufre o de oxígeno, entendiéndose que al menos uno de los X, X₁, X₂ es diferente de un átomo de carbono;

- R y R₁ situados en cualquiera de las posiciones disponibles, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C1-C4), alcoxi (C1-C4), un radical perfluoroalquilo, trifluorometoxi, un ciano, un grupo COOH, COOalquilo, CONR₅R₆ o NHCOR₅;

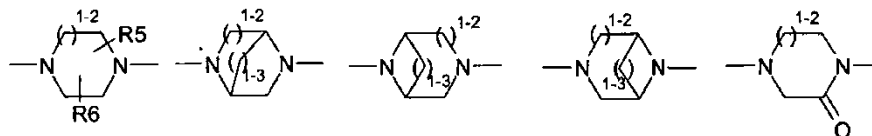
o R₁ representa un grupo seleccionado entre:



siendo inalterada la definición de R;

- R₃ y R₄, situados en cualquiera de las posiciones disponibles, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C1-C4), alcoxi (C1-C4), un radical perfluoroalquilo, trifluorometoxi, un ciano, un grupo COOH, COOalquilo, CONR₅R₆ o NHCOR₅;

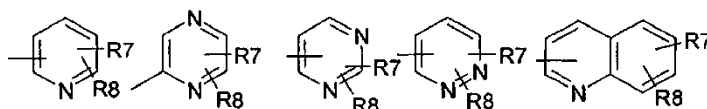
-W- es un heterociclo nitrogenado seleccionado entre:



- 1-2 representa 1 ó 2;

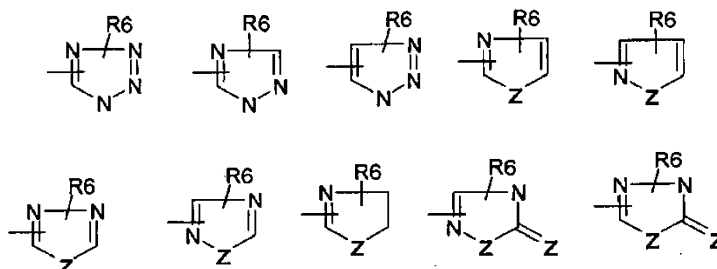
- 1-3 representa 1, 2 ó 3;

- R₂ representa un grupo de fórmula:



- R7 y R8 situados en cualquiera de las posiciones disponibles, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C1-C4), alcoxi (C1-C4), un radical trifluorometilo, trifluorometoxi, un ciano, un grupo COOH, COOalquilo, COOcicloalquilo, alquiloSO, alquiloSO₂; CONH₂, CONR₅R₆ o NHCOR₅;

o uno de los R7 y R8 representa un heterociclo seleccionado entre:



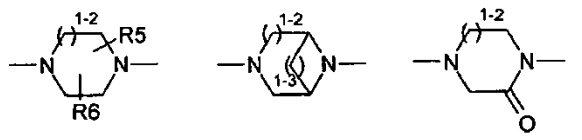
- Z representa un átomo de oxígeno o de azufre;

- R5 y R6 representan un hidrógeno o un grupo alquilo (C1-C6),

en estado de base o de sal de adición a un ácido.

2. Compuesto según la reivindicación 1 tal que:

- W es un grupo de fórmula seleccionado entre:



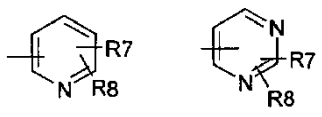
- R5 y R6 representan un hidrógeno o un grupo metilo;

en estado de base o de sal de adición a un ácido.

3. Compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2 tal que n representa 1; en estado de base o de sal de adición a un ácido.

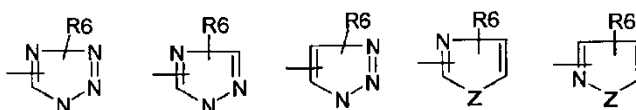
4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, tal que:

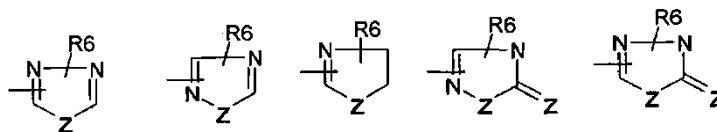
- R2 representa:



- R7 y R8, situados en cualquiera de las posiciones disponibles, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C1-C4), un radical trifluorometilo, un grupo COOH o un grupo COOalquilo

o uno de los R7 y R8 representa un heterociclo seleccionado entre:





en estado de base o de sal de adición a un ácido.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, tal que Y representa un átomo de nitrógeno, o un enlace sencillo o doble; en estado de base o de sal de adición a un ácido.

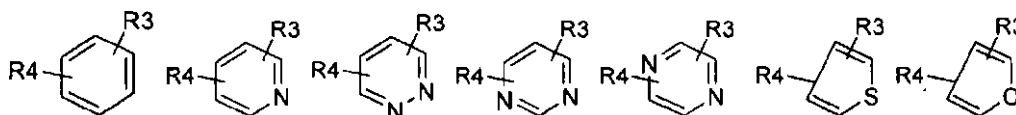
6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, tal que X, X₁ y X₂ representan un átomo de carbono, de nitrógeno o de azufre, entendiéndose que al menos uno de los X, X₁, X₂ es diferente de un átomo de carbono; en estado de base o de sal de adición a un ácido.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, tal que:

- R y R₁, situados en una cualquiera de las posición disponibles, representan independientemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄);

o bien:

R₁ representa un grupo:



y R es un átomo de hidrógeno;

- R₃ y R₄, situados en una cualquiera de las posiciones disponibles, representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi (C₁-C₄), un radical perfluoroalquilo; en estado de base o de sal de adición a un ácido.

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores seleccionado entre:

- Compuesto n° 1: 1-(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il)-2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona;

- Compuesto n° 2: 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etanona;

- Compuesto n° 3: 1-(2-cloro-7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-il)-2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona;

- Compuesto n° 4: 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

- Compuesto n° 5: Éster metílico del ácido 6-{3-[2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il}-nicotínico;

- Compuesto n° 6: Ácido 6-{(3S,5R)-3,5-dimetil-4-[2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etil]-piperazin-1-il}-nicotínico;

- Compuesto n° 7: Ácido 6-{3-[2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il}-nicotínico;

- Compuesto n° 8: Ácido 6-{(3S,5R)-3,5-dimetil-4-[2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etil]-piperazin-1-il}-nicotínico;

- Compuesto n° 9: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etanona;

- Compuesto n° 10: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

- Compuesto nº 11: 4-[2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etil]-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;
- 5 - Compuesto nº 12: 1-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-etanona;
- Compuesto nº 13: 1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-2-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-etanona;
- 10 - Compuesto nº 14: 4-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;
- Compuesto nº 15: 2-[(2S,6R)-4-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etanona;
- 15 - Compuesto nº 16: 2-((2S,6R)-2,6-dimetil-4-pirimidin-5-il-piperazin-1-il)-1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- Compuesto nº 17: 2-[(2S,6R)-4-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- 20 - Compuesto nº 18: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etanona;
- Compuesto nº 19: Éster metílico del ácido 6-{3-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il}-nicotínico;
- 25 - Compuesto nº 20: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-2,4,6,7 tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- 30 - Compuesto nº 21: Ácido 6-[(3S,5R)-3,5-dimetil-4-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-piperazin-1-il]-nicotínico;
- Compuesto nº 22: 2-((2S,6R)-2,6-dimetil-4-pirimidin-5-il-piperazin-1-il)-1-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etanona;
- 35 - Compuesto nº 23: Éster metílico del ácido 6-[(3S,5R)-3,5-dimetil-4-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-piperazin-1-il]-nicotínico;
- 40 - Compuesto nº 24: Ácido 6-{3-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il}-nicotínico;
- Compuesto nº 25: Éster metílico del ácido 6-{2-oxo- 4-[2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etil]-piperazin-1-il}-nicotínico;
- 45 - Compuesto nº 26: 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-(1-fenil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- Compuesto nº 27: 1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-2-(4-piridin-3-il-[1,4]diazepan-1-il)-etanona;
- 50 - Compuesto nº 28: 1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-2-(8-piridin-3-il-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-etanona;
- Compuesto nº 29: 1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-2-[8-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona;
- 55 - Compuesto nº 30: 1-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-2-(4-piridin-3-il-[1,4]diazepan-1-il)-etanona;
- Compuesto nº 31: 1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-2-(8-pirimidin-5-il-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-etanona;
- 60 - Compuesto nº 32: 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-(2-metil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- 65 - Compuesto nº 33: Éster metílico del ácido 6-{3-[2-oxo-2-(2-fenil-4,6-dihidro-pirrol[3,4-d]tiazol-5-il)-etil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il}-nicotínico;

- Compuesto nº 34: 4-{2-[2-(4-metoxi-fenil)-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-oxo-etil}-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;
- 5 - Compuesto nº 35: 4-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-oxo-etil}-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;
- Compuesto nº 36: 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-(2-metil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etanona;
- 10 - Compuesto nº 37: Éster metílico del ácido 6-(3-{2-[2-(4-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-oxo-etil}-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-nicotínico;
- 15 - Compuesto nº 38: Éster metílico del ácido 6-(3-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-oxo-etil}-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-nicotínico;
- Compuesto nº 39: Éster metílico del ácido 6-(3-{2-oxo-2-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etil}-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-nicotínico;
- 20 - Compuesto nº 40: 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;
- Compuesto nº 41: 4-[2-oxo-2-(2-fenil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-etil]-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;
- 25 - Compuesto nº 42: 4-[2-oxo-2-(2-tiofen-3-il-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etil]-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;
- Compuesto nº 43: 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-[2-(4-metoxi-fenil)-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;
- 30 - Compuesto nº 44: Ácido 6-{3-[2-oxo-2-(2-tiofen-3-il-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-nicotínico;
- 35 - Compuesto nº 45: 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-il]-etanona;
- Compuesto nº 46: 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-[1-(4-metoxi-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;
- 40 - Compuesto nº 47: 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-(2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- Compuesto nº 48: Éster metílico del ácido 6-{3-[2-oxo-2-(1-fenil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-nicotínico;
- 45 - Compuesto nº 49: Ácido 6-{3-[2-oxo-2-(1-fenil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-nicotínico;
- 50 - Compuesto nº 50: 1-(1-terc-butil-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona;
- Compuesto nº 51: 1-[1-(4-fluoro-fenil)-1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona;
- 55 - Compuesto nº 52: 6-{(2R,5S)-2,5-dimetil-4-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-piperazin-1-il}-nicotinonitrilo;
- Compuesto nº 53: Ácido 6-{(2R,5S)-2,5-dimetil-4-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-piperazin-1-il}-nicotínico;
- 60 - Compuesto nº 54: 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-(2-fenil-4,7-dihidro-5H-furo[2,3-c]piridin-6-il)-etanona;
- 65 - Compuesto nº 55: 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-(2-fenil-1,4,5,7-tetrahidro-pirrol[2,3-c]piridin-6-il)-etanona;

- Compuesto nº 56: Éster metílico del ácido 6-{8-[2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il}-nicotínico;
- 5 - Compuesto nº 57: Éster metílico del ácido 6-{8-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il}-nicotínico;
- Compuesto nº 58: 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-oxazolo[4,5-c]piridin-5-il)-etanona;
- 10 - Compuesto nº 59: 6-[(2R,5S)-2,5-dimetil-4-[2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etil]-piperazin-1-il]-nicotinonitrilo;
- Compuesto nº 60: 2-[8-[5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridin-2-il]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etanona;
- 15 - Compuesto nº 61: Ácido 6-{8-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il}-nicotínico;
- 20 - Compuesto nº 62: Ácido 6-{8-[2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il}-nicotínico;
- Compuesto nº 63: Ácido 6-[(2R,5S)-2,5-dimetil-4-[2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etil]-piperazin-1-il]-nicotínico;
- 25 - Compuesto nº 64: 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-(2-piridin-4-il-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etanona;
- Compuesto nº 65: 4-{2-oxo-2-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etil}-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;
- 30 - Compuesto nº 66: 4-{2-oxo-2-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etil}-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;
- 35 - Compuesto nº 67: 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-(2-fenil-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-il)-etanona;
- Compuesto nº 68: 3-(6-[3-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-piridin-3-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona;
- 40 - Compuesto nº 69: 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-(2-fenil-3,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-etanona;
- Compuesto nº 70: 3-(6-[3-[2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-piridin-3-il)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona;
- 45 - Compuesto nº 71: 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[4,5-c]piridin-5-il)-etanona;
- 50 - Compuesto nº 72: Ácido 2-[(3S,5R)-3,5-dimetil-4-[2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etil]-piperazin-1-il]-pirimidin-5-carboxílico;
- Compuesto nº 73: 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-(2-piridin-3-il-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etanona;
- 55 - Compuesto nº 74: 1-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-2-[8-[5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-il]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona;
- Compuesto nº 75: Ácido 2-[(3S,5R)-3,5-dimetil-4-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-piperazin-1-il]-pirimidin-5-carboxílico;
- 60 - Compuesto nº 76: 6-(3-[2-[2-(4-fluoro-fenil)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-oxo-etil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-nicotinonitrilo;
- 65 - Compuesto nº 77: 6-[3-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-nicotinonitrilo;

- Compuesto nº 78: 4-[2-oxo-2-(2-fenil-3,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-etil]-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;
- 5 - Compuesto nº 79: Éster etílico del ácido 6-[(3S,5R)-3,5-dimetil-4-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-piperazin-1-il]-nicotínico;
- Compuesto nº 80: 1-[2-(4-fluoro-fenil)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona;
- 10 - Compuesto nº 81: 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-[2-(4-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-etanona;
- Compuesto nº 82: 4-[2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[4,5-c]piridin-5-il)-etil]-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;
- 15 - Compuesto nº 83: 4-[2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-oxazolo[4,5-c]piridin-5-il)-etil]-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;
- Compuesto nº 84: 4-[2-oxo-2-(2-piridin-3-il-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etil]-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;
- 20 - Compuesto nº 85: 2-[8-[5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-piridin-2-il]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- 25 - Compuesto nº 86: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-[5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- Compuesto nº 87: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-[5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- 30 - Compuesto nº 88: 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-[1-(4-trifluorometil-fenil)-1,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;
- Compuesto nº 89: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-[5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- 35 - Compuesto nº 90: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-(5-[1,3,4]oxadiazol-2-il-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- 40 - Compuesto nº 91: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-[5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- Compuesto nº 92: Éster metílico del ácido 6-[(3S,5R)-4-[2-(1-terc-butil-1,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-2-oxo-etil]-3,5-dimetil-piperazin-1-il]-nicotínico;
- 45 - Compuesto nº 93: Ácido 6-[(3S,5R)-4-[2-(1-terc-butil-1,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-2-oxo-etil]-3,5-dimetil-piperazin-1-il]-nicotínico;
- Compuesto nº 94: Ácido 6-[3-[2-(1-terc-butil-1,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-2-oxo-etil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-nicotínico;
- 50 - Compuesto nº 95: 2-[8-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-oxazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etanona;
- 55 - Compuesto nº 96: 4-[2-oxo-2-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-oxazolo[5,4-c]piridin-5-il)-etil]-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;
- Compuesto nº 97: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-4,7-dihidro-5H-furo[2,3-c]piridin-6-il)-etanona;
- 60 - Compuesto nº 98: Éster isopropílico del ácido 6-[(3S,5R)-3,5-dimetil-4-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-piperazin-1-il]-nicotínico;
- Compuesto nº 99: 1-(2-metil-2,4,6,7-tetrahydro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-2-[8-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona;
- 65

- Compuesto nº 100: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1-(2-metil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- 5 - Compuesto nº 101: 1-(2-fenil-4,7-dihidro-5H-furo[2,3-c]piridin-6-il)-2-[8-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona;
- Compuesto nº 102: Ácido 6-(3-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-oxo-etil}-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-nicotínico;
- 10 - Compuesto nº 103: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;
- Compuesto nº 104: 2-[8-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;
- 15 - Compuesto nº 105: Ácido 6-[(3S,5R)-4-[2-(2-terc-butil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-2-oxo-etil]-3,5-dimetil-piperazin-1-il]-nicotínico;
- 20 - Compuesto nº 106: 2-(8-piridin-3-il-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-1-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;
- Compuesto nº 107: 2-[5-(6-trifluorometil-piridazin-3-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-1-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;
- 25 - Compuesto nº 108: 2-(6'-cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-1-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;
- Compuesto nº 109: 1-(2-fenil-3,4,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-2-[8-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona;
- 30 - Compuesto nº 110: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-3,4,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-etanona;
- 35 - Compuesto nº 111: 2-[(3S,5R)-3,5-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-1-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;
- Compuesto nº 112: 2-[(2S,6R)-4-(5-cloro-piridin-2-il)-2,6-dimetil-piperazin-1-il]-1-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;
- 40 - Compuesto nº 113: 2-[4-(7-cloro-quinolin-4-il)-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- Compuesto nº 114: 2-[4-(6-cloro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- 45 - Compuesto nº 115: 1-(2-piridin-4-il-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-2-[8-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona;
- 50 - Compuesto nº 116: Ácido 6-[(3S,5R)-3,5-dimetil-4-[2-oxo-2-(2-fenil-3,4,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-etil]-piperazin-1-il]-nicotínico;
- Compuesto nº 117: 1-(2-piridin-2-il-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-2-[8-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona;
- 55 - Compuesto nº 118: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1-(2-piridin-2-il-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- Compuesto nº 119: 4-[2-oxo-2-(2-piridin-2-il-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;
- 60 - Compuesto nº 120: 4-[2-[2-(4-fluoro-fenil)-3,4,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-5-il]-2-oxo-etil]-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;
- 65 - Compuesto nº 121: 2-(8-piridin-3-il-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-1-(2-piridin-2-il-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

- Compuesto nº 122: 1-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-2-[8-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona;
- 5 - Compuesto nº 123: 1-[2-(4-fluoro-fenil)-3,4,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-5-il]-2-[8-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona;
- Compuesto nº 124: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1-[2-(4-fluoro-fenil)-3,4,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-5-il]-etanona;
- 10 - Compuesto nº 125: 4-[2-oxo-2-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etil]-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;
- Compuesto nº 126: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1-[2-(2,2,2-trifluoro-etil)-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;
- 15 - Compuesto nº 127: 1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-2-[5-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-etanona;
- 20 - Compuesto nº 128: Éster ciclobutílico del ácido 6-{3-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il}-nicotínico;
- Compuesto nº 129: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-quinolin-2-il-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- 25 - Compuesto nº 130: Éster etílico del ácido 6-{(3S,5R)-3,5-dimetil-4-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-piperazin-1-il}-nicotínico;
- Compuesto nº 131: 2-[(2S,6R)-4-(5-metanosulfonil-piridin-2-il)-2,6-dimetil-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- 30 - Compuesto nº 132: 2-[(2S,6R)-4-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-2,6-dimetil-piperazin-1-il]-1-[2-(4-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-etanona;
- 35 - Compuesto nº 133: 1-[2-(4-metoxi-fenil)-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-2-[5-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-etanona;
- Compuesto nº 134: 1-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-2-[4-[5-(2H-pirazol-3-il)-piridin-2-il]-piperazin-1-il]-etanona;
- 40 - Compuesto nº 135: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-(5-tiazol-2-il-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- Compuesto nº 136: 1-(2-fenil-6,7-dihidro-4H-tiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-2-[8-(5-tiazol-2-il-piridin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona;
- 45 - Compuesto nº 137: 2-[8-(5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-piridin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- 50 - Compuesto nº 138: 1-(2-etil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-2-[8-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il]-etanona;
- Compuesto nº 139: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-(5-[1,2,4]oxadiazol-5-il-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- 55 - Compuesto nº 140: Ácido 6-{(3S,5R)-3,5-dimetil-4-[2-oxo-2-(2-piridin-2-il-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-piperazin-1-il}-nicotínico;
- Compuesto nº 141: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-piridin-3-il-piperazin-1-il]-1-(2-piridin-4-il-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;
- 60 - Compuesto nº 142: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-piridin-3-il-piperazin-1-il]-1-[2-(5-fluoro-piridin-2-il)-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;
- 65 - Compuesto nº 143: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-piridin-3-il-piperazin-1-il]-1-[2-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-2,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il]-etanona;

- Compuesto n° 144: Éster metílico del ácido 6-[(3S,5R)-3,5-dimetil-4-[2-oxo-2-(2-piridin-2-il-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-piperazin-1-il]-nicotínico;

5 - Compuesto n° 145: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-piridin-3-il-piperazin-1-il]-1-(2-fenil-3,4,6,7-tetrahidroimidazol-4,5-c]piridin-5-il)-etanona;

- Compuesto n° 146: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1-(2-piridazin-3-il-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

10 - Compuesto n° 147: 2-[(2S,6R)-2,6-dimetil-4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-1-(2-etil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etanona;

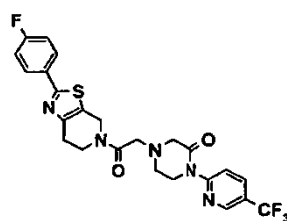
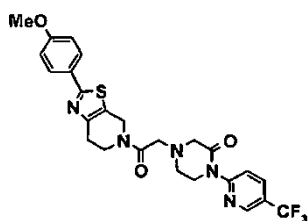
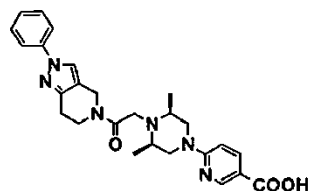
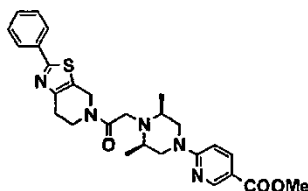
15 - Compuesto n° 148: 4-[2-(2-etil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-2-oxo-etil]-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-2-ona;

- Compuesto n° 149: Ácido 6-[(3S,5R)-3,5-dimetil-4-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-piperazin-1-il]-nicotínico;

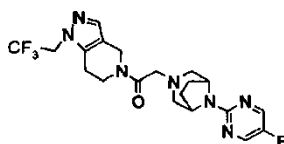
20 - Compuesto n° 150: Ácido 6-[(3S,5R)-3,5-dimetil-4-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-piperazin-1-il]-nicotínico;

en estado de base o de sal de adición a un ácido.

25 9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, seleccionado de entre los compuestos siguientes:



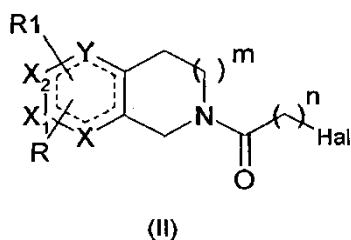
30



10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, seleccionado por ser el ácido 6-[(3S,5R)-3,5-Dimetil-4-[2-oxo-2-(2-fenil-2,4,6,7-tetrahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-etil]-piperazin-1-il]-nicotínico.

35

11. Procedimiento de preparación de un compuesto de la fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado por que se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II):



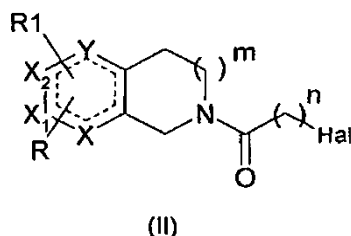
en la que Y, X, X1, X2, R1, R, m y n se definen según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y Hal representa un átomo de halógeno,

y un compuesto de fórmula general (III):



en la que W y R2 se definen según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

12. Un compuesto de fórmula (II):



en el que Y, X, X1, X2, R1, R, m y n se definen según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y Hal representa un átomo de halógeno; en estado de base o de sal de adición a un ácido.

13. Medicamento, caracterizado por que comprende un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal de adición de este compuesto a un ácido aceptable farmacéuticamente.

14. Composición farmacéutica, caracterizada por que comprende un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, como medicamento.

16. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para la preparación de un medicamento destinado a la prevención o al tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas centrales y periféricas, la demencia senil, la epilepsia, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, el corea de Huntington, el síndrome de Down, las enfermedades por priones, la amnesia, la esquizofrenia, la depresión, el trastorno bipolar, la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis múltiple, las afecciones cardiovasculares, los daños cardíacos post-isquémicos, las cardiomiopatías, el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca, la isquemia cardíaca, el infarto cerebral; las neuropatías periféricas, los daños del nervio óptico y de la retina, la degeneración del pigmento retiniano, el glaucoma, la isquemia retiniana, la degeneración macular, los traumatismos de la médula espinal, los traumatismos craneales, la aterosclerosis, la estenosis, los trastornos de la cicatrización, la alopecia, la pancreatitis, la fibrosis hepática, los cánceres, los tumores, la metástasis, las leucemias, los trastornos respiratorios, la inflamación pulmonar, la alergia, el asma, la bronco-neumopatía crónica obstructiva, el dolor cutáneo, somático, visceral y neurológico, los dolores crónicos neuropáticos e inflamatorios, las enfermedades autoinmunitarias, la poliartritis reumatoide, la espondiloartritis anquilosante, el reumatismo psoriásico, la psoriasis en placas, las fracturas óseas, la enfermedades óseas, la osteoporosis.

17. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para la preparación de medicamentos utilizados en el tratamiento y prevención de las enfermedades neurodegenerativas centrales y periféricas, la demencia senil, la epilepsia, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, el corea de Huntington, el síndrome de Down, las enfermedades por priones, la amnesia, la esquizofrenia, la depresión, el trastorno bipolar, la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis múltiple, las afecciones cardiovasculares, los daños cardíacos post-isquémicos, las cardiomiopatías, el infarto de miocardio, la insuficiencia cardíaca, la isquemia cardíaca, el infarto cerebral; las neuropatías periféricas, los daños del nervio óptico y de la retina, la degeneración

- 5 del pigmento retiniano, el glaucoma, la isquemia retiniana, la degeneración macular, los traumatismos de la médula espinal, los traumatismos craneales, la aterosclerosis, la estenosis, los trastornos de la cicatrización, la alopecia, la pancreatitis, la fibrosis hepática, los cánceres, los tumores, la metástasis, las leucemias, los trastornos respiratorios, la inflamación pulmonar, la alergia, el asma, la bronco-neumopatía crónica obstructiva, el dolor cutáneo, somático, visceral y neurológico, los dolores crónicos neuropáticos e inflamatorios, las enfermedades autoinmunitarias, la poliartritis reumatoide, la espondiloartritis anquilosante, el reumatismo psoriásico, la psoriasis en placas, las fracturas óseas, las enfermedades óseas, la osteoporosis.