

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 440**

51 Int. Cl.:

C07D 211/16	(2006.01)	C07D 211/58	(2006.01)
A61K 31/445	(2006.01)	C07D 401/06	(2006.01)
A61K 31/4545	(2006.01)	C07D 401/12	(2006.01)
A61K 31/4709	(2006.01)	C07D 401/14	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01)	C07D 409/12	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01)	C07D 413/12	(2006.01)
A61P 11/06	(2006.01)	C07D 417/12	(2006.01)
A61P 29/00	(2006.01)	C07D 417/14	(2006.01)
A61P 37/08	(2006.01)		
A61P 43/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.09.2011 E 11823544 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2615084**

54 Título: **Compuestos de piperidina inhibidores de prostaglandina D sintasa**

30 Prioridad:

07.09.2010 JP 2010200249

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

15.03.2016

73 Titular/es:

**TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
1-27, Kandanishiki-cho, Chiyoda-ku
Tokyo 101-8444, JP**

72 Inventor/es:

**URADE, YOSHIHIRO;
KITADE, MAKOTO;
YAMANE, KEIKO;
AOKI, SHINICHI y
YAMANAKA, HIROYOSHI**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 563 440 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de piperidina inhibidores de prostaglandina D sintasa

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de piperidina o una sal del mismo, y una composición farmacéutica que contiene el compuesto de piperidina o una sal del mismo como ingrediente activo, y en particular, a un agente para prevenir y/o tratar una enfermedad alérgica, enfermedad inflamatoria, o similares, debido a su acción inhibidora de prostaglandina D sintasa hematopoyética.

Técnica anterior

La prostaglandina D2 (PGD2) es el mediador inflamatorio producido y liberado en su mayor cantidad por mastocitos activados por entrecruzamiento de un alérgeno con la inmunoglobulina E en las células (documento no relacionado con patentes (NPL) 1), y se considera que desempeña un papel importante en causar síntomas alérgicos. PGD2 se detecta a una alta concentración en el fluido de lavado broncoalveolar de un asmático (documento no relacionado con patentes (NPL) 2), y se informó que la broncoconstricción inducida por inhalación de PGD2 se observaba más claramente en pacientes asmáticos que en sujetos sanos (documento no relacionado con patentes (NPL) 3).

Por otro lado, las sintasas que generan PGD2 se mencionan como prostaglandina D sintasas, que se han clasificado en dos tipos distintos: prostaglandina D sintasa hematopoyética y prostaglandina D sintasa tipo lipocalina. PGD2 participa en la aparición y exacerbación de diversas enfermedades, incluyendo alergias, y en los mecanismos reguladores del organismo. Por lo tanto, las preparaciones farmacéuticas que pueden mejorar la producción anormal de PGD2 se consideran muy eficaces para el tratamiento de diversas enfermedades.

Las prostaglandina D sintasas hematopoyéticas humanas (H-PGDS) están distribuidas principalmente por toda la placenta, el pulmón, hígado del feto, ganglios linfáticos, cerebro, corazón, timo, médula ósea, y bazo. Además, a nivel celular, se ha informado que se expresan en células microgliales en el cerebro; megacariocitos; muchos como células presentadoras de antígeno tales como células de Langerhans en la piel, células de Kupffer en el hígado, macrófagos, y células dendríticas; mastocitos; y células Th2.

Además, a partir del hecho de que las H-PGDS se expresan elevadamente en mastocitos o células inflamatorias en la mucosa nasal de pacientes con rinitis alérgica, o en pólipos nasales de pacientes con sinusitis crónica, se cree que PGD2 generada por H-PGDS desempeña un papel importante en la aparición y exacerbación de enfermedades alérgicas, tales como asma, rinosinusitis, dermatitis, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (documento no relacionado con patentes (NPL) 4). Además, se observa la expresión de H-PGDS en la parte necrosada de músculo esquelético, en que la expresión de H-PGDS se detecta generalmente (documento no relacionado con patentes (NPL) 5). Por esta razón, se sugiere que PGD2 generada por H-PGDS participa en enfermedades acompañadas por daño tisular, tal como distrofia muscular, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, colitis inflamatoria, artritis reumatoide, y arteriopatía obstructiva crónica.

Por lo tanto, se espera que un inhibidor de H-PGDS encuentre aplicación como una preparación farmacéutica que sea útil como agente para prevenir y/o tratar enfermedades, tales como enfermedad alérgica y enfermedad inflamatoria en que participa PGD2 generada por H-PGDS o el metabolito, necrosis muscular, y lesión cerebral por traumatismo.

Existen algunos informes sobre un inhibidor de H-PGDS (por ejemplo, documento de patente (PTL) 1 y 2). El documento de patente (PTL) 3 describe un inhibidor de H-PGDS que tiene una estructura similar a la del compuesto de la presente invención. Además, se han estudiado ampliamente compuestos de piperidina como agentes farmacológicos útiles además de inhibidores de H-PGDS.

El documento de patente (PTL) 4 describe, como inhibidor de la señalización de hedgehog, un compuesto de piperazina que tiene una estructura de furilcarbonil piperazina.

El documento de patente (PTL) 5 describe una amplia gama de compuestos de piperazina como compuestos que interactúan con canales de potasio.

Documentos de la técnica anterior

60 Documentos de patente

PTL 1: WO2007/007778
 PTL 2: WO2007/041634
 PTL 3: WO2008/122787
 PTL 4: WO2007/054623

PTL 5: WO99/007672

Documentos no de patente

- 5 NPL 1: J. Immunol., 129, 1627-1631 (1982)
 NPL 2: N. Eng. J. Med., 315, 800-804 (1986)
 NPL 3: N. Eng. J. Med., 311, 209-213 (1984)
 NPL 4: Arch. Otolaryngol Head Neck Surg., 133, 693-700 (2007)
 NPL 5: Acta Neuropathol., 104, 377-384 (2002)

10

Sumario de la invención

Problema técnico

- 15 El objeto principal de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto que tenga un alto efecto inhibidor, a bajas dosis, sobre las prostaglandina D sintasas, y en particular, sobre H-PGDS.

- Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar una medicina con pocos efectos secundarios y alta seguridad, siendo la medicina eficaz, debido a su acción inhibidora de H-PGDS, para prevenir y/o tratar enfermedades mediadas por PGD₂, que se genera por la sintasa, o un metabolito de la misma.

20

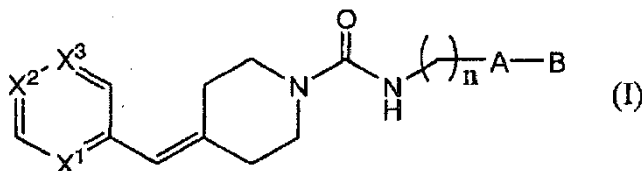
- Los presentes inventores realizaron una investigación exhaustiva sobre compuestos que tienen una acción inhibidora de H-PGDS, y descubrieron que un nuevo compuesto de piperidina representado por la Fórmula (I) tiene una acción inhibidora extremadamente excelente sobre H-PGDS. Los inventores realizaron investigación adicional para conseguir la presente invención.

25

- La presente invención proporciona un compuesto de piperidina, una composición farmacéutica, un inhibidor de prostaglandina D sintasa, y un agente para prevenir y/o tratar una enfermedad en que participa la prostaglandina D₂ o un metabolito de la misma, como se describe a continuación.

30

Punto 1. Un compuesto de piperidina representado por la Fórmula (I)



35 en la que

- X¹, X², y X³ son iguales o diferentes y cada uno representa N o C-R¹;
 n es 0 o 1;
 A es fenileno, un grupo heterocíclico saturado divalente, o un grupo heterocíclico insaturado divalente;
 40 B es hidrógeno, halógeno, alquilo que puede tener un sustituyente, alqueno que puede tener un sustituyente, fenilo que puede tener un sustituyente, aralquilo que puede tener un sustituyente, heteroaralquilo que puede tener un sustituyente, un grupo heterocíclico saturado que puede tener un sustituyente, un grupo heterocíclico insaturado que puede tener un sustituyente, NR²R³, (C=O)R⁴, u O-R⁵;
 R¹ es hidrógeno, halógeno, o alquilo;
 45 R² y R³ son iguales o diferentes y cada uno representa hidrógeno, fenilo, alquilcarbonilo, carbonilo heterocíclico saturado o insaturado, fenilaminocarbonilo, o alcoxicarbonilo;
 R⁴ es alquilo sustituido, cicloalquilo, trifluorometilo, fenilo, un grupo heterocíclico insaturado, heteroaralquilo, un grupo heterocíclico saturado, o NR⁶R⁷;
 R⁵ es fenilo, aralquilo, o un grupo heterocíclico insaturado;
 50 R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y cada uno representa hidrógeno, alquilo, ciclohexilo, fenilo que pueden tener un sustituyente, un grupo heterocíclico insaturado, aralquilo, o heteroaralquilo; o
 R⁶ y R⁷, tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo pirrolidilo o un grupo piperidilo; o
 una sal del mismo.

55

Punto 2. El compuesto de piperidina o una sal del mismo de acuerdo con el punto 1 en el que

- X¹ es nitrógeno, y X² y X³ son iguales o diferentes y cada uno representa CH; o
 X¹ y X³ son iguales o diferentes y cada uno representa C-R¹, y X² es CH; y
 60 R¹ es halógeno.

Punto 3. Una composición farmacéutica que comprende:

5 una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos de acuerdo con el punto 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Punto 4. Un inhibidor de prostaglandina D sintasa que comprende:

10 una cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con el punto 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Punto 5. Un agente para prevenir o tratar una enfermedad en el que participa prostaglandina D2 o un metabolito de la misma, comprendiendo el agente:

15 una cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con el punto 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Punto 6. El agente de acuerdo con el punto 5, donde la enfermedad en que participa prostaglandina D2 o un metabolito de la misma es una enfermedad alérgica o una enfermedad inflamatoria.

20 Punto 7. Un compuesto para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad en que participa prostaglandina D2 o un metabolito de la misma, que comprende administrar, a un mamífero, el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con el punto 1 o 2 en una cantidad eficaz para prevenir o tratar la enfermedad.

25 Punto 8. Uso del compuesto o una sal del mismo de acuerdo con el punto 1 o 2 para producir un agente para prevenir o tratar una enfermedad en que participa prostaglandina D2 o un metabolito de la misma.

Punto 9. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con el punto 1 o 2 para su uso en un método para prevenir o tratar una enfermedad en que participa prostaglandina D2 o un metabolito de la misma.

30 Efectos ventajosos de la invención

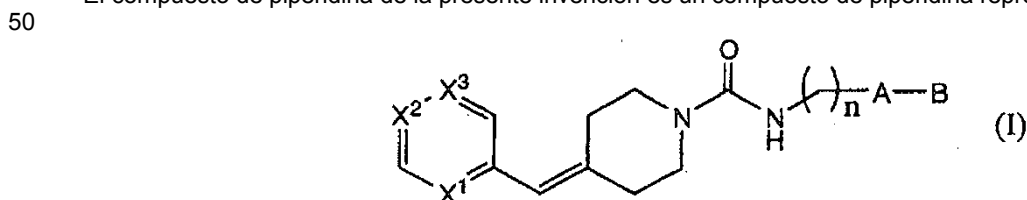
La presente invención proporciona un nuevo compuesto de piperidina representado por la anterior Fórmula (I) o una sal del mismo, que es útil como inhibidor de prostaglandina D sintasa, y en particular como inhibidor de H-PGDS.

35 El compuesto de piperidina o una sal del mismo de acuerdo con la presente invención mostró excelente actividad inhibidora de H-PGDS in vitro. Además, el compuesto de piperidina o una sal del mismo de acuerdo con la presente invención mostró acción inhibidora de la producción de PGD2 en un líquido de lavado de la cavidad nasal obtenido de cobayas con rinitis inducida por antígeno, y se descubrió que tenía una excelente acción de mejora de la congestión nasal.

40 Por tanto, en base a su excelente actividad inhibidora de H-PGDS, el compuesto de piperidina o una sal del mismo de acuerdo con la presente invención es útil como agente para prevenir y/o tratar una enfermedad en que participa PGD2 o un metabolito de la misma, tal como una enfermedad alérgica y una enfermedad inflamatoria, y se espera que tenga otros efectos medicinales útiles.

45 Descripción de realizaciones

El compuesto de piperidina de la presente invención es un compuesto de piperidina representado por la Fórmula (I)



en la que

55 X^1 , X^2 , y X^3 son iguales o diferentes y cada uno representa N o $C-R^1$;
 n es 0 o 1;
 A es fenileno, un grupo heterocíclico saturado divalente, o un grupo heterocíclico insaturado divalente;
 B es hidrógeno, halógeno, alquilo que puede tener un sustituyente, alquenilo que puede tener un sustituyente,
 fenilo que puede tener un sustituyente, aralquilo que puede tener un sustituyente, heteroaralquilo que puede
 60 tener un sustituyente, un grupo heterocíclico saturado que puede tener un sustituyente, un grupo heterocíclico insaturado que puede tener un sustituyente, NR^2R^3 , $(C=O)R^4$, u $O-R^5$;

R¹ es hidrógeno, halógeno, o alquilo;

R² y R³ son iguales o diferentes y cada uno representa hidrógeno, fenilo, alquilcarbonilo, carbonilo (heterocíclico saturado o insaturado), fenilaminocarbonilo, o alcoxicarbonilo;

5 R⁴ es alquilo sustituido, cicloalquilo, trifluorometilo, fenilo, un grupo heterocíclico insaturado, heteroalquilo, un grupo heterocíclico saturado, o NR⁶R⁷;

R⁵ es fenilo, aralquilo, o un grupo heterocíclico insaturado;

R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y cada uno representa hidrógeno, alquilo, ciclohexilo, fenilo que puede tener un sustituyente, un grupo heterocíclico insaturado, aralquilo, o heteroalquilo; o

10 R⁶ y R⁷, tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo pirrolidilo o un grupo piperidilo; o una sal del mismo.

El compuesto de piperidina de la presente invención representado por la Fórmula (I) es un nuevo compuesto que no se describe en los documentos de la técnica anterior mencionados anteriormente.

15 Ejemplos de "un sustituyente" en la presente memoria descriptiva incluyen halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, aralquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halogenoalcoxi, cicloalcoxi, cicloalquil-alcoxi, aralquilo, alquiltio, cicloalquil-alquiltio, amino, mono- o di-alquilamino, cicloalquil-alquilamino, acilo, aciloxi, oxo, carboxi, alcoxicarbonilo, aralquilo, carbamoilo, grupos heterocíclicos saturados o 20 insaturados, hidrocarburo aromático, grupo heterocíclico saturado, y similares. Cuando dicho sustituyente está presente, la cantidad del mismo es típicamente 1 a 3.

En el sustituto, entre los ejemplos de halógeno se incluyen cloro, bromo, flúor, y yodo.

25 En el sustituto, alquilo o halogenoalquilo es preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado o un grupo en que de uno a todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo están sustituidos con el halógeno descrito anteriormente. Ejemplos del mismo incluyen grupos alquilo tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, y hexilo, y grupos halogenoalquilo tales como trifluorometilo.

30 En el sustituto, cicloalquilo es preferiblemente un grupo cicloalquilo C₃₋₇, y ejemplos del mismo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo.

En el sustituto, cicloalquil-alquilo es preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con cicloalquilo C₃₋₇, y ejemplos del mismo incluyen ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, y ciclohexilmetilo.

35 En el sustituto, aralquilo es preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado sustituido con un grupo hidrocarburo aromático C₆₋₁₄, y ejemplos del mismo incluyen bencilo, feniletilo, fenilpropilo, naftilmetilo, y naftiletilo.

40 En el sustituto, alqueno es preferiblemente un grupo alqueno C₂₋₆ que contiene un doble enlace carbono-carbono, y ejemplos del mismo incluyen vinilo, alilo, metilvinilo, propeno, buteno, penteno, y hexeno.

En el sustituto, alquino es preferiblemente un grupo alquino C₂₋₆ que contiene un triple enlace carbono-carbono, y ejemplos del mismo incluyen etino y propargilo.

45 En el sustituto, alcoxi o halogenoalcoxi es preferiblemente un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado o dicho grupo alcoxi que está sustituido con halógeno descrito anteriormente, y ejemplos del mismo incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, 1-metilpropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, 2-metilbutoxi, neopentiloxi, pentan-2-iloxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1,1-difluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, perfluoroetoxi, 3-fluoro-2-(fluorometil)-propoxi, 1,3-difluoropropan-2-iloxi, y 2,2,3,3,3-pentafluoro-1-propoxi.

En el sustituto, cicloalcoxi es preferiblemente un grupo cicloalcoxi C₃₋₇, y ejemplos del mismo incluyen ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, y cicloheptiloxi.

55 En el sustituto, cicloalquil-alcoxi es preferiblemente un grupo alcoxi C₁₋₆ sustituido con cicloalquilo C₃₋₇, y ejemplos del mismo incluyen ciclopropilmetoxi, ciclopropiletoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, y ciclohexilmetoxi.

En el sustituto, alquiltio es preferiblemente un grupo alquiltio C₁₋₆ lineal o ramificado, y ejemplos del mismo incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, pentiltio, y hexiltio.

60 En el sustituto, cicloalquil-alquiltio es preferiblemente un grupo alquiltio C₁₋₆ sustituido con cicloalquilo C₃₋₇, y ejemplos del mismo incluyen ciclopropilmetiltio, ciclopropiletiltio, ciclobutilmetiltio, ciclopentilmetiltio, y ciclohexilmetiltio.

65 En el sustituto, aralquilo es preferiblemente un grupo oxi que tiene el grupo aralquilo mencionado anteriormente, y ejemplos del mismo incluyen benciloxi, feniletiloxi, fenilpropiloxi, naftilmetiloxi, y naftiletiloxi.

- En el sustituto, mono o dialquilamino es, por ejemplo, un grupo amino que está mono o disustituido con un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado. Ejemplos del mismo incluyen metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, y metiletilamino.
- 5 En el sustituto, cicloalquil-alkilamino es, por ejemplo, un grupo alkilamino sustituido con el grupo cicloalquilo mencionado anteriormente. Ejemplos del mismo incluyen ciclopropilmetilamino, ciclobutilmetilamino, y ciclopentilmetilamino.
- 10 En el sustituto, acilo es, por ejemplo, un grupo acilo C₁₋₆ lineal o ramificado o benzoílo. Ejemplos del mismo incluyen formilo, acetilo, propionilo, n-butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, y pivaloílo.
- En el sustituto, ejemplos de aciloxi incluyen grupos aciloxi C₁₋₆ lineales o ramificados, tales como formiloxi, acetoxi, propioniloxi, n-butiriloxi, isobutiriloxi, valeriloxi, isovaleriloxi, y pivaloiloxi, y benzoiloxi.
- 15 En el sustituto, alcoxicarbonilo es, por ejemplo, un grupo carbonilo sustituido con el grupo alcoxi mencionado anteriormente. Ejemplos del mismo incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, 1-metilpropoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, 2-metilbutoxicarbonilo, neopentiloxicarbonilo, y pentan-2-iloxicarbonilo.
- 20 En el sustituto, aralquiloxicarbonilo es preferiblemente un grupo carbonilo sustituido con el grupo aralquilo mencionado anteriormente, y ejemplos del mismo incluyen benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo, fenilpropiloxicarbonilo, naftilmetiloxicarbonilo, y naftiletiloxicarbonilo.
- 25 En el sustituto, ejemplos de carbamoílo incluyen -CONH₂, (mono o dialquil)carbamoílo, (mono o diaril)carbamoílo, (N-alkil-N-aril)carbamoílo, pirrolidinocarbamoílo, piperidinocarbamoílo, piperazinocarbamoílo, y morfolinocarbamoílo. (Ejemplos de alquilo y arilo incluyen los mencionados anteriormente.)
- En el sustituto, grupos heterocíclicos saturados o insaturados son preferiblemente grupos heterocíclicos saturados o insaturados monocíclicos o bicíclicos que pueden tener oxígeno, nitrógeno, o azufre, preferiblemente en una cantidad de 1 a 4 átomos. Ejemplos de los mismos incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hexametenimino, morfolino, tiomorfolino, homopiperazinilo, tetrahidrofuranoílo, tetrahidropiranilo, imidazolilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirazilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, y quinoxalilo.
- 30 En el sustituto, hidrocarburo aromático es preferiblemente un grupo hidrocarburo aromático C₆₋₁₄, y ejemplos del mismo incluyen fenilo y naftilo.
- 40 En el sustituto, el grupo heterocicloxi saturado es, por ejemplo, un grupo heterocicloxi saturado monocíclico que tiene oxígeno, nitrógeno, o azufre en una cantidad de uno o dos átomos. Ejemplos del mismo incluyen pirrolidiniloxi, piperidiniloxi, piperaziniloxi, hexameteniminiloxi, morfoliniloxi, tiomorfoliniloxi, homopiperaziniloxi, tetrahidrofuraniloxi, y tetrahidropiraniloxi.
- 45 En la Fórmula (I), el "grupo heterocíclico saturado divalente" representado por A es, por ejemplo, pirrolidinileno, piperidin-1,4-ileno (piperidinileno), piperazinileno, hexameteniminileno, morfolinileno, tiomorfolinileno, homopiperazinileno, tetrahidrofuranileno, o tetrahidropiranileno. Es preferible piperidin-1,4-ileno.
- En la Fórmula (I), el "grupo heterocíclico saturado" representado por B y R⁴ es, por ejemplo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, hexametenimino, morfolino, tiomorfolino, homopiperazinilo, tetrahidrofuranoílo, o tetrahidropiranilo. Es preferible piperidinilo.
- 50 En la Fórmula (I), el "grupo heterocíclico insaturado divalente" representado por A es, por ejemplo, imidazolileno, tienileno, furileno, pirrolileno, oxazolileno, isoxazolileno, tiazolileno, isotiazolileno, pirazolileno, triazolileno, tetrazolileno, pirazileno, pirimidileno, piridazinileno, indolileno, isoindolileno, indazolileno, metilendioxifenileno, etilendioxifenileno, benzofuranileno, dihidrobenzofuranileno, bencimidazolileno, benzoxazolileno, benzotiazolileno, purinileno, quinolileno, isoquinolileno, quinazolinileno, o quinoxalileno.
- 55 En la Fórmula (I), el "grupo heterocíclico insaturado" representado por B, R⁴, R⁵, R⁶, y R⁷ es, por ejemplo, imidazolilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirazilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, o quinoxalilo.
- 60 En la Fórmula (I), halógeno representado por B y R¹ es, por ejemplo, cloro, bromo, flúor, o yodo.
- 65

En la Fórmula (I), alquilo representado por B, R¹, R⁴, R⁶, y R⁷ es, por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado. Ejemplos del mismo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, y hexilo.

5 En la Fórmula (I), alqueno representado por B es preferiblemente un grupo alqueno C₂₋₆ que contiene un doble enlace carbono-carbono, y ejemplos del mismo incluyen vinilo, alilo, metilvinilo, propenilo, butenilo, pentenilo, y hexenilo.

10 En la Fórmula (I), cicloalquilo representado por R⁴ es, por ejemplo, un grupo cicloalquilo C₃₋₇. Ejemplos del mismo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo.

15 En la Fórmula (I), el grupo carbonilo (heterocíclico saturado o insaturado) representado por R² y R³ es preferiblemente un grupo heterocíclico saturado o insaturado monocíclico o bicíclico que tiene oxígeno, nitrógeno, o azufre, preferiblemente en una cantidad de 1 a 4 átomos. Ejemplos del mismo incluyen pirrolidinacarbonilo, piperidinacarbonilo, piperazinacarbonilo, morfolinacarbonilo, tiomorfolinacarbonilo, homopiperazinacarbonilo, tetrahidrofurancarbonilo, tetrahidropiranocarbonilo, imidazolcarbonilo, tiofenocarbonilo, furanocarbonilo, pirrolcarbonilo, oxazolcarbonilo, isoxazolcarbonilo, tiazolcarbonilo, isotiazolcarbonilo, pirazolcarbonilo, triazolcarbonilo, tetrazolcarbonilo, piridinacarbonilo, pirazinacarbonilo, pirimidinacarbonilo, piridazinacarbonilo, indolcarbonilo, isoindolcarbonilo, indazolcarbonilo, metilendioxibencenocarbonilo, etilendioxibencenocarbonilo, benzofuranocarbonilo, dihidrobenzofuranocarbonilo, bencimidazolcarbonilo, benzoxazolcarbonilo, benzotiazolcarbonilo, purinacarbonilo, quinolinacarbonilo, isoquinolinacarbonilo, quinazolinacarbonilo, y quinoxalinacarbonilo.

20 En la Fórmula (I), aralquilo representado por B, R⁵, R⁶, y R⁷ es preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado que está sustituido con un grupo hidrocarburo aromático C₆₋₁₄, y ejemplos del mismo incluyen bencilo, feniletilo, fenilpropilo, naftilmetilo, y naftiletilo.

25 En la Fórmula (I), heteroaralquilo representado por B, R⁴, R⁶, y R⁷ es preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado que está sustituido con un grupo heteroaromático, y ejemplos del mismo incluyen piridilmetilo, piridiletilo, imidazolilmetilo, tienilmetilo, furilmetilo, pirrolilmetilo, oxazolilmetilo, isoxazolilmetilo, tiazolilmetilo, isotiazolilmetilo, pirazolilmetilo, triazolilmetilo, tetrazolilmetilo, pirazilmetilo, pirimidinilmetilo, piridazinilmetilo, indolilmetilo, isoindolilmetilo, indazolilmetilo, metilendioxifenilmetilo, etilendioxifenilmetilo, benzofuranilmetilo, dihidrobenzofuranilmetilo, bencimidazolilmetilo, benzoxazolilmetilo, benzotiazolilmetilo, purinilmetilo, quinolilmetilo, isoquinolilmetilo, quinazolinilmetilo, y quinoxalilmetilo.

30 En la Fórmula (I), alquilcarbonilo representado por R² y R³ es, por ejemplo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, n-butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, sec-butilcarbonilo, terc-butilcarbonilo, pentilcarbonilo, o hexilcarbonilo.

35 En la Fórmula (I), alcoxicarbonilo representado por R² y R³ es, por ejemplo, un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₆ lineal o ramificado, y ejemplos del mismo incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, y hexiloxicarbonilo.

40 Ejemplos de "sustituyentes" en el "alquilo que puede tener un sustituyente", "alquilo sustituido", "alqueno que puede tener un sustituyente", "fenilo que puede tener un sustituyente", "aralquilo que puede tener un sustituyente", "heteroaralquilo que puede tener un sustituyente", "grupo heterocíclico saturado que puede tener un sustituyente", y "grupo heterocíclico insaturado que puede tener un sustituyente" incluyen los sustituyentes mencionados anteriormente.

50 Los grupos preferibles en la Fórmula (I) son los siguientes:

55 A: fenileno, un grupo heterocíclico saturado divalente (piperidin-1,4-ileno), o un grupo heterocíclico insaturado divalente (piridileno, pirimidileno, tiazolileno, tiadiazolileno, benzotiazolileno, o quinolileno);

60 B: hidrógeno, halógeno, alquilo que puede tener un sustituyente (halógenos, grupos heterocíclicos saturados), alqueno que puede tener un sustituyente, fenilo que puede tener un sustituyente, aralquilo que puede tener un sustituyente (halógeno, ciano, o alcoxi), heteroaralquilo que puede tener un sustituyente, un grupo heterocíclico saturado que puede tener un sustituyente, un grupo heterocíclico insaturado (tiazolilo, piridilo, piridazinilo, imidazolilo, u oxazolilo) que puede tener un sustituyente (halógenos, amino, grupos heterocíclicos insaturados (sustituidos), fenilo sustituido), NR²R³, (C=O)R⁴, u O-R⁵;

R¹: hidrógeno, halógeno, o alquilo;

65 R² y R³: estos grupos pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa hidrógeno, fenilo, alquilcarbonilo, carbonilo (heterocíclico saturado o insaturado), fenilaminocarbonilo, o alcoxicarbonilo;

R⁴: alquilo sustituido, cicloalquilo, trifluorometilo, fenilo, un grupo heterocíclico insaturado, heteroaralquilo, un grupo heterocíclico saturado (morfolino, pirrolidilo, piperidilo), o NR⁶R⁷;

5 R⁵: fenilo, aralquilo (bencilo), o un grupo heterocíclico insaturado (pirimidilo);

R⁶ y R⁷: estos grupos pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa hidrógeno, alquilo (metilo, etilo), ciclohexilo, fenilo que puede tener un sustituyente, un grupo heterocíclico insaturado, aralquilo, o heteroaralquilo (piridiletilo); o

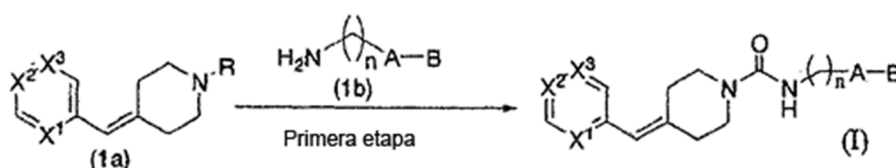
10

R⁶ y R⁷, tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman pirrolidilo o piperidilo.

El compuesto de piperidina de la presente invención puede producirse de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 1.

15

Esquema de reacción 1



20 En el anterior Esquema de reacción 1, X¹, X², X³, A, B, y n son iguales que anteriormente, y R representa un grupo protector de un grupo amino o un átomo de hidrógeno.

El método de la presente invención comprende una primera etapa en que un compuesto de amina obtenido desprotegiendo el grupo protector de un grupo amino del compuesto de piperidina representado por la Fórmula (1a), o una sal del mismo se condensa con un compuesto de amina representado por la Fórmula (1b) o una especie activa del mismo por un método habitual para formar un compuesto representado por la Fórmula (I).

25

<Primera etapa>

30 En la primera etapa, el grupo protector R del grupo amino en un compuesto de piperidina representado por la Fórmula (1a) se desprotege mediante un método conocido, y el compuesto de amina resultante o una sal del mismo se condensa con un compuesto de amina representado por la Fórmula (1b) o una especie activa del mismo por un método habitual para formar un compuesto representado por la Fórmula (I).

35 La desprotección puede realizarse en condiciones ácidas cuando el grupo protector R es formilo, terc-butoxicarbonilo, o similares, y la desprotección puede realizarse mediante un método de reducción catalítica, o similares cuando el grupo protector R es bencilo, benciloxicarbonilo, o similares.

40 En la condensación, es preferible usar una especie activa que tenga un grupo saliente que se prepara haciendo reaccionar un compuesto de amina representado por la Fórmula (1b) con un agente de condensación, tal como trifosgeno, 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), cloroformiato de fenilo, cloroformiato de 4-nitrofenilo, o cloroformiato de etilo, en un disolvente inerte a la reacción, tal como diclorometano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, acetato de etilo, o N,N-dimetilacetamida, de entre -20 a 150 °C, y preferiblemente de entre 0 a 100 °C, en presencia o ausencia de una base orgánica, tal como trietilamina o piridina.

45

La especie activa de Fórmula (1b) puede tener un grupo saliente. La especie activa puede usarse para reacción después de aislamiento, o puede prepararse en un sistema de reacción y usarse sin aislamiento. Ejemplos del grupo saliente incluyen cloro, imidazolilo, fenoxi, 4-nitrofenoxi, y etoxi.

50 Ejemplos de las sales del compuesto de amina representado por la Fórmula (1a) incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, y ácido sulfúrico, o sales de adición de ácido con ácidos orgánicos, tales como ácido carbónico y ácido metanosulfónico.

55 Cuando se usan de 0,5 a 10 moles, y preferiblemente de 0,8 a 2 moles, del compuesto de amina representado por la Fórmula (1a) o una sal del mismo respecto a 1 mol del compuesto de amina representado por la Fórmula (1b) o se usa una especie activa del mismo y un agente de condensación como se ha mencionado anteriormente, la cantidad del agente de condensación es de 0,5 a 20 moles, y preferiblemente de 0,8 a 3 moles, respecto a 1 mol del compuesto de amina representado por la Fórmula (1b) o una sal del mismo.

60 Aunque depende de la especie activa o agente de condensación usado, la reacción se realiza típicamente en un disolvente que es inerte a la reacción de entre -20 a 150 °C, y preferiblemente de entre 0 a 100 °C. Ejemplos del

disolvente incluyen hidrocarburos halogenados tales como diclorometano y cloroformo; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno; éteres tales como tetrahidrofurano; ésteres tales como acetato de etilo; alcoholes tales como metanol y etanol; agua; acetonitrilo; N,N-dimetilformamida; N,N-dimetilacetamida; dimetilsulfóxido; y piridina.

5 La reacción puede avanzar sin problemas su se realiza en presencia de aproximadamente 0,5 a 20 moles, y preferiblemente de 0,8 a 5 moles, de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, N,N-dietilanilina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, o piridina, respecto a 1 mol del compuesto de amina representado por la Fórmula (1b) o una especie activa del mismo.

10 El compuesto (I) de la presente invención puede obtenerse realizando la primera etapa. El compuesto de piperidina representado por la Fórmula (1a) o una sal del mismo, y el compuesto de amina representado por la Fórmula (1b) o una sal del mismo son conocidos en la técnica, o pueden fabricarse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

15 Si hay uno o más carbonos asimétricos presentes en el compuesto (I), que es útil como ingrediente activo de la medicina de la presente invención, puede haber isómeros ópticos debidos a átomos de carbono asimétricos (enantiómeros y diastereómeros) y otros isómeros presentes. La presente invención abarca isómeros que se han aislado y mezclas de los mismos.

20 El compuesto (I), que es útil como ingrediente activo de la medicina de la presente invención, abarca profármacos farmacéuticamente aceptables. Los profármacos farmacéuticamente aceptables son compuestos que tienen grupos funcionales que pueden convertirse, en condiciones químicas, tales como solvólisis, o en condiciones fisiológicas, en grupos amino, hidroxilo, carboxilo, carbonilo, o grupos funcionales similares del compuesto (I), que es un ingrediente activo de la medicina de la presente invención. Los grupos funcionales representativos de profármacos incluyen los grupos descritos en "Iyakuhi no Kaihatsu (Development of Pharmaceuticals)", Vol. 7, pág. 163-198, Hirokawa Publishing (1990).

25 El compuesto (I), que es útil como ingrediente activo de la medicina de la presente invención, puede formar una sal de adición de ácido o una sal con una base. Dichas sales se incluyen en la presente invención en la medida en que sean farmacéuticamente aceptables. Ejemplos específicos de las mismas incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, o ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido pícrico, ácido metanosulfónico, ácido paratoluenosulfónico, ácido glutámico, y similares; sales con bases inorgánicas, tales como sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio, y similares, bases orgánicas, tales como metilamina, etilamina, meglumina, etanolamina, y similares, o aminoácidos básicos, tales como lisina, arginina, ornitina, y similares; y sales de amonio.

30 La presente invención abarca adicionalmente los hidratos, solvatos, y polimorfos cristalinos, del compuesto (I), que es útil como ingrediente activo de la medicina de la presente invención, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

35 Cuando una composición farmacéutica contiene el compuesto de piperidina o una sal del mismo de acuerdo con la presente invención, puede añadirse un vehículo farmacéutico, si se requiere, formando de ese modo una forma adecuada de dosificación de acuerdo con propósitos de prevención y tratamiento. Ejemplos de la forma de dosificación incluyen preparaciones orales, inyecciones, supositorios, pomadas, parches, y similares. Son preferibles preparaciones orales. Dichas formas de dosificación pueden prepararse por métodos convencionalmente conocidos para los expertos en la materia.

40 Como vehículo farmacéutico, pueden mezclarse diversos materiales de vehículo convencionales orgánicos o inorgánicos usados como materiales de preparación, como un excipiente, aglutinante, disgregante, lubricante, o colorante en preparaciones sólidas, o como un disolvente, agente solubilizante, agente de suspensión, agente de isotonicidad, tampón, o agente calmante en preparaciones líquidas. Además, también puede usarse un aditivo de preparación farmacéutica, tal como un antiséptico, anti-oxidante, colorante, edulcorante, o estabilizante, si se requiere.

45 Pueden prepararse preparaciones sólidas orales del siguiente modo. Se añade un excipiente, opcionalmente junto con un aglutinante, disgregante, lubricante, colorante, agente edulcorante/aromatizante, o similares, al compuesto de la presente invención para producir comprimidos, comprimidos recubiertos, gránulos, polvos, cápsulas, o similares, usando un método habitual.

50 Ejemplos de excipientes incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, glucosa, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa microcristalina, y ácido silícico.

65 Ejemplos de aglutinantes incluyen agua, etanol, 1-propanol, 2-propanol, jarabe simple, glucosa líquida, α -almidón líquido, gelatina líquida, D-manitol, carboximetil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil almidón, metil celulosa,

etil celulosa, goma laca, fosfato de calcio, y polivinilpirrolidona.

Ejemplos de disgregantes incluyen almidón seco, alginato sódico, polvo de agar, hidrogenocarbonato sódico, carbonato de calcio, lauril sulfato sódico, monoglicérido de ácido esteárico, y lactosa.

5 Ejemplos de lubricantes incluyen talco purificado, estearato sódico, estearato de magnesio, bórax, y polietilenglicol.

Ejemplos de colorantes incluyen óxido de titanio y óxido de hierro.

10 Ejemplos de agentes edulcorantes/aromatizantes incluyen sacarosa, cáscara de naranja silvestre, ácido cítrico, y ácido tartárico.

Pueden producirse preparaciones líquidas orales del siguiente modo. Se añade un agente edulcorante, tampón, estabilizante, agente aromatizante, o similares, al compuesto de la presente invención para producir una medicina líquida para uso interno, un jarabe, un elixir, o similares usando un método habitual. En este caso, son útiles agentes edulcorantes/aromatizantes como se ha descrito anteriormente. Ejemplos de tampones incluyen citrato sódico, y ejemplos de estabilizantes incluyen tragacanto, goma arábica, y gelatina. Si fuera necesario, puede proporcionarse un recubrimiento entérico o un recubrimiento para aumentar la persistencia de los efectos mediante métodos conocidos para preparaciones orales. Ejemplos de agentes de recubrimiento incluyen hidroxipropilmetil celulosa, etil celulosa, hidroximetil celulosa, hidroxipropil celulosa, polioxietilenglicol, y Tween 80 (una marca registrada).

15 Pueden prepararse inyecciones del siguiente modo. Se añade un ajustador del pH, tampón, estabilizante, agente de isotonicidad, anestésico tópico, o similares, al compuesto de la presente invención para producir una inyección subcutánea, una inyección intramuscular, o una inyección intravenosa usando un método habitual. Ejemplos de ajustadores del pH y tampones útiles en este caso incluyen citrato sódico, acetato sódico, y fosfato sódico. Ejemplos de estabilizantes incluyen piro-sulfito sódico, EDTA, ácido tioglicólico, y ácido tioláctico. Ejemplos de anestésicos tópicos incluyen clorhidrato de procaína y clorhidrato de lidocaína. Ejemplos de agentes de isotonicidad incluyen cloruro sódico, glucosa, D-manitol, y glicerina.

25 Pueden prepararse supositorios del siguiente modo. Se añade un vehículo farmacéutico conocido en la técnica, tal como polietilenglicol, lanolina, manteca de cacao, o triglicérido de ácido graso, al compuesto de la presente invención, opcionalmente junto con un tensioactivo tal como Tween 80 (una marca registrada), o similares, seguido de producción usando un método habitual.

30 Pueden prepararse pomadas del siguiente modo. Se añade una base habitual, estabilizante, agente humectante, conservante, o similares, según se requiera, al compuesto de la presente invención, y se mezclan y formulan usando un método habitual. Ejemplos de bases incluyen parafina líquida, vaselina blanca, cera de abejas blanca, octildodecil alcohol, y parafina. Ejemplos de conservantes incluyen parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de etilo, y parahidroxibenzoato de propilo.

35 Pueden prepararse parches recubriendo un soporte general con la pomada anterior, crema, gel, pasta, o similares, usando un método habitual. Ejemplos de soportes incluyen telas tejidas o no tejidas fabricadas de algodón, fibras largas, y fibras químicas; y películas y láminas de espuma de cloruro de vinilo blando, polietileno, y poliuretano.

40 La cantidad del compuesto de la presente invención que estará contenida en dicha forma monodosis varía dependiendo de la afección del paciente o de la forma de dosificación. La cantidad deseable en una forma monodosis es típicamente de aproximadamente 0,05 a 1.000 mg en el caso de una preparación oral, de aproximadamente 0,01 a 500 mg en el caso de una inyección, y de aproximadamente 1 a 1.000 mg en el caso de un supositorio.

45 La dosis diaria de una medicina en dicha forma de dosificación depende de la afección, peso corporal, edad, género, o similares, del paciente. Por ejemplo, la dosis diaria para un adulto (peso corporal: 50 kg) puede ser generalmente de aproximadamente 0,05 a 5.000 mg, y preferiblemente de 0,1 a 1.000 mg, y se administra preferiblemente en una o en de dos a tres dosis divididas por día. Como la administración de una medicina que contiene el compuesto de la presente invención proporciona efectos inhibidores de H-PGDS en mamíferos (por ejemplo, seres humanos, monos, ratones, ratas, conejos, perros, gatos, vacas, caballos, cerdos, y ovejas), y especialmente en seres humanos, el compuesto de la presente invención es útil para tratar, prevenir, o mejorar enfermedades causadas por PGD2 generada por una sintasa o un metabolito de la misma. Ejemplos de enfermedades que pueden tratarse, prevenirse o mejorarse con una medicina que contiene el compuesto de la presente invención incluyen enfermedades alérgicas tales como asma bronquial, polinosis, rinitis alérgica, sinusitis, otitis media, conjuntivitis alérgica, catarro primaveral, dermatitis atópica, dermatitis por contacto, y alergias a alimentos.

50 Una medicina que contenga el compuesto de la presente invención también es útil para tratar, prevenir, o mejorar las siguientes enfermedades y trastornos: enfermedades inflamatorias tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonía intersticial, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía eosinofílica, artritis reumatoide, osteoartritis, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad inflamatoria del intestino, trastornos de la

piel (psoriasis, eccema, eritema, prurito, acné, y similares), miositis, distrofia muscular, reestenosis post-PTCA, arteriopatía obstructiva crónica, lesión por reperfusión, y rechazo de injertos; trastornos de secreción de moco, trastornos reproductores, trastornos de coagulación de la sangre, trastornos del sueño, dolor, problemas de visión, obesidad, y enfermedades inmunes y autoinmunes.

Además, se espera que una medicina que contiene el compuesto de la presente invención prevenga la exacerbación de la enfermedad de Alzheimer o el daño cerebral, y/o mejore el pronóstico del daño cerebral. Además, como puede inhibir la transformación neoplásica de las células y el crecimiento de tumores metastásicos, también es útil para terapia contra el cáncer.

Además, es útil para el tratamiento y/o prevención de trastornos proliferativos debidos a PGD2 o sus metabolitos, tales como proliferación de fibroblastos, retinopatía diabética, y angiogénesis tumoral. Además, como puede suprimir la contracción del músculo liso inducida por PGD2, también puede usarse en el tratamiento y/o prevención de infertilidad, dismenorrea, parto prematuro, y trastornos relacionados con eosinófilos.

Ejemplos

La presente invención se describe con detalle a continuación con referencia a los Ejemplos y Ejemplos de ensayo. Sin embargo, el alcance de la invención no se limita a estos Ejemplos.

En las siguientes descripciones, se midieron los espectros de RMN de ^1H usando TMS (tetrametilsilano) como patrón interno, y los desplazamientos químicos se indican por δ (ppm). Los patrones de absorción, constantes de acoplamiento (J), y números de protones para desplazamientos químicos se indican en paréntesis.

Se usan los siguientes símbolos para patrones de absorción: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, dd = doblete doble, ddd = doble doblete doble, m = multiplete, a = ancho, y s a = singlete ancho.

Además, se usan los siguientes símbolos para fórmulas estructurales de compuestos: Me = metilo, Et = etilo, THF = tetrahidrofurano, y DMF = dimetilformamida.

Ejemplo 1 (1)

Cloruro de 2-(piridilmetil)trifenilfosfonio

Se disolvió clorhidrato de 2-(clorometil)piridina (25,0 g, 151 mmol) en agua (20 ml), y se añadieron hidrogenocarbonato sódico (a partir de ahora en este documento mencionado como NaHCO_3) (19,0 g, 225 mmol) al mismo a 0 °C, seguido de agitación durante 1 hora. Después de extracción con cloroformo, el extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación a presión reducida se disolvió en tolueno (150 ml), y se añadió trifenilfosfina (40 g, 151 mmol) al mismo, seguido de agitación durante 40 horas calentando al mismo tiempo a reflujo. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con tolueno, dando de ese modo cloruro de 2-(piridilmetil)trifenilfosfonio (52,0 g, 88 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 5,81 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 7,08 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,54-7,63 (m, 7H), 7,69-7,74 (m, 3H), 7,83-7,88 (m, 6H), 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H)

Ejemplo 1 (2)

Diclorhidrato de 2-(piperidin-4-ilidenometil)piridina

Se disolvió el compuesto (294 g, 753 mmol) obtenido en el Ejemplo 1 (1) en THF (1.000 ml), y se añadió terc-butóxido de potasio (a partir de ahora en este documento mencionado como $^t\text{BuOK}$) (84,5 g, 753 mmol) al mismo, seguido de agitación durante 2 horas calentando al mismo tiempo a reflujo. A temperatura ambiente, se añadió 4-Boc-piperidona (100 g, 502 mmol) a la mezcla resultante, seguido de agitación durante 1,5 horas. El residuo obtenido por evaporación a presión reducida se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación a presión reducida se suspendió en una mezcla de acetato de etilo:hexano (1:5), y el material insoluble se retiró por filtración, seguido por evaporación a presión reducida, dando de ese modo 4-(piridin-2-ilmetil)piridina-1-carboxilato de terc-butilo en bruto.

Se disolvió el 4-(piridin-2-ilmetil)piridina-1-carboxilato de terc-butilo en bruto obtenido en cloruro de hidrógeno en solución de metanol (5 a 10 %, 1.000 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 88 horas. El residuo obtenido por evaporación a presión reducida se lavó con acetato de etilo, una mezcla de metanol:acetato de etilo (1:60) y una mezcla de etanol:acetato de etilo (1:5), y después se filtró, dando de ese modo el compuesto del título (82,6 g, 67 % para 2 etapas) en forma de un sólido pardo pálido.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 2,66 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,15 (m, 4H), 6,63 (s, 1H), 7,74 (dd,

J = 5,6, 7,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 9,48 (s a, 2H)

Ejemplo 1

5 N-(6-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-4-(piridin-2-ilmetilen)-piperidina-1-carboxamida

Se disolvió cloroformiato de fenilo (3,49 g, 22,3 mmol) en acetonitrilo (20 ml), y se añadió 2-amino-6-bromobenzotiazol (5,06 g, 22,1 mmol) disuelto en dimetilacetamida (20 ml) al mismo, seguido de agitación a 50 °C durante 17 horas. Se añadieron el compuesto (5,51 g, 22,3 mmol) obtenido en el Ejemplo 1 (2) y trietilamina (a partir de ahora en este documento mencionado como Et₃N) (12,8 ml, 91,9 mmol) a la mezcla resultante, seguido de agitación a 70 °C durante 5 horas. Se añadió agua (120 ml) a la mezcla resultante, y el precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol, dando de ese modo el compuesto del título (5,84 g, 62 %) en forma de un sólido pardo.

15 RMN de ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 2,52 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 6,42 (s, 1H), 7,09-7,16 (m, 2H), 7,46-7,53 (m, 2H), 7,64 (ddd, J = 1,6, 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,59 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H)

Ejemplo 2

20 N-(6-(4-morfolin-1-il-carbonilfenil)-benzo[d]tiazol-2-il)-4-(piridin-2-ilmetilen)-piperidina-1-carboxamida

Se disolvieron el compuesto (127 mg, 296 μmol) obtenido en el Ejemplo 1 y éster de pinacol del ácido 4-(morfolina-4-carbonil)fenilborónico (141 mg, 444 μmol) en una mezcla de tolueno (3 ml) y etanol (3 ml) y, en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron carbonato sódico (75,2 mg, 710 μmol) disuelto en agua (3 ml) y tetraquitrifenilfosfina paladio (68,4 mg, 59,2 μmol) a la mezcla resultante, seguido de agitación a 80 °C durante 16 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla resultante para detener la reacción. Después de extracción con acetato de etilo, el extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se retiró el desecante por filtración, y el residuo obtenido por evaporación a presión reducida se purificó usando cromatografía a presión media en columna ultrarrápida (gel de sílice NH; acetato de etilo:cloroformo = 1:1), dando de ese modo el compuesto del título (11,2 mg, 7 %) en forma de un sólido amorfo.

35 RMN de ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 2,55 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,20-3,82 (m, 10H), 4,42-5,20 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 7,42-7,62 (m, 8H), 7,90 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 4,8 Hz, 1H)

Ejemplo 3

N-(6-(piridin-3-il)-benzo[d]tiazol-2-il)-4-(piridin-2-ilmetilen)-piperidina-1-carboxamida

40 Se disolvieron el compuesto (50 mg, 116 μmol) obtenido en el Ejemplo 1 y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (119 mg, 580 μmol) en dimetoxietano (3 ml), en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron una solución acuosa de carbonato sódico 2 N (350 μl, 700 μmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (26,8 mg, 23,2 μmol) a los mismos, seguido de agitación durante 16 horas calentando al mismo tiempo a reflujo. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla resultante para detener la reacción, y después de extracción con acetato de etilo, el extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se retiró el desecante por filtración, y el residuo obtenido por evaporación a presión reducida se purificó usando cromatografía a presión media en columna ultrarrápida (gel de sílice; metanol:cloroformo = 1:25), dando de ese modo el compuesto del título (26,3 mg, 53 %) en forma de un sólido amorfo.

50 RMN de ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 2,46 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 6,38 (s, 1H), 7,08 (dd, J = 5,8, 6,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 4,8, 8,0 Hz, 1H), 7,55-7,67 (m, 3H), 7,91 (ddd, J = 2,0, 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,54 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 2,0, 4,8 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H)

55 Ejemplo 4

N-(6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-benzo[d]tiazol-2-il)-4-(piridin-2-ilmetilen)-piperidina-1-carboxamida

60 Se disolvieron el compuesto (300 mg, 699 μmol) obtenido en el Ejemplo 1 y 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)isoxazol (458 mg, 2,10 mmol) en una mezcla de dimetoxietano (10 ml) y agua (1 ml), en una atmósfera de nitrógeno, se añadieron terc-butóxido de sodio (470 mg, 4,9 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (323 mg, 280 μmol) a los mismos, seguido de agitación durante 16 horas calentando al mismo tiempo a reflujo. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla resultante para detener la reacción, y después de extracción con acetato de etilo, el extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se retiró el desecante por filtración, y el residuo obtenido por evaporación a presión reducida se purificó usando cromatografía a presión media en columna ultrarrápida (gel de sílice;

metanol:cloroformo = 1:100), dando de ese modo el compuesto del título (275 mg, 88 %) en forma de un sólido amorfo.

5 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) 2,24 (s, 3H), 2,36-2,43 (m, 5H), 3,00 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 6,39 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 5,6, 7,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 7,6 Hz, 1H), 7,62-7,79 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,55 (d, J = 4,4 Hz, 1H)

Ejemplo 5

10 N-(6-(piridin-4-il)-benzo[d]tiazol-2-il)-4-(piridin-2-ilmetileno)-piperidina-1-carboxamida

15 Se disolvieron el compuesto (200 mg, 466 μmol) obtenido en el Ejemplo 1 y ácido piridina-4-borónico (115 mg, 932 μmol) en una mezcla de dimetoxietano (4 ml) y DMF (2 ml), y se añadieron una solución acuosa de carbonato sódico 2 N (700 μl , 1,40 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (80 mg, 70 μmol) a los mismos. La mezcla resultante se sometió a reacción a 120 °C durante 20 minutos en un reactor microondas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla resultante para detener la reacción, y el precipitado se recogió por filtración. El residuo se purificó usando cromatografía a presión media en columna ultrarrápida (gel de sílice; metanol:cloroformo = 1:30), dando de ese modo el compuesto del título (34 mg, 17 %) en forma de un sólido amorfo.

20 RMN de ^1H (CDCl $_3$): δ (ppm) 2,50 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,67 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 6,42 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 5,2, 7,6 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,60-7,73 (m, 5H), 8,04 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 4,0 Hz, 1H)

Ejemplo 6

25 N-(6-(pirimidin-5-il)-benzo[d]tiazol-2-il)-4-(piridin-2-ilmetileno)-piperidina-1-carboxamida

30 Se disolvieron el compuesto (400 mg, 932 μmol) obtenido en el Ejemplo 1 y ácido pirimidina-5-borónico (289 mg, 2,33 mmol) en DMF (10 ml), y se añadieron una solución acuosa de carbonato sódico 2 N (1,62 ml, 3,26 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (107 mg, 93,2 μmol) a los mismos. La mezcla resultante se sometió a reacción a 120 °C durante 40 minutos en un reactor microondas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla resultante para detener la reacción, y después de extracción con acetato de etilo, el extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se retiró el desecante por filtración, y el residuo obtenido por evaporación a presión reducida se purificó usando cromatografía a presión media en columna ultrarrápida (gel de sílice; metanol:cloroformo = 1:40), dando de ese modo el compuesto del título (160 mg, 40 %) en forma de un sólido pardo pálido.

40 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) 2,41 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,69 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,72-7,81 (m, 3H), 8,39 (s, 1H), 8,56 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 9,16-9,18 (m, 3H)

Ejemplo 7

45 N-(6-(2-metoxipiridin-5-il)-benzo[d]tiazol-2-il)-4-(piridin-2-ilmetileno)-piperidina-1-carboxamida

50 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6 y usando ácido 2-metoxi-5-piridinaborónico (370 mg, 2,33 mmol) en lugar de ácido pirimidina-5-borónico, se obtuvo el compuesto del título (65 mg, 16 %) en forma de un sólido pardo pálido.

50 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) 2,41 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,61 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 6,40 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,62-7,77 (m, 3H), 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,56 (d, J = 4,8 Hz, 1H)

Ejemplo 8

55 N-(6-(tiofen-2-il)-benzo[d]tiazol-2-il)-4-(piridin-2-ilmetileno)-piperidina-1-carboxamida

60 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6 y usando ácido tiofeno-2-borónico (298 mg, 2,33 mmol) en lugar de ácido pirimidina-5-borónico, se obtuvo el compuesto del título (70 mg, 18 %) en forma de un sólido pardo pálido.

60 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) 2,40 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,61 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,49-7,53 (m, 2H), 7,61-7,76 (m, 3H), 8,20 (s, 1H), 8,55 (d, J = 4,8 Hz, 1H)

Ejemplo 9

65 N-(6-(2-metoxipiridin-3-il)-benzo[d]tiazol-2-il)-4-(piridin-2-ilmetileno)-piperidina-1-carboxamida

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 6 y usando ácido 2-metoxipiridina-3-borónico (356 mg, 2,33 mmol) en lugar de ácido pirimidina-5-borónico, se obtuvo el compuesto del título (150 mg, 38 %) en forma de un sólido pardo pálido.

5 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) 2,40 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,63 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 6,40 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 5,2, 7,2 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,53-7,79 (m, 4H), 8,02 (s, 1H), 8,56 (d, J = 4,8 Hz, 1H)

Ejemplo 10 (1)

10

N-(6-nitrobenzo[d]tiazol-2-il)-4-(piridin-2-ilmetilen)-piperidina-1-carboxamida

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 1 y usando 2-amino-6-nitrobenzotiazol (5,27 g, 27,0 mmol) en lugar de 2-amino-6-bromobenzotiazol, se obtuvo el compuesto del título (3,85 g, 36 %) en forma de un sólido amarillo.

15

RMN de ^1H (CDCl $_3$): δ (ppm) 2,55 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,73 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 6,43 (s, 1H), 7,11-7,16 (m, 2H), 7,65 (ddd, J = 1,5, 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 2,2, 9,0 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H)

20

Ejemplo 10

N-(6-aminobenzo[d]tiazol-2-il)-4-(piridin-2-ilmetilen)-piperidina-1-carboxamida

25

Se disolvió el compuesto (650 mg, 1,64 mmol) obtenido en el Ejemplo 10 (1) en una mezcla de etanol (8 ml) y agua (2 ml), y se añadieron ácido clorhídrico 6 N (0,82 ml, 4,92 mmol) y polvo de hierro (366 mg, 6,56 mmol) al mismo, seguido de agitación a 70 °C en ultrasonificación durante 3 horas. Después de dejar enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, el material insoluble se retiró por filtración, y el residuo obtenido por evaporación a presión reducida se neutralizó con una solución acuosa de carbonato sódico. Después de extracción con acetato de etilo, el extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se retiró el desecante por filtración, y el residuo obtenido por evaporación a presión reducida se purificó usando cromatografía a presión media en columna ultrarrápida (gel de sílice; metanol:cloroformo = 1:75), dando de ese modo el compuesto del título (578 mg, 96 %) en forma de un sólido amorfo.

30

35

RMN de ^1H (CDCl $_3$): δ (ppm) 2,49 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,61 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,6-3,7 (s a, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,11 (t, J = 4,0, 8,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 4,0 Hz, 1H)

Ejemplo 11

40

N-(2-(4-(piridin-2-ilmetilen)piperidina-1-carboxamido)benzo[d]tiazol-6-il)morfolina-4-carboxamida

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 1, usando el compuesto (245 mg, 670 μmol) obtenido en el Ejemplo 10 en lugar de 2-amino-6-bromobenzotiazol y usando morfolina (58,9 mg, 677 μmol) en lugar de 2-(piperidin-4-ilidenometil)piridina, se obtuvo el compuesto del título (132 mg, 41 %) en forma de un sólido blanco.

45

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) 2,38 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 3,41-3,46 (m, 4H), 3,59-3,67 (m, 10H), 6,38 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 4,0, 8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34-7,43 (m, 2H), 7,73 (ddd, J = 2,0, 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,55 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H)

50

Ejemplo 12

N-(6-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)acetamida)benzo[d]tiazol-2-il)-4-(piridin-2-ilmetilen)-piperidina-1-carboxamida

55

Se disolvió el compuesto (250 mg, 684 μmol) obtenido en el Ejemplo 10 en una mezcla de cloroformo (3 ml) y THF (1,5 ml), y se añadió Et $_3\text{N}$ (114 μl , 821 μmol) al mismo. Se añadió cloruro de cloroacetilo (114 μl , 821 μmol) disuelto en cloroformo (2 ml) a la mezcla enfriando al mismo tiempo con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla resultante para detener la reacción, y después de extracción con acetato de etilo, el extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación a presión reducida se disolvió en DMF (7 ml), y se añadieron carbonato potásico (189 mg, 1,37 mmol) y 1,2,3-triazol (57 mg, 821 μmol) al mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla resultante para detener la reacción, y después de extracción con acetato de etilo, el extracto se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se retiró el desecante por filtración, y el residuo obtenido por evaporación a presión reducida se purificó usando cromatografía a presión media en columna ultrarrápida (gel de sílice; metanol:cloroformo = 1:15), dando de ese modo el compuesto del título (25 mg, 8 %) en forma de un sólido

65

amorfo.

RMN de ^1H (CD_3OD): δ (ppm) 2,55 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 3,72 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 3,81 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 7,46-7,62 (m, 4H), 7,78 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,07 (m, 2H), 8,61 (d, J = 4,0 Hz, 1H)

Ejemplo 13 (1)

Ácido 2-(4-(piridin-2-ilmetileno)piperidina-1-carboxamido)tiazol-5-carboxílico

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 y usando 2-aminotiazol-5-carboxilato de metilo (1,00 g, 6,32 mmol) en lugar de 2-amino-6-bromobenzotiazol, se obtuvo 2-(4-(piridin-2-ilmetileno)piperidina-1-carboxamido)tiazol-5-carboxilato de metilo (1,18 g, 52 %) en forma de un sólido blanco. El sólido blanco obtenido se disolvió en metanol (20 ml), y se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N (10 ml, 10 mmol) al mismo, seguido de agitación a 55 °C durante 15 horas. Se añadió ácido clorhídrico 1 N (10 ml) a la mezcla resultante para neutralizar la mezcla, y después de extracción con metanol:cloroformo (1:5), el extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se retiró el desecante por filtración, y la evaporación del disolvente a presión reducida dio el compuesto del título (558 mg, 83 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 2,35 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,64 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 6,37 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 4,0 Hz, 1H)

Ejemplo 13

N-(5-(morfolin-1-il-carbonil)tiazol-2-il)-4-(piridin-2-ilmetileno)piperidina-1-carboxamida

Se disolvió el compuesto (197 mg, 564 μmol) obtenido en el Ejemplo 13 (1) en DMF (3 ml), y se añadieron 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (a partir de ahora en este documento mencionado como HOBt) (95 mg, 620 μmol) y clorhidrato de N-etil-N-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (a partir de ahora en este documento mencionado como WSC) (119 mg, 620 μmol) al mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió morfolina (74 mg, 846 μmol) a la mezcla resultante, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua (9 ml) a la mezcla resultante, y el precipitado se recogió por filtración, y se lavó con éter dietílico, dando de ese modo el compuesto del título (140 mg, 60 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 2,37 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,55-3,65 (m, 12H), 6,38 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,71-7,76 (m, 2H), 8,54 (d, J = 4,0 Hz, 1H)

Ejemplo 14

N-(4-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)fenil)-2-(4-(piridin-2-ilmetileno)piperidina-1-carboxamido)tiazol-5-carboxamida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13 y usando 4-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)anilina (124 mg, 657 μmol) obtenida, por ejemplo, de acuerdo con el procedimiento descrito en la publicación de patente japonesa no examinada n.º 2007-51121 en lugar de morfolina, se obtuvo el compuesto del título (170 mg, 76 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 2,39 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,62 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 6,39 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,56 (d, J = 4,0 Hz, 1H)

Ejemplo 15

N-(4-(4-(morfolin-1-il-carbonil)piperidin-1-il)fenil)-2-(4-(piridin-2-ilmetileno)piperidina-1-carboxamido)tiazol-5-carboxamida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13 y usando (1-(4-aminofenil)piperidin-4-il)(morfolino)metanona (59,9 mg, 207 μmol) obtenida, por ejemplo, de acuerdo con el procedimiento descrito en la publicación de patente japonesa no examinada n.º 2007-51121 en lugar de morfolina, se obtuvo el compuesto del título (55 mg, 60 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 1,61-1,70 (m, 4H), 2,38 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,66-2,78 (m, 3H), 2,98 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,39-3,67 (m, 14H), 6,38 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,74 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 9,88 (s, 1H)

Ejemplo 16

N-(4-(piperidin-1-il)fenil)-2-(4-(piridin-2-ilmetil)en)piperidina-1-carboxamido)tiazol-5-carboxamida

- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13 y usando 4-piperidinoanilina (153 mg, 870 μ mol) en lugar de morfolina, se obtuvo el compuesto del título (65 mg, 22 %) en forma de un sólido blanco.

10 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) 1,51-1,61 (m, 6H), 2,38 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,58-3,64 (m, 4H), 6,32 (s, 1H), 6,96 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,19 (dd, J = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,74 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,55 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 9,89 (s, 1H)

Ejemplo 17

N-(5-(piperidin-1-il-carbonil)tiazol-2-il)-4-(piridin-2-ilmetil)en)piperidina-1-carboxamida

- 15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13 y usando piperidina (74 mg, 870 μ mol) en lugar de morfolina, se obtuvo el compuesto del título (38 mg, 16 %) en forma de un sólido blanco.

20 RMN de ^1H (CDCl $_3$): δ (ppm) 1,62-1,70 (m, 6H), 2,51 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,65-3,69 (m, 6H), 6,42 (s, 1H), 7,11 (dd, J = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 4,8 Hz, 1H)

Ejemplo 18 (1)

- 25 4-(2-(4-(piridin-2-ilmetil)en)piperidina-1-carboxamido)tiazol-5-carboxamido)benzoato de etilo

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13 y usando 4-aminobenzoato de etilo (864 mg, 5,23 mmol) en lugar de morfolina, se obtuvo el producto en bruto, y el producto en bruto se purificó usando cromatografía a presión media en columna ultrarrápida (gel de sílice; metanol:cloroformo = 1:35), dando de ese modo el compuesto del título (420 mg, 25 %) en forma de un sólido blanco.

35 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,39 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,29 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 6,39 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 4,8, 7,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,55 (d, J = 4,0 Hz, 1H)

Ejemplo 18

40 Ácido 4-(2-(4-(piridin-2-ilmetil)en)piperidina-1-carboxamido)tiazol-5-carboxamido)benzoico

45 Se disolvió el compuesto (410 mg, 834 μ mol) obtenido en el Ejemplo 18 (1) en etanol (10 ml), y se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N (2,9 ml, 5,8 mmol) al mismo, seguido de agitación a 60 °C durante 3 horas. Después de evaporación a presión reducida, se añadió agua (15 ml) a la mezcla resultante, y después se añadió ácido clorhídrico 1 N (6 ml) para neutralizar la mezcla. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol, dando de ese modo el compuesto del título (345 mg, 89 %) en forma de un sólido blanco.

50 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) 2,43 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,61 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,67 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 6,4, 7,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,00 (dd, J = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,64 (d, J = 4,4 Hz, 1H)

Ejemplo 19

N-(4-(morfolin-1-il-carbonil)fenil)-2-(4-(piridin-2-ilmetil)en)piperidina-1-carboxamido)tiazol-5-carboxamida

- 55 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13 y usando el compuesto (200 mg, 431 μ mol) obtenido en el Ejemplo 18 en lugar del compuesto obtenido en el Ejemplo 13 (1), se obtuvo el compuesto del título (136 mg, 59 %) en forma de un sólido blanco.

60 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) 2,39 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,39-3,66 (m, 12H), 6,39 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 4,8, 7,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,74 (dd, J = 7,6, 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,55 (d, J = 4,8 Hz, 1H)

Ejemplo 20 (1)

- 65 4-(2-aminotiazol-5-il)benzoato de metilo

Se disolvió cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (12,5 g, 36,5 mmol) en THF (80 ml), y se añadieron ^tBuOK (4,10 g, 36,5 mmol) y 4-formilbenzoato de metilo (3,0 g, 18,3 mmol) disuelto en THF (20 ml) al mismo enfriando al mismo tiempo con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua a la mezcla resultante, y después de extracción con acetato de etilo, el residuo se purificó usando cromatografía a presión media en columna ultrarrápida (gel de sílice; acetato de etilo:hexano = 1:8), dando de ese modo una mezcla de (E)- y (Z)-4-(2-metoxivinil)benzoato de metilo (2,98 g) en forma de un aceite. La mezcla obtenida se disolvió en una mezcla de dioxano (60 ml) y agua (60 ml), y se añadió N-bromosuccinimida (3,04 g, 17,1 mmol) a la misma a -10 °C, seguido de agitación durante 5 minutos, y agitación adicional a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió tiourea (1,18 g, 15,5 mmol) a la mezcla, seguido de agitación a 80 °C durante 1,5 horas. Se añadió solución acuosa de amoníaco (6 ml) a la mezcla resultante para detener la reacción, y después de agitación durante 1 hora, el precipitado se recogió por filtración, dando de ese modo el compuesto del título (2,80 g, 65 % para 2 etapas) en forma de un sólido blanco.

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 3,83 (s, 3H), 7,38 (s, 2H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 2H)

Ejemplo 20 (2)

4-(2-(4-(piridin-2-ilmetileno)piperidina-1-carboxamido)tiazol-5-il)benzoato de metilo

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 y usando el compuesto (1,00 g, 4,27 mmol) obtenido en el Ejemplo 20 (1) en lugar de 2-amino-6-bromobenzotiazol, se obtuvo el compuesto del título (1,75 g, 94 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 2,38 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 6,39 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 4,8, 8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,71-7,76 (m, 3H), 7,95-7,97 (m, 3H), 8,55 (d, J = 4,8 Hz, 1H)

Ejemplo 20

Ácido 4-(2-(4-(piridin-2-ilmetileno)piperidina-1-carboxamido)tiazol-5-il)benzoico

Se disolvió el compuesto (1,33 g, 3,06 mmol) obtenido en el Ejemplo 20 (2) en THF (20 ml), y se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N (9,2 ml, 18,4 mmol) al mismo, seguido de agitación a 50 °C durante 16 horas. Después de evaporación a presión reducida, se añadió agua (20 ml) a la mezcla resultante, y se añadió ácido clorhídrico 2 N (9,4 ml) para neutralizar la mezcla. El precipitado se recogió por filtración, y se lavó con etanol, dando de ese modo el compuesto del título (1,21 g, 95 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 2,39 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 6,39 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 4,8, 8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,74 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 7,92-7,94 (m, 3H), 8,55 (d, J = 4,8 Hz, 1H)

Ejemplo 21

N-(5-(4-(ciclopropilcarboxamido)fenil)tiazol-2-il)-4-(piridin-2-ilmetileno)piperidina-1-carboxamida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13, usando el compuesto (120 mg, 285 μmol) obtenido en el Ejemplo 20 en lugar de ácido 2-(4-(piridin-2-ilmetileno)piperidina-1-carboxamido)tiazol-5-carboxílico y usando ciclopropilamina (30 μl, 428 μmol) en lugar de morfolina, se obtuvo un producto en bruto, y el producto en bruto se purificó usando cromatografía a presión media en columna ultrarrápida (gel de sílice; metanol:cloroformo = 1:40), dando de ese modo el compuesto del título (82 mg, 63 %) en forma de un sólido pardo.

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 0,58 (dt, J = 4,0, 7,6 Hz, 2H), 0,70 (dt, J = 4,0, 7,6 Hz, 2H), 2,39 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,84 (m, 1H), 2,98 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 6,39 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 4,8, 7,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,74 (dd, J = 7,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,55 (d, J = 4,8 Hz, 1H)

Ejemplo 22

4-(piridin-2-ilmetileno)-N-(5-(4-(tiazol-2-ilcarbamoyl)fenil)tiazol-2-il)piperidina-1-carboxamida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21 y usando 2-aminotiazol (43 mg, 428 μmol) en lugar de ciclopropilamina, se obtuvo el compuesto del título (92 mg, 64 %) en forma de un sólido pardo.

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 2,39 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,67 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 6,39 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 5,2, 7,6 Hz, 1H), 7,26-7,29 (m, 2H), 7,57 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,73-7,77 (m,

3H), 7,99 (s, 1H), 8,55 (d, J = 4,4 Hz, 1H)

Ejemplo 23

5 N-(5-(4-(metilsulfonilcarbamoyl)fenil)tiazol-2-il)-4-(piridin-2-ilmetileno)piperidina-1-carboxamida

Se disolvió el compuesto (100 mg, 238 μ mol) obtenido en el Ejemplo 20 en DMF (4 ml), y se añadieron N,N-dimetil-4-aminopiridina (a partir de ahora en este documento mencionado como DMAP) (6,0 mg, 48 μ mol) y WSC (50 mg, 262 μ mol) al mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió metanosulfonamida (34 mg, 357 μ mol) a la mezcla resultante, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua a la mezcla resultante, y después de extracción con metanol:cloroformo (1:10), el extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se retiró el desecante por filtración, y el residuo obtenido por evaporación a presión reducida se purificó usando cromatografía a presión media en columna ultrarrápida (gel de sílice; metanol:cloroformo = 1:15), dando de ese modo el compuesto del título (15 mg, 13 %) en forma de un sólido blanco.

15 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) 2,41 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 6,42 (s, 1H), 7,22 (dd, J = 4,8, 8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60-7,79 (m, 3H), 7,95-7,98 (m, 3H), 8,58 (d, J = 4,8 Hz, 1H)

20 Ejemplo 24

N-(5-(4-(fenilsulfonilcarbamoyl)fenil)tiazol-2-il)-4-(piridin-2-ilmetileno)piperidina-1-carboxamida

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 23 y usando bencenosulfonamida (56 mg, 357 μ mol) en lugar de metanosulfonamida, se obtuvo el compuesto del título (14 mg, 11 %) en forma de un sólido blanco.

30 RMN de ^1H (CD $_3$ OD): δ (ppm) 2,50 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,64 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,73 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 6,47 (s, 1H), 7,24 (dd, J = 4,8, 7,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55-7,71 (m, 5H), 7,78 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,84-7,86 (m, 3H), 8,01-8,09 (m, 2H), 8,50 (d, J = 4,8 Hz, 1H)

Ejemplo 25 (1)

N-(5-(4-nitrofenil)tiazol-2-il)-4-(piridin-2-ilmetileno)piperidina-1-carboxamida

35 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 20 (1) y usando 4-nitrobenzaldehído (3,0 g, 19,9 mmol) en lugar de 4-formilbenzoato de metilo, se obtuvo 5-(4-nitrofenil)tiazol-2-amina (2,83 g, 70 % para 2 etapas) en forma de un sólido amarillo. Posteriormente, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 20 (2), se obtuvo el compuesto del título (2,3 g, 80 %) en forma de un sólido amarillo.

40 RMN de ^1H (CDCl $_3$): δ (ppm) 2,44 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,61 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 6,36 (s, 1H), 7,06 (dd, J = 4,8, 7,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56-7,61 (m, 3H), 7,68 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 4,0 Hz, 1H)

45 Ejemplo 25 (2)

N-(5-(4-aminofenil)tiazol-2-il)-4-(piridin-2-ilmetileno)piperidina-1-carboxamida

50 Se disolvió el compuesto (1,3 g, 3,08 mmol) obtenido en el Ejemplo 25 (1) en metanol (30 ml), y se añadió paladio al 10 %-carbono (a partir de ahora en este documento mencionado como Pd-C) (130 mg) al mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente en una atmósfera de gas hidrógeno durante dos días. El material insoluble se retiró por filtración usando Celite, y la evaporación del filtrado a presión reducida dio el compuesto del título (635 mg, 53 %) en forma de un sólido amorfo.

55 RMN de ^1H (CDCl $_3$): δ (ppm) 2,46 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,69 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,67 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,07 (dd, J = 4,8, 7,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,29-7,33 (m, 3H), 7,59 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 4,8 Hz, 1H)

Ejemplo 25

60 N-(4-(2-(4-(piridin-2-ilmetileno)piperidina-1-carboxamido)tiazol-5-il)fenil)morfolin-1-il-carboxamida

65 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11 y usando el compuesto (160 mg, 409 μ mol) obtenido en el Ejemplo 25 (2) en lugar de N-(6-aminobenzo[d]tiazol-2-il)-4-(piridin-2-ilmetileno)-piperidina-1-carboxamida, se obtuvo el compuesto del título (83 mg, 40 %) en forma de un sólido naranja.

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) 2,38 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,41-3,44 (m, 4H), 3,58-3,65 (m,

8H), 6,39 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 4,8, 7,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 7,6, 8,0 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H)

Ejemplo 26

5

N-(4-(2-(4-(piridin-2-ilmetileno)piperidina-1-carboxamido)tiazol-5-il)fenil)tiazol-4-carboxamida

Se disolvió el compuesto (70 mg, 179 μ mol) obtenido en el Ejemplo 25 (2) en DMF (3 ml), y después se añadieron HOBt (38 mg, 250 μ mol), WSC (48 mg, 250 μ mol) y ácido tiazol-4-carboxílico (32 mg, 250 mg) al mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua a la mezcla resultante, y el precipitado se recogió por filtración. El producto en bruto obtenido se purificó usando cromatografía a presión media en columna ultrarrápida (gel de sílice; metanol:cloroformo = 1:50), dando de ese modo el compuesto del título (38 mg, 42 %) en forma de un sólido pardo pálido.

15 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) 2,38 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 6,39 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 5,2, 8,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,71-7,76 (m, 2H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 9,27 (s, 1H)

Ejemplo 27 (1)

20

N-(5-(5-bromopiridin-2-il)tiazol-2-il)-4-(piridin-2-ilmetileno)piperidina-1-carboxamida

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 20 (1) y usando 5-bromo-2-formilpiridina (2,0 g, 10,8 mmol) en lugar de 4-formilbenzoato de metilo, se obtuvo 5-(5-bromopiridin-2-il)tiazol-2-amina (2,11 g, 76 %) en forma de un sólido blanco. Posteriormente, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 20 (2) y usando el compuesto de amina obtenido (1,0 g, 3,90 mmol) en lugar de 4-(2-aminotiazol-5-il)benzoato de metilo, se obtuvo el compuesto del título (1,62 g, 80 %) en forma de un sólido blanco.

30 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) 2,38 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 6,39 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 4,8, 7,6 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,55 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 2,4 Hz, 1H)

Ejemplo 27

35 Ácido 6-(2-(4-(piridin-2-ilmetileno)piperidina-1-carboxamido)tiazol-5-il)nicotínico

40 Se disolvió el compuesto obtenido en el Ejemplo 27 (1) (500 mg, 1,10 mmol) en metanol (6 ml) y DMF (4 ml), y se añadieron Et_3N (305 μ l, 2,20 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (127 mg y 110 μ mol) al mismo, seguido de agitación en una atmósfera de monóxido de carbono a 70 °C durante 36 horas. Se añadió etanol (15 ml) a la mezcla resultante, y el precipitado se recogió por filtración. El producto en bruto obtenido se purificó usando cromatografía a presión media en columna ultrarrápida (gel NH; acetato de etilo:tolueno = 1:1), dando de ese modo 6-(2-(4-(piridin-2-ilmetileno)piperidina-1-carboxamido)tiazol-5-il)nicotinato de metilo (120 mg). Se disolvió el compuesto obtenido en THF (2 ml), y se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N (830 μ l, 1,66 mmol) al mismo, seguido de agitación a 55 °C durante 16 horas. La mezcla se evaporó a presión reducida para obtener un residuo, al que se añadió agua. La mezcla resultante se suspendió agitando al mismo tiempo durante 1 hora, y el material insoluble se retiró por filtración. Después de neutralizar el filtrado con ácido clorhídrico 2 N, el precipitado se recogió por filtración, dando de ese modo el compuesto del título (20 mg, 4 % para 2 etapas) en forma de un sólido blanco.

50 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) 2,41 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,67 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 6,39 (s, 1H), 7,28 (dd, J = 4,8, 6,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 6,8, 8,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,09-8,12 (m, 2H), 8,58 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H)

Ejemplo 28 (1)

55 4-(5-(4-(piridin-2-ilmetileno)piperidina-1-carboxamido)piridina-2-il)benzoato de metilo

60 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 y usando 2-cloro-5-aminopiridina (3,00 g, 290 μ mol) en lugar de 2-amino-6-bromobenzotiazol, se obtuvo N-(6-cloropiridin-3-il)-4-(piridin-2-ilmetileno)piperidina-1-carboxamida (1,69 g, 22 %) en forma de un sólido blanco. Se disolvieron este compuesto de cloro (700 mg, 2,13 mmol) y ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico (950 mg, 5,30 mmol) en DMF (15 ml), y se añadieron una solución acuosa de carbonato sódico 5 N (1,70 ml, 8,52 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (400 mg, 346 μ mol) a los mismos. Después de ello, la mezcla resultante se sometió a reacción a 130 °C durante 30 minutos en un reactor microondas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla resultante para detener la reacción y, después de extracción con acetato de etilo, el extracto se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se retiró el desecante por filtración, y el residuo obtenido por evaporación a presión reducida se purificó usando cromatografía a presión media en columna ultrarrápida (gel de sílice;

65

metanol:cloroformo = 1:50), dando de ese modo el compuesto del título (250 mg, 27 %) en forma de un sólido pardo pálido.

5 RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 2,55 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,07 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,70 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 4,8, 7,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,13 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,18 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 4,8 Hz, 1H)

10 Ejemplo 28

10 Ácido 4-(5-(4-(piridin-2-ilmetileno)piperidina-1-carboxamido)piridin-2-il)benzoico

15 Se disolvió el compuesto (248 mg, 579 μmol) obtenido en el Ejemplo 28 (1) en THF (5 ml), y se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N (1,7 ml, 3,47 mmol) al mismo, seguido de agitación a 55 °C durante 16 horas. Después de evaporación a presión reducida, se añadió agua a la mezcla resultante y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N. El precipitado se recogió por filtración, y se lavó con etanol, dando de ese modo el compuesto del título (180 mg, 75 %) en forma de un sólido blanco.

20 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 2,42 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,63 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 4,8, 7,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 7,6, 8,0 Hz, 1H), 7,93-8,08 (m, 4H), 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,94 (s, 1H)

Ejemplo 29

25 4-(piridin-2-ilmetileno)-N-(6-(4-(tiazol-2-ilcarbamoil)fenil)piridin-3-il)piperidina-1-carboxamida

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13, usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 28 en lugar de ácido 2-(4-(piridin-2-ilmetileno)piperidina-1-carboxamido)tiazol-5-carboxílico y usando 2-aminotiazol (30 mg, 290 μmol) en lugar de morfolina, se obtuvo el compuesto del título (45 mg, 47 %) en forma de un sólido blanco.

35 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 2,41 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,63 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 4,8, 7,6 Hz, 1H), 7,26-7,29 (m, 3H), 7,56 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 7,74 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 8,17-8,19 (m, 4H), 8,55 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,93 (s, 1H)

Ejemplo 30

40 N-(6-(4-(ciclopropilcarbamoil)fenil)piridin-3-il)-4-(piridin-2-ilmetileno)piperidina-1-carboxamida

40 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 29 y usando ciclopropilamina (20 μl , 290 μmol) en lugar de 2-aminotiazol, se obtuvo el compuesto del título (56 mg, 64 %) en forma de un sólido blanco.

45 RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 0,63 (m, 2H), 0,85 (m, 2H), 2,50 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,91 (m, 1H), 3,00 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 7,09 (dd, J = 5,2, 7,6 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 7,6, 8,0 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,14 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 8,55-8,57 (m, 2H)

Ejemplo 31

50 N-(6-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)piridin-3-il)-4-(piridin-2-ilmetileno)piperidina-1-carboxamida

50 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 29 y usando dimetilamina (26 mg, 290 μmol) en lugar de 2-aminotiazol, se obtuvo el compuesto del título (62 mg, 73 %) en forma de un sólido blanco.

55 RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 2,54 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,06 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,62 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,69 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,11 (dd, J = 4,4, 7,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 7,6, 8,0 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,14 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 8,55-8,57 (m, 2H)

60 Ejemplo 32

N-(6-(4-(metilsulfonilcarbamoil)fenil)piridin-3-il)-4-(piridin-2-ilmetileno)piperidina-1-carboxamida

65 Se disolvió el compuesto (80 mg, 193 μmol) obtenido en el Ejemplo 28 en THF (5 ml), y se añadió CDI (47 mg, 290 μmol) al mismo, seguido de agitación a 60 °C durante 2 horas. Después de ello, se añadió metanosulfonamida (28 mg, 290 μmol) a la mezcla, seguido de agitación durante 10 minutos, y se añadió diazabicycloundeceno (a partir de

ahora en este documento mencionado como DBU) (51 μ l, 347 μ mol) a la misma, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua a la mezcla resultante, y después de extracción con metanol:cloroformo (1:6), el extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación a presión reducida se purificó usando cromatografía a presión media en columna ultrarrápida (gel de sílice; metanol:cloroformo = 1:6), dando de ese modo el compuesto del título (30 mg, 32 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) 2,41 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 3,00 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,63 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 6,39 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 4,8, 7,6 Hz, 1H), 7,27 (d, X J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 7,6, 8,0 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,98-8,04 (m, 5H), 8,55 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H)

Ejemplo 33 (1)

4-(5-(4-(piridin-2-ilmetileno)piperidina-1-carboxamido)pirimidin-2-il)benzoato de metilo

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 y usando 2-cloro-5-aminopirimidina (315 mg, 2,43 mmol) en lugar de 2-amino-6-bromobenzotiazol, se obtuvo N-(2-cloropirimidin-5-il)-4-(piridin-2-ilmetileno)piperidina-1-carboxamida (377 mg, 47 %) en forma de un sólido amorfo. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 28 (1) y usando este compuesto de cloro (300 mg, 910 μ mol) en lugar de N-(6-cloropiridin-3-il)-4-(piridin-2-ilmetileno)piperidina-1-carboxamida, se obtuvo el compuesto del título (90 mg, 23 %) en forma de un sólido amorfo.

RMN de ^1H (CDCl $_3$): δ (ppm) 2,50 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,61 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 6,42 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 7,2, 7,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,57 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,96 (s, 2H)

Ejemplo 33

Ácido 4-(5-(4-(piridin-2-ilmetileno)piperidina-1-carboxamido)pirimidin-2-il)benzoico

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 28 y usando el compuesto (85 mg, 198 μ mol) obtenido en el Ejemplo 33 (1) en lugar de 4-(5-(4-(piridin-2-ilmetileno)piperidina-1-carboxamido)piridin-2-il)benzoato de metilo, se obtuvo el compuesto del título (82 mg, 99 %) en forma de un sólido amorfo.

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) 2,42 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 6,41 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 4,8, 7,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,42 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,55 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 9,06 (s, 2H), 9,11 (s, 1H)

Ejemplo 34 (1)

Clorhidrato de 4-(2,5-difluorobencilideno)piperidina

Se añadió fosfito de trietilo (42,4 g, 254 mmol) a bromuro de 2,5-difluorobencilo (50,3 g, 242 mmol), seguido de agitación a 110 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en DMF (280 g), y se añadieron 4-N-Boc-piperidona (50,8 g, 254 mmol) e hidruro sódico (10,6 g, 254 mmol) al mismo a 0 °C, seguido de agitación a 0 °C durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el precipitado se recogió por filtración, dando de ese modo 4-(2,5-difluorobencilideno)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (78,0 g, cuant.) en forma de un sólido blanco. El sólido obtenido se disolvió en heptano (700 ml), y se añadió cloruro de hidrógeno 4 N/acetato de etilo (250 ml) al mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas, y seguido adicionalmente de agitación a 40 °C durante 3 horas. Posteriormente, se añadió cloruro de hidrógeno 4 N/acetato de etilo (125 ml) a la mezcla resultante, seguido de agitación a 40 °C durante 1 hora. Después de enfriarse la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió heptano a la misma y el precipitado se recogió por filtración, dando de ese modo el compuesto del título (49,9 g, 84 %) en forma de un sólido amarillo.

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) 2,49-2,54 (m, 2H), 2,56-2,61 (m, 2H), 3,06-3,15 (m, 2H), 3,16-3,19 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 7,15-7,21 (m, 2H), 7,24-7,32 (m, 1H), 9,08 (s a, 1H)

Ejemplo 34 (2)

4-(4-(benciloxicarbonilamino)piperidin-1-il)benzoato de etilo

Se disolvió éster etílico del ácido 4-fluorobenzoico (25,0 g, 149 mmol) en dimetilsulfóxido (a partir de ahora en este documento mencionado como DMSO) (100 ml), y se añadieron carbonato potásico (31,0 g, 224 mmol) y 4-aminopiperidina (18,8 ml, 177 mmol) al mismo, seguido de agitación a 130 °C durante 20 horas. Después de enfriarse la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla y el precipitado se recogió

por filtración, dando de ese modo 4-(4-aminopiperidin-1-il)benzoato de etilo (36,0 g, 98 %) en forma de un sólido amarillo. Se disolvió este compuesto de amina (15,7 g, 63,2 mmol) en THF (200 ml), y se añadió una solución acuosa de carbonato sódico 2 N (63 ml) al mismo. Posteriormente, se añadió cloruro de benciloxicarbonilo (11,7 ml, 82,2 mmol) a la mezcla, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida para precipitar un sólido, que se recogió por filtración y se secó a presión reducida, dando de ese modo el compuesto del título (18,0 g, 74 %) en forma de un sólido blanco.

10 RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,38-1,62 (m, 2H), 2,04-2,10 (m, 2H), 2,98 (t, J = 11,1 Hz, 2H), 3,75-3,85 (m, 3H), 4,32 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,71 (a, 1H), 5,11 (s, 2H), 6,85 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,26-7,36 (m, 5H), 7,91 (d, J = 9,2 Hz, 2H)

Ejemplo 34 (3)

15 1-(4-formilfenil)piperidin-4-ilcarbamato de bencilo

Se disolvió el compuesto (13,6 g, 35,6 mmol) obtenido en el Ejemplo 34 (2) en diclorometano (150 ml), y se añadió una solución de hidruro de diisobutilaluminio en hexano (91 ml, 89,0 mmol) al mismo, seguido de agitación a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora. Después de añadir metanol a la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro sódico a la misma, seguido de agitación. El material insoluble se retiró por filtración usando Celite, y el residuo obtenido por evaporación del filtrado a presión reducida se disolvió en dicloroetano (180 ml), y se añadió dióxido de manganeso (38,0 g) al mismo, seguido de agitación a $60\text{ }^\circ\text{C}$ durante 21 horas. Después de retirar el material insoluble por filtración usando Celite, la evaporación del filtrado a presión reducida dio el compuesto del título (7,0 g, 58 %) en forma de un sólido blanco.

25 RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 1,43-1,56 (m, 2H), 2,08 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 11,1 Hz, 2H), 3,80-3,90 (m, 3H), 4,70 (a, 1H), 5,11 (s, 2H), 6,91 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,26-7,36 (m, 5H), 7,74 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 9,77 (s, 1H)

30 Ejemplo 34 (4)

4-(4-(benciloxicarbonilamino)piperidin-1-il)fenetil 4-metilbencenosulfonato

Se disolvió cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (16,2 g, 47,3 mmol) en THF (300 ml), y se añadió gota a gota una solución de n-butilitio en hexano (29,0 ml, 45,4 mmol) al mismo a $0\text{ }^\circ\text{C}$, seguido de agitación durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió el compuesto (3,2 g, 9,46 mmol) obtenido en el Ejemplo 34 (3) a la mezcla, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguido de extracción con cloroformo. El residuo obtenido por evaporación de la capa orgánica a presión reducida se purificó usando cromatografía a presión media en columna ultrarrápida de gel de sílice (gel de sílice NH, acetato de etilo:hexano = 1:4), dando de ese modo enol éteres en bruto en forma de una mezcla. Se disolvió la mezcla obtenida en acetato de etilo (30 ml), y se añadió ácido clorhídrico 6 N (6,0 ml) a la misma, seguido de agitación durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO_3 para neutralizar la mezcla de reacción, seguido de extracción con cloroformo. El residuo obtenido por evaporación de la capa orgánica a presión reducida se disolvió en THF (15 ml) y metanol (15 ml), y se añadió borohidruro sódico (155 mg, 4,09 mmol) al mismo, seguido de agitación a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, y después de ello la mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar un residuo, al cual se añadió agua. El precipitado se recogió por filtración, dando de ese modo 1-(4-(2-hidroxi-etil)fenil)piperidin-4-ilcarbamato de bencilo (960 mg, 29 %) en forma de un sólido blanco. Este compuesto de hidroxilo (1,38 g, 3,89 mmol) se disolvió en piridina (7,5 ml), y enfriando al mismo tiempo con hielo, se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (960 mg, 5,04 mmol) al mismo, seguido de agitación durante 4 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el precipitado se recogió por filtración, dando de ese modo el compuesto del título (1,35 g, 68 %) en forma de un sólido amarillo.

55 RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 1,48-1,62 (m, 2H), 2,06 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,78-2,89 (m, 4H), 3,52-3,65 (m, 3H), 4,15 (t, J = 7,3, 2H), 4,82 (a, 1H), 5,11 (s, 2H), 6,81 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,30-7,38 (m, 5H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H)

Ejemplo 34 (5)

60 1-(4-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)fenil)piperidin-4-amina

Se añadió 1,2,3-triazol (3,4 ml, 58,6 mmol) al compuesto (3,0 g, 5,90 mmol) obtenido en el Ejemplo 34 (4), seguido de agitación a $90\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 horas. Se añadió metanol a la mezcla de reacción, seguido de calentamiento a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el precipitado se recogió por filtración, dando de ese modo 1-(4-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)fenil)piperidin-4-ilcarbamato de bencilo (1,3 g, 54 %) en forma de un sólido blanco. Se disolvió este compuesto cbz (1,3 g, 50 mmol) en metanol (13 ml) y THF (13 ml), y

se añadió Pd al 10 %-C (130 mg) al mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente en una atmósfera de gas hidrógeno durante 24 horas. Después de retirar el material insoluble por filtración usando Celite, la evaporación del filtrado a presión reducida dio el compuesto del título (870 mg, 99 %) en forma de un sólido blanco.

5 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) 1,60-1,65 (m, 2H), 1,90-1,95 (m, 2H), 2,66-2,75 (m, 2H), 3,00-3,20 (m, 5H), 3,60-3,70 (m, 2H), 4,50-4,60 (m, 2H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 8,02 (s, 1H)

Ejemplo 34

10 N-(1-(4-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil)fenil)piperidin-4-il)-4-(2,5-difluorobencilideno)piperidina-1-carboxamida

Se disolvió el compuesto (400 mg, 1,02 mmol) obtenido en el Ejemplo 34 (5) en acetonitrilo (5 ml), y se añadieron el compuesto (376 mg, 1,53 mmol) obtenido en el Ejemplo 34 (1) y DBU (370 μl , 2,55 mmol) al mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y después de extracción con cloroformo, el extracto se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación a presión reducida se purificó usando cromatografía a presión media en columna ultrarrápida de gel de sílice (metanol:cloroformo = 1:100), dando de ese modo el compuesto del título (350 mg, 68 %) en forma de un sólido blanco.

20 RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 1,47-1,56 (m, 2H), 2,06-2,10 (m, 2H), 2,37-2,44 (m, 4H), 2,82-2,90 (m, 2H), 3,12 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,37-3,42 (m, 2H), 3,46-3,50 (m, 2H), 3,58-3,63 (m, 2H), 3,80-3,89 (m, 1H), 4,32-4,36 (m, 1H), 4,58 (t, d = 8,0 Hz, 2H), 6,24 (s, 1H), 6,84-7,03 (m, 7H), 7,27 (s, 1H), 7,62 (s, 1H)

25 Ejemplo 35

4-(2,5-difluorobencilideno)-N-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)piperidina-1-carboxamida

30 Se añadió gota a gota cloroformiato de fenilo (200 μl , 1,57 mmol) a 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-amina (400 mg, 1,57 mmol) disuelto en un disolvente mixto de acetonitrilo (3 ml) y dimetilacetamida (1 ml) a 0 °C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora, y se añadieron clorhidrato de 4-(2,5-difluorobencilideno)piperidina (580 mg, 2,36 mmol) obtenido en el Ejemplo 34 (1) y Et_3N (430 μl) a los mismos, seguido de agitación a 60 °C durante una noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y después de extracción con cloroformo, el extracto se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación a presión reducida se purificó usando cromatografía a presión media en columna ultrarrápida de gel de sílice (metanol:cloroformo = 1:50), dando de ese modo el compuesto del título (110 mg, 17 %) en forma de un sólido blanco.

40 RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 1,40-1,55 (m, 2H), 1,92-1,99 (m, 2H), 2,34-2,52 (m, 6H), 2,89-3,02 (m, 3H), 3,34-3,40 (m, 2H), 3,43-3,49 (m, 2H), 3,65-3,75 (m, 1H), 4,20-4,30 (m, 1H), 4,95 (s a, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,81-7,01 (m, 3H)

Ejemplo 36 (1)

45 Clorhidrato de 4-(2,5-difluorobencilideno)-N-(piperidin-4-il)piperidina-1-carboxamida

Se disolvió 4-amino-N-Boc-piperidina (5,00 g, 24,9 mmol) en acetonitrilo (100 ml), y se añadió gota a gota cloroformiato de fenilo (3,46 ml, 27,4 mmol) a la misma a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación a presión reducida se disolvió en acetonitrilo (50 ml), y se añadieron el compuesto (2,88 g, 11,7 mmol) obtenido en el Ejemplo 34 (1) y Et_3N (3,70 ml, 26,4 mmol) al mismo, seguido de agitación a 60 °C durante una noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el precipitado se recogió por filtración, dando de ese modo 4-(4-(2,5-difluorobencilideno)piperidina-1-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,10 g, 38 %) en forma de un sólido blanco. Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 34 (1) y usando este compuesto de terc-butilo en lugar de 4-(2,5-difluorobencilideno)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, se obtuvo el compuesto del título (cuant.) en forma de un sólido blanco.

60 RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) 1,59-1,69 (m, 2H), 1,86-1,90 (m, 2H), 2,23-2,32 (m, 4H), 2,90-2,97 (m, 2H), 3,22-3,27 (m, 2H), 3,32-3,37 (m, 2H), 3,39-3,44 (m, 2H), 3,65-3,75 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,54 (s a, 1H), 7,11-7,18 (m, 2H), 7,21-7,29 (m, 1H), 8,80 (s a, 1H)

Ejemplo 36

65 N-(1-(3-cloro-4-metoxibencil)piperidin-4-il)-4-(2,5-difluorobencilideno)piperidina-1-carboxamida

Se disolvió 3-cloro-p-anisaldehído (140 mg, 0,81 mmol) en diclorometano (3,0 ml), y se añadieron el compuesto (300 mg, 0,81 mmol) obtenido en el Ejemplo 36 (1), Et₃N (112 μ l, 0,81 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (430 mg, 2,03 mmol) y ácido acético (200 μ l) al mismo enfriando al mismo tiempo con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, y después de extracción con cloroformo, el extracto se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación a presión reducida se purificó usando cromatografía a presión media en columna ultrarrápida de gel de sílice (metanol:cloroformo = 1:200), dando de ese modo el compuesto del título (102 mg, 26 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,40-1,51 (m, 2H), 1,90-2,16 (m, 4H), 2,35-2,43 (m, 4H), 2,76-2,82 (m, 2H), 3,34-3,49 (m, 6H), 3,65-3,75 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,25-4,32 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,83-7,01 (m, 4H), 7,12-7,17 (m, 1H), 7,35 (s, 1H)

Ejemplo 37

N-(1-(3-cianobencil)piperidin-4-il)-4-(2,5-difluorobencilideno)piperidina-1-carboxamida

Se disolvió 3-bromometilbenzonitrilo (160 mg, 0,81 mmol) en DMF (3,0 ml), y se añadieron carbonato potásico (220 mg, 1,62 mmol) y el compuesto (300 mg, 0,81 mmol) obtenido en el Ejemplo 36 (1) al mismo, seguido de agitación durante una noche calentando al mismo tiempo a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y después de extracción con cloroformo, el extracto se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación a presión reducida se purificó usando cromatografía a presión media en columna ultrarrápida de gel de sílice (metanol:cloroformo = 1:200), dando de ese modo el compuesto del título (151 mg, 42 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,35-1,50 (m, 2H), 1,90-2,01 (m, 2H), 2,10-2,20 (m, 2H), 2,35-2,44 (m, 4H), 2,74-2,81 (m, 2H), 3,35-3,41 (m, 2H), 3,43-3,52 (m, 4H), 3,65-3,75 (m, 1H), 4,27-4,31 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,82-7,04 (m, 3H), 7,36-7,44 (m, 1H), 7,51-7,56 (m, 2H), 7,67 (s, 1H)

Ejemplo 38

4-(2,5-difluorobencilideno)-N-(1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-4-il)piperidina-1-carboxamida

Se suspendió el compuesto (200 mg, 0,53 mmol) obtenido en el Ejemplo 36 (1) en diclorometano (3,0 ml), y se añadieron N,N-diisopropiletilamina (200 μ l, 116 mmol) y anhídrido trifluoroacético (82 μ l, 0,59 mmol) al mismo enfriando al mismo tiempo con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y después de extracción con cloroformo, el extracto se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación a presión reducida se purificó usando cromatografía a presión media en columna ultrarrápida de gel de sílice (metanol:cloroformo = 1:30), dando de ese modo el compuesto del título (26,3 mg, 11 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,32-1,43 (m, 2H), 2,03-2,10 (m, 2H), 2,36-2,44 (m, 4H), 2,90-2,96 (m, 1H), 3,19-3,28 (m, 1H), 3,36-3,41 (m, 2H), 3,45-3,49 (m, 2H), 3,93-4,01 (m, 2H), 4,28-4,33 (m, 1H), 4,49-4,54 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,83-6,94 (m, 2H), 6,96-7,04 (m, 1H)

Ejemplo 39

4-(4-(2,5-difluorobencilideno)piperidina-1-carboxamido)piperidina-1-carboxilato de fenilo

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 38 y usando cloroformiato de fenilo en lugar de anhídrido trifluoroacético, se obtuvo el compuesto del título (6 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 1,33-1,45 (m, 2H), 2,00-2,08 (m, 2H), 2,35-2,42 (m, 4H), 2,90-3,15 (m, 2H), 3,34-3,39 (m, 2H), 3,43-3,48 (m, 2H), 3,85-3,94 (m, 1H), 4,15-4,25 (m, 2H), 4,32-4,36 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 6,82-6,92 (m, 2H), 6,94-7,03 (m, 1H), 7,07-7,19 (m, 3H), 7,30-7,36 (m, 2H)

Ejemplo 40

4-(2,5-difluorobencilideno)-N-(1-(2,2-difluoropropanoil)piperidin-4-il)piperidina-1-carboxamida

Se disolvió ácido 2,2-difluoropropiónico (66,0 mg, 0,60 mmol) en acetonitrilo (2,0 ml), y después se añadieron HOBt (75,0 mg, 0,60 mmol), WSC (115 mg, 0,60 mmol), el compuesto (150 mg, 0,40 mmol) obtenido en el Ejemplo 36 (1), y Et₃N (167 μ l, 1,2 mmol) al mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió

agua a la mezcla de reacción, y después de extracción con cloroformo, el extracto se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación a presión reducida se purificó usando cromatografía a presión media en columna ultrarrápida de gel de sílice (metanol:cloroformo = 1:30), dando de ese modo el compuesto del título (20,0 mg, 12 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 1,32-1,40 (m, 2H), 1,83 (t, $J = 20,0$ Hz, 3H), 2,00-2,12 (m, 2H), 2,36-2,44 (m, 4H), 2,80-2,88 (m, 1H), 3,14-3,22 (m, 1H), 3,36-3,40 (m, 2H), 3,44-3,49 (m, 2H), 3,93-3,98 (m, 1H), 4,25-4,32 (m, 2H), 4,46-4,52 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,83-6,93 (m, 2H), 6,96-7,04 (m, 1H)

Ejemplo 41

4-(4-(4-(2,5-difluorobencilideno)piperidina-1-carboxamido)piperidin-1-il)benzoato de metilo

Se disolvió éster metílico del ácido 4-fluorobenzoico (125 mg, 0,807 mmol) en DMF (3,0 ml), y se añadieron carbonato potásico (150 mg, 1,08 mmol) y el compuesto (200 mg, 0,538 mmol) obtenido en el Ejemplo 36 (1) al mismo, seguido de agitación durante una noche calentando al mismo tiempo a 120 °C. Después de enfriarse la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió agua a la misma. Después de extracción con cloroformo, el extracto se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se retiró el desecante por filtración, y el residuo obtenido por evaporación a presión reducida se purificó usando cromatografía a presión media en columna ultrarrápida de gel de sílice (metanol:cloroformo = 1:100), dando de ese modo el compuesto del título (11,0 mg, 4 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 1,40-1,51 (m, 2H), 2,05-2,15 (m, 2H), 2,36-2,44 (m, 4H), 2,95-3,05 (m, 2H), 3,36-3,41 (m, 2H), 3,45-3,50 (m, 2H), 3,79-3,95 (m, 6H), 4,30-4,40 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,85-7,03 (m, 5H), 7,91 (d, $J = 10,0$ Hz, 2H)

Ejemplo 42

4-(2,5-difluorobencilideno)-N-(quinolin-3-il)piperidina-1-carboxamida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 y usando 3-aminoquinolina, se obtuvo el compuesto del título (29 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 2,45-2,54 (m, 4H), 3,55-3,60 (m, 2H), 3,64-3,69 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,84-6,94 (m, 2H), 6,96-7,04 (m, 1H), 7,46-7,52 (m, 1H), 7,54-7,60 (m, 1H), 7,75 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,69 (s, 1H)

Ejemplo 43

N-(1-(2,2-difluoroacetil)piperidin-4-il)-4-(2,5-difluorobencilideno)piperidina-1-carboxamida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 40 y usando ácido difluoroacético en lugar de ácido 2,2-difluoropropiónico, se obtuvo el compuesto del título (13 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 1,33-1,40 (m, 2H), 2,05-2,10 (m, 2H), 2,36-2,44 (m, 4H), 2,78-2,96 (m, 2H), 3,36-3,41 (m, 2H), 3,45-3,50 (m, 2H), 3,94-4,00 (m, 1H), 4,06-4,11 (m, 1H), 4,29-4,33 (m, 1H), 4,46-4,51 (m, 1H), 6,11 (t, $J = 55,5$ Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,83-6,93 (m, 2H), 6,96-7,04 (m, 1H)

Ejemplo 44

4-(2,5-difluorobencilideno)-N-(1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)piperidina-1-carboxamida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 38 y usando metanosulfonato de 2,2-difluoroetilo en lugar de anhídrido trifluoroacético, se obtuvo el compuesto del título (34 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 1,38-1,50 (m, 2H), 1,94-1,99 (m, 2H), 2,30-2,43 (m, 6H), 2,68-2,78 (m, 2H), 2,86-2,91 (m, 2H), 3,35-3,40 (m, 2H), 3,44-3,49 (m, 2H), 3,64-3,74 (m, 1H), 4,25-4,29 (m, 1H), 5,86 (td, $J = 56,0, 4,0$ Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,83-6,93 (m, 2H), 6,96-7,03 (m, 1H)

Ejemplo 45

N-(1-(ciclopropanocarbonil)piperidin-4-il)-4-(2,5-difluorobencilideno)piperidina-1-carboxamida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 38 y usando cloruro de ciclopropanocarbonilo en lugar de anhídrido trifluoroacético, se obtuvo el compuesto del título (93 %) en forma de un sólido blanco.

ES 2 563 440 T3

RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 0,71-0,76 (m, 2H), 0,84-0,97 (m, 3H), 1,20-1,35 (m, 2H), 1,99-2,15 (m, 2H), 2,35-2,42 (m, 4H), 2,80-2,90 (m, 1H), 3,19-3,27 (m, 1H), 3,34-3,39 (m, 2H), 3,43-3,48 (m, 2H), 3,89-3,93 (m, 1H), 4,15-4,23 (m, 1H), 4,27-4,30 (m, 1H), 4,50-4,59 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 6,82-6,91 (m, 2H), 6,94-6,99 (m, 1H)

5

Ejemplo 46

4-(2,5-difluorobencilideno)-N-(1-pivaloilpiperidin-4-il)piperidina-1-carboxamida

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 38 y usando cloruro de pivaloilo en lugar de anhídrido trifluoroacético, se obtuvo el compuesto del título (61 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 1,20-1,36 (m, 11H), 2,01-2,05 (m, 2H), 2,36-2,43 (m, 4H), 2,88-2,96 (m, 2H), 3,36-3,41 (m, 2H), 3,45-3,51 (m, 2H), 3,87-3,96 (m, 1H), 4,33-4,40 (m, 3H), 6,24 (s, 1H), 6,83-6,94 (m, 2H), 6,96-7,04 (m, 1H)

15

Ejemplo 47

N-(1-benzoilpiperidin-4-il)-4-(2,5-difluorobencilideno)piperidina-1-carboxamida

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 38 y usando cloruro de benzoilo en lugar de anhídrido trifluoroacético, se obtuvo el compuesto del título (72 %) en forma de un sólido blanco.

25 RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 1,20-1,42 (m, 2H), 2,00-2,09 (m, 2H), 2,37-2,42 (m, 4H), 2,90-3,00 (m, 1H), 3,10-3,17 (m, 1H), 3,35-3,41 (m, 2H), 3,45-3,51 (m, 2H), 3,72-3,78 (m, 1H), 3,86-3,96 (m, 1H), 4,35-4,40 (m, 1H), 4,54-4,60 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,83-6,94 (m, 2H), 6,96-7,04 (m, 1H), 7,35-7,45 (m, 5H)

25

Ejemplo 48

4-(2,5-difluorobencilideno)-N-(1-isobutirilpiperidin-4-il)piperidina-1-carboxamida

30

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 38 y usando cloruro de isobutirilo en lugar de anhídrido trifluoroacético, se obtuvo el compuesto del título (58 %) en forma de un sólido blanco.

35 RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 1,12 (d, $J = 8,0$ Hz, 6H), 1,18-1,33 (m, 2H), 1,94-1,99 (m, 1H), 2,10-2,15 (m, 1H), 2,36-2,43 (m, 4H), 2,66-2,87 (m, 2H), 3,10-3,18 (m, 1H), 3,37-3,41 (m, 2H), 3,45-3,50 (m, 2H), 3,85-3,97 (m, 2H), 4,40-4,44 (m, 1H), 4,57-4,63 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,83-6,94 (m, 2H), 6,96-7,04 (m, 1H)

35

Ejemplo 49

40 N-(1-(ciclohexanocarbonil)piperidin-4-il)-4-(2,5-difluorobencilideno)piperidina-1-carboxamida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 38 y usando cloruro de ciclohexanocarbonilo en lugar de anhídrido trifluoroacético, se obtuvo el compuesto del título (50 %) en forma de un sólido blanco.

45 RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 1,21-1,33 (m, 5H), 1,48-1,60 (m, 2H), 1,68-1,80 (m, 5H), 1,94-1,98 (m, 1H), 2,09-2,15 (m, 1H), 2,36-2,51 (m, 5H), 2,65-2,73 (m, 1H), 3,08-3,16 (m, 1H), 3,36-3,41 (m, 2H), 3,45-3,50 (m, 2H), 3,86-3,92 (m, 2H), 4,31-4,35 (m, 1H), 4,56-4,62 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,83-6,94 (m, 2H), 6,96-7,04 (m, 1H)

45

Ejemplo 50

50

N-(1-(ciclobutanocarbonil)piperidin-4-il)-4-(2,5-difluorobencilideno)piperidina-1-carboxamida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 38 y usando cloruro de ciclobutanocarbonilo en lugar de anhídrido trifluoroacético, se obtuvo el compuesto del título (59 %) en forma de un sólido blanco.

55

RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 1,16-1,30 (m, 2H), 1,84-1,90 (m, 3H), 1,92-2,17 (m, 3H), 2,31-2,43 (m, 6H), 2,66-2,74 (m, 1H), 2,99-3,08 (m, 1H), 3,22-3,28 (m, 1H), 3,37-3,42 (m, 2H), 3,45-3,50 (m, 2H), 3,65-3,70 (m, 1H), 3,86-3,91 (m, 1H), 4,46-4,58 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 6,83-6,94 (m, 2H), 6,96-7,03 (m, 1H)

55

Ejemplo 51

60

4-(2,5-difluorobencilideno)-N-(1-picolinoilpiperidin-4-il)piperidina-1-carboxamida

65 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 40 y usando ácido picolínico en lugar de ácido 2,2-difluoropropiónico, se obtuvo el compuesto del título (59 %) en forma de un sólido blanco.

65

RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 1,43-1,49 (m, 2H), 1,99-2,122 (m, 2H), 2,36-2,44 (m, 4H), 2,93-3,01 (m, 1H), 3,13-3,21 (m, 1H), 3,36-3,41 (m, 2H), 3,44-3,49 (m, 2H), 3,89-3,01 (m, 2H), 4,33-4,37 (m, 1H), 4,67-4,72 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,84-6,94 (m, 2H), 6,96-7,04 (m, 1H), 7,31-7,37 (m, 1H), 7,59-7,63 (m, 1H), 7,76-7,83 (m, 1H), 8,57-8,60 (m, 1H)

5 Ejemplo 52

4-(4-(2,5-difluorobencilideno)piperidina-1-carboxamido)-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 38 y usando cloruro de dimetilcarbamoilo en lugar de anhídrido trifluoroacético, se obtuvo el compuesto del título (70 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 1,32-1,44 (m, 2H), 1,94-1,99 (m, 2H), 2,36-2,43 (m, 4H), 2,82 (s, 6H), 2,84-3,00 (m, 2H), 3,35-3,40 (m, 2H), 3,44-3,49 (m, 2H), 3,61-3,66 (m, 2H), 3,79-3,89 (m, 1H), 4,31-4,35 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,83-6,94 (m, 2H), 6,96-7,04 (m, 1H)

15 Ejemplo 53

N-(1-(ciclopentanocarbonil)piperidin-4-il)-4-(2,5-difluorobencilideno)piperidina-1-carboxamida

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 38 y usando cloruro de ciclopentanocarbonilo en lugar de anhídrido trifluoroacético, se obtuvo el compuesto del título (49 %) en forma de un sólido blanco.

25 RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 1,23-1,31 (m, 2H), 1,55-1,61 (m, 2H), 1,72-1,84 (m, 6H), 1,94-1,99 (m, 1H), 2,08-2,13 (m, 1H), 2,36-2,44 (m, 4H), 2,68-2,76 (m, 1H), 2,84-2,94 (m, 1H), 3,09-3,17 (m, 1H), 3,36-3,41 (m, 2H), 3,45-3,50 (m, 2H), 3,86-3,97 (m, 2H), 4,33-4,56 (m, 1H), 4,56-4,62 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,83-6,94 (m, 2H), 6,96-7,04 (m, 1H)

Ejemplo 54

30 4-(2,5-difluorobencilideno)-N-(1-(tiofeno-2-carbonil)piperidin-4-il)piperidina-1-carboxamida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 38 y usando cloruro de 2-tiofenocarbonilo en lugar de anhídrido trifluoroacético, se obtuvo el compuesto del título (67 %) en forma de un sólido blanco.

35 RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 1,34-1,39 (m, 2H), 2,02-2,07 (m, 2H), 2,34-2,42 (m, 4H), 2,95-3,14 (m, 2H), 3,36-3,41 (m, 2H), 3,45-3,50 (m, 2H), 3,91-4,02 (m, 2H), 4,60-4,64 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 6,83-6,94 (m, 2H), 6,96-7,03 (m, 1H), 7,15-7,18 (m, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,48-7,51 (m, 1H)

Ejemplo 55

40 4-(2,5-difluorobencilideno)-N-(1-(1-metil-1H-pirrol-2-carbonil)piperidin-4-il)piperidina-1-carboxamida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 40 y usando ácido 1-metil-2-pirrolcarboxílico en lugar de ácido 2,2-difluoropropiónico, se obtuvo el compuesto del título (78 %) en forma de un sólido blanco.

45 RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 1,34-1,39 (m, 2H), 2,04-2,09 (m, 2H), 2,38-2,43 (m, 4H), 3,02-3,08 (m, 2H), 3,37-3,41 (m, 2H), 3,45-3,50 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,86-3,96 (m, 1H), 4,29-4,33 (m, 1H), 4,44-4,49 (m, 2H), 6,08 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,86-6,93 (m, 2H), 6,97-7,02 (m, 1H)

Ejemplo 56

50 4-(2,5-difluorobencilideno)-N-(1-(fenilcarbamoil)piperidin-4-il)piperidina-1-carboxamida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 38 y usando isocianato de fenilo en lugar de anhídrido trifluoroacético, se obtuvo el compuesto del título (55 %) en forma de un sólido blanco.

55 RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 1,33-1,45 (m, 2H), 2,03-2,08 (m, 2H), 2,36-2,43 (m, 4H), 2,97-3,06 (m, 2H), 3,36-3,41 (m, 2H), 3,45-3,50 (m, 2H), 3,85-3,95 (m, 1H), 4,02-4,08 (m, 2H), 4,38-4,42 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,83-6,94 (m, 2H), 6,96-7,06 (m, 2H), 7,27-7,36 (m, 4H)

60 Ejemplo 57

4-(2,5-difluorobencilideno)-N-(1-(piperidina-1-carbonil)piperidin-4-il)piperidina-1-carboxamida

65 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 38 y usando cloruro de 1-piperidinacarbonilo en lugar de anhídrido trifluoroacético, se obtuvo el compuesto del título (53 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 1,31-1,43 (m, 2H), 1,52-1,62 (m, 6H), 1,94-1,99 (m, 2H), 2,35-2,43 (m, 4H), 2,84-2,93 (m, 2H), 3,17-3,20 (m, 4H), 3,35-3,40 (m, 2H), 3,44-3,49 (m, 2H), 3,60-3,66 (m, 2H), 3,79-3,89 (m, 1H), 4,33-4,37 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,83-6,94 (m, 2H), 6,96-7,04 (m, 1H)

5 Ejemplo 58 (1)

Ácido 2-(4-(2,5-difluorobencilideno)piperidina-1-carboxamido)tiazol-5-carboxílico

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 y usando 2 aminotiazol-5-carboxilato de etilo en lugar de 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-amina, se obtuvo 2-(4-(2,5-difluorobencilideno)piperidina-1-carboxamido)tiazol-5-carboxilato de etilo (32 %) en forma de un sólido blanco. Se disolvió este compuesto de éster etílico (500 mg, 1,23 mmol) en metanol (4 ml), y se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 4 N (2 ml, 8 mmol) al mismo, seguido de agitación calentando al mismo tiempo a 60 °C durante 2 horas. Después de enfriarse la mezcla hasta temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico 6 N (1,3 ml) a la misma, y el precipitado se recogió por filtración, dando de ese modo el compuesto del título (400 mg, 86 %) en forma de un sólido amarillo.

15 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ (ppm) 2,30-2,35 (m, 2H), 2,36-2,41 (m, 2H), 3,53-3,58 (m, 2H), 3,60-3,65 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 7,11-7,18 (m, 2H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,86 (s, 1H)

20 Ejemplo 58

4-(2,5-difluorobencilideno)-N-(5-(morfolina-4-carbonil)tiazol-2-il)piperidina-1-carboxamida

25 Se disolvió el compuesto (200 mg, 0,53 mmol) obtenido en el Ejemplo 58 (1) en acetonitrilo (3,0 ml), y después se añadieron HOBt (72,0 mg, 0,58 mmol), WSC (111 mg, 0,58 mmol), y morfolina (55,0 mg, 0,63 mmol) al mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y después de extracción con cloroformo, el extracto se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación a presión reducida se purificó usando cromatografía a presión media en columna ultrarrápida de gel de sílice (metanol:cloroformo = 1:30), dando de ese modo el compuesto del título (72,0 mg, 30 %) en forma de un sólido blanco.

30 RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 2,42-2,52 (m, 4H), 3,54-3,59 (m, 2H), 3,64-3,69 (m, 2H), 3,71-3,77 (m, 8H), 6,29 (s, 1H), 6,83-6,96 (m, 2H), 6,98-7,05 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 9,35 (s, 1H)

35 Ejemplo 59

4-(2,5-difluorobencilideno)-N-(1-(tiazol-4-carbonil)piperidin-4-il)piperidina-1-carboxamida

40 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 40 y usando ácido 4-tiazolcarboxílico en lugar de ácido 2,2-difluoropropiónico, se obtuvo el compuesto del título (63 %) en forma de un sólido blanco.

45 RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 1,18-1,31 (m, 2H), 2,00-2,08 (m, 2H), 2,35-2,42 (m, 4H), 2,91-2,99 (m, 1H), 3,18-3,26 (m, 1H), 3,36-3,41 (m, 2H), 3,44-4,52 (m, 2H), 3,93-4,04 (m, 1H), 4,37-4,42 (m, 1H), 4,40-4,70 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 6,84-6,94 (m, 2H), 6,96-7,03 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,79 (s, 1H)

Ejemplo 60

50 4-(2,5-difluorobencilideno)-N-(1-(2-fluorobenzoil)piperidin-4-il)piperidina-1-carboxamida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 38 y usando cloruro de 2-fluorobenzoil en lugar de anhídrido trifluoroacético, se obtuvo el compuesto del título (72 %) en forma de un sólido blanco.

55 RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 1,40-1,49 (m, 2H), 1,97-2,02 (m, 1H), 2,06-2,12 (m, 1H), 2,35-2,43 (m, 4H), 2,90-2,98 (m, 1H), 3,14-3,18 (m, 1H), 3,36-3,41 (m, 2H), 3,45-3,49 (m, 2H), 3,53-3,58 (m, 1H), 3,90-3,99 (m, 1H), 4,35-4,38 (m, 1H), 4,70-4,76 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,83-6,94 (m, 2H), 6,96-7,04 (m, 1H), 7,06-7,13 (m, 1H), 7,17-7,23 (m, 1H), 7,34-7,43 (m, 2H)

60 Ejemplo 61

60 4-(2,5-difluorobencilideno)-N-(1-(3-fluorobenzoil)piperidin-4-il)piperidina-1-carboxamida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 40 y usando ácido 3-fluorobenzoico en lugar de ácido 2,2-difluoropropiónico, se obtuvo el compuesto del título (75 %) en forma de un sólido blanco.

65 RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 1,28-1,45 (m, 2H), 2,00-2,06 (m, 2H), 2,36-2,44 (m, 4H), 2,93-2,97 (m, 1H), 3,10-3,15

(m, 1H), 3,36-3,41 (m, 2H), 3,45-3,50 (m, 2H), 3,70-3,74 (m, 1H), 3,91-4,00 (m, 1H), 4,34-4,38 (m, 1H), 4,64-4,68 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,83-6,94 (m, 2H), 6,96-7,04 (m, 1H), 7,08-7,18 (m, 3H), 7,35-7,42 (m, 1H)

Ejemplo 62

4-(2,5-difluorobencilideno)-N-(1-(3-metilpicolinoil)piperidin-4-il)piperidina-1-carboxamida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 40 y usando ácido 3-metilpicolínico en lugar de ácido 2,2-difluoropropiónico, se obtuvo el compuesto del título (65 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 1,41-1,53 (m, 2H), 1,93-1,97 (m, 1H), 2,08-2,13 (m, 1H), 2,33-2,43 (m, 7H), 2,91-3,01 (m, 1H), 3,05-3,14 (m, 1H), 3,35-3,40 (m, 3H), 3,44-3,50 (m, 2H), 3,93-3,99 (m, 1H), 4,38-4,42 (m, 1H), 4,72-4,78 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,83-6,93 (m, 2H), 6,96-7,04 (m, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,54-7,58 (m, 1H), 8,40-8,44 (m, 1H)

Ejemplo 63

4-(2,5-difluorobencilideno)-N-(1-(4-metilpicolinoil)piperidin-4-il)piperidina-1-carboxamida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 40 y usando ácido 4-metilpicolínico en lugar de ácido 2,2-difluoropropiónico, se obtuvo el compuesto del título (56 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 1,41-1,53 (m, 2H), 1,97-2,02 (m, 1H), 2,07-2,12 (m, 1H), 2,36-2,43 (m, 7H), 2,92-3,00 (m, 1H), 3,12-3,20 (m, 1H), 3,35-3,40 (m, 2H), 3,44-3,49 (m, 2H), 3,87-4,02 (m, 2H), 4,35-4,38 (m, 1H), 4,66-4,71 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,83-6,94 (m, 2H), 6,96-7,02 (m, 1H), 7,15 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 8,42 (d, J = 6,0 Hz, 1H)

Ejemplo 64

4-(2,5-difluorobencilideno)-N-(1-(piridin-2-ilcarbamoil)piperidin-4-il)piperidina-1-carboxamida

Se disolvió 2-aminopiridina (70,0 mg, 0,75 mmol) en acetonitrilo (4 ml), y después se añadieron gota a gota CDI (121 mg, 0,75 mmol) y Et_3N (104 μl , 0,75 mmol) a la misma a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadieron el compuesto (250 mg, 0,67 mmol) obtenido en el Ejemplo 36 (1) y Et_3N (312 μl , 2,25 mmol) a la mezcla, seguido de agitación a 60 °C durante una noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y después de extracción con cloroformo, el extracto se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se retiró el desecante por filtración, y el residuo obtenido por evaporación a presión reducida se purificó usando cromatografía a presión media en columna ultrarrápida de gel de sílice (metanol:cloroformo = 1:50), dando de ese modo el compuesto del título (80,0 mg, 24 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 1,40-1,50 (m, 2H), 2,10-2,13 (m, 2H), 2,37-2,43 (m, 4H), 3,14-3,20 (m, 2H), 3,38-3,40 (m, 2H), 3,46-3,49 (m, 2H), 3,94-4,01 (m, 1H), 4,09-4,13 (m, 2H), 4,45-4,47 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,84-6,93 (m, 2H), 6,97-7,03 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,86 (s, 1H)

Ejemplo 65

4-(2,5-difluorobencilideno)-N-(1-(tiazol-2-ilcarbamoil)piperidin-4-il)piperidina-1-carboxamida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 64 y usando 2-aminotiazol en lugar de 2-aminopiridina, se obtuvo el compuesto del título (58 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 1,33-1,43 (m, 2H), 2,01-2,08 (m, 2H), 2,37-2,43 (m, 4H), 3,02-3,08 (m, 2H), 3,37-3,40 (m, 2H), 3,45-3,48 (m, 2H), 3,87-3,95 (m, 1H), 4,09-4,12 (m, 2H), 4,31-4,33 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,84-6,93 (m, 3H), 6,97-7,03 (m, 1H), 7,33 (s, 1H)

Ejemplo 66

4-(2,5-difluorobencilideno)-N-(1-(6-fluoropicolinoil)piperidin-4-il)piperidina-1-carboxamida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 40 y usando ácido 6-fluoropicolínico en lugar de ácido 2,2-difluoropropiónico, se obtuvo el compuesto del título (19 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 1,33-1,42 (m, 2H), 2,05-2,09 (m, 2H), 2,37-2,42 (m, 4H), 3,02-3,08 (m, 2H), 3,37-3,41 (m, 2H), 3,45-3,51 (m, 2H), 3,86-3,96 (m, 1H), 4,17-4,21 (m, 2H), 4,45-4,47 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,84-6,93 (m, 2H), 6,97-7,02 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,90 (s, 1H)

Ejemplo 67

4-(2,5-difluorobencilideno)-N-(1-(isoxazol-3-ilcarbamoil)piperidin-4-il)piperidina-1-carboxamida

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 64 y usando 3-aminoisoxazol en lugar de 2-aminopiridina, se obtuvo el compuesto del título (21 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 1,43-1,51 (m, 2H), 2,01-2,04 (m, 1H), 2,10-2,13 (m, 1H), 2,37-2,43 (m, 4H), 2,91-2,95 (m, 1H), 3,13-3,21 (m, 1H), 3,37-3,41 (m, 2H), 3,45-3,50 (m, 2H), 3,89-4,02 (m, 2H), 4,39-4,42 (m, 1H), 4,65-4,68 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,85-6,93 (m, 2H), 6,97-7,03 (m, 2H), 7,51-7,53 (m, 1H), 7,87-7,93 (s, 1H)

10

Ejemplo 68

N-(4-(benciloxi)fenil)-4-(piridin-2-ilmetilen)piperidina-1-carboxamida

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 y usando 4-(benciloxi)anilina, se obtuvo el compuesto del título (94 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 2,50 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 5,04 (s, 2H), 6,24 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,891-6,94 (m, 2H), 7,08-7,15 (m, 2H), 7,25-7,28 (m, 2H), 7,31-7,43 (m, 5H), 7,61-7,65 (m, 1H), 8,56-8,58 (m, 1H)

20

Ejemplo 69

N-(4-(benciloxi)fenil)-4-(2,5-difluorobencilideno)piperidina-1-carboxamida

25

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 y usando 4-(benciloxi)anilina, se obtuvo el compuesto del título (85 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 2,43-2,49 (m, 4H), 3,49-3,52 (m, 2H), 3,58-3,61 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 6,24 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,86-6,94 (m, 4H), 6,98-7,01 (m, 1H), 7,25-7,29 (m, 2H), 7,31-7,43 (m, 5H)

30

Ejemplo 70

4-(2,5-difluorobencilideno)-N-(4-(pirimidin-2-iloxi)fenil)piperidina-1-carboxamida

35

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 y usando 4-(pirimidin-2-iloxi)anilina, se obtuvo el compuesto del título (24 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 2,45-2,51 (m, 4H), 3,49-3,54 (m, 2H), 3,60-3,63 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,87-6,94 (m, 2H), 6,98-7,03 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,53-8,56 (m, 2H)

40

Ejemplo 71

N-(4-(fenilamino)fenil)-4-(piridin-2-ilmetilen)piperidina-1-carboxamida

45

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 y usando 4-fenilaminoanilina, se obtuvo el compuesto del título (16 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 2,51 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,63 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 5,60 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,85-6,89 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,09-7,17 (m, 2H), 7,21-7,28 (m, 4H), 7,61-7,66 (m, 1H), 8,58-8,60 (s, 1H)

50

Ejemplo 72

4-(2,5-difluorobencilideno)-N-(4-(fenilamino)fenil)piperidina-1-carboxamida

55

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 y usando 4-fenilaminoanilina, se obtuvo el compuesto del título (42 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 2,44-2,50 (m, 4H), 3,50-3,53 (m, 2H), 3,60-3,63 (m, 2H), 5,59 (s, 1H), 6,27 (s, 2H), 6,86-6,93 (m, 3H), 6,98-7,06 (m, 6H), 7,22-7,28 (m, 3H)

60

Ejemplo 73 (1)

Trifluoroacetato de N-(4-aminofenil)-4-(2,5-difluorobencilideno)piperidina-1-carboxamida

65

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 y usando 4-aminofenilcarbamato de terc-butilo, se obtuvo 4-(4-(2,5-difluorobencilideno)piperidina-1-carboxamido)fenilcarbamato de terc-butilo (79 %) en forma de un sólido blanco. El compuesto de terc-butilo obtenido (2,00 g, 4,51 mmol) se añadió a ácido trifluoroacético (5 ml) a 0° C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el precipitado se recogió por filtración, dando de ese modo el compuesto del título (2,12 g, 87 %) en forma de un sólido blanco.

10 RMN de ¹H (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 2,30-2,35 (m, 2H), 2,36-2,42 (m, 2H), 3,41-3,49 (m, 2H), 3,54-3,59 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 7,11-7,18 (m, 5H), 7,22-7,30 (m, 1H), 7,50-7,55 (m, 2H), 8,72 (s, 1H)

Ejemplo 73

4-(2,5-difluorobencilideno)-N-(4-(3-fenilureido)fenil)piperidina-1-carboxamida

15 Se suspendió el compuesto (200 mg, 0,37 mmol) obtenido en el Ejemplo 73 (1) en diclorometano (3,0 ml), y se añadieron Et₃N (155 μl, 1,12 mmol) e isocianato de fenilo (53,0 mg, 0,44 mmol) al mismo enfriando al mismo tiempo con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y después de extracción con cloroformo, el extracto se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación a presión reducida se purificó usando cromatografía a presión media en columna ultrarrápida de gel de sílice (metanol:cloroformo = 1:50), dando de ese modo el compuesto del título (21,0 mg, 12 %) en forma de un sólido blanco.

25 RMN de ¹H (DMSO-*d*₆): δ (ppm) 2,30-2,35 (m, 2H), 2,36-2,42 (m, 2H), 3,46-3,50 (m, 2H), 3,53-3,58 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 6,92-6,97 (m, 1H), 7,12-7,18 (m, 2H), 7,23-7,37 (m, 7H), 7,42-7,46 (m, 2H), 8,47 (s, 2H), 8,58 (s, 1H)

Ejemplo 74

30 N-(4-(4-(2,5-difluorobencilideno)piperidina-1-carboxamido)fenil)picolinamida

35 Se disolvió ácido picolínico (69,0 mg, 0,56 mmol) en diclorometano (4,0 ml), y después se añadieron HOBt (70,0 mg, 0,56 mmol), WSC (107 mg, 0,56 mmol), el compuesto (200 mg, 0,37 mmol) obtenido en el Ejemplo 73 (1) y Et₃N (103 μl, 0,74 mmol) al mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y después de extracción con cloroformo, el extracto se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación a presión reducida se purificó usando cromatografía a presión media en columna ultrarrápida de gel de sílice (metanol:cloroformo = 1:50), dando de ese modo el compuesto del título (132 mg, 79 %) en forma de un sólido blanco.

40 RMN de ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 2,44-2,50 (m, 4H), 3,50-3,53 (m, 2H), 3,61-3,63 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,86-6,94 (m, 2H), 6,98-7,04 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,46-7,49 (m, 1H), 7,73, (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,88-7,92 (m, 1H), 8,28-8,30 (m, 1H), 8,60-8,62 (m, 1H), 9,98 (s, 1H)

Ejemplo 75

45 N-(4-(4-(2,5-difluorobencilideno)piperidina-1-carboxamido)fenil)tiazol-4-carboxamida

50 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 74 y usando ácido 4-tiazolcarboxílico en lugar de ácido picolínico, se obtuvo el compuesto del título (21 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 2,40-2,46 (m, 4H), 3,45-3,52 (m, 2H), 3,58-3,61 (m, 2H), 6,24 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,84-6,93 (m, 2H), 6,97-7,03 (m, 1H), 7,37 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,23 (1H)

Ejemplo 76

4-(2,5-difluorobencilideno)-N-(4-(tiofeno-3-carboxamido)fenil)piperidina-1-carboxamida

60 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 73 y usando cloruro de 3-tiofenocarbonilo en lugar de isocianato de fenilo, se obtuvo el compuesto del título (72 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 2,44-2,50 (m, 4H), 3,51-3,54 (m, 2H), 3,60-3,63 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,87-6,93 (m, 2H), 6,99-7,04 (m, 1H), 7,33-7,40 (m, 3H), 7,45-7,53 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,97 (s, 1H)

Ejemplo 77

4-(2,5-difluorobencilideno)-N-(4-isobutiramidofenil)piperidina-1-carboxamida

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 73 y usando cloruro isobutirilo en lugar de isocianato de fenilo, se obtuvo el compuesto del título (52 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H (DMSO- d_6): δ (ppm) 1,07 (d, J = 4,0 Hz, 6H), 2,31-2,34 (m, 2H), 2,37-2,40 (m, 2H), 2,54-2,59 (m, 1H), 3,45-3,48 (m, 2H), 3,54-3,56 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 7,12-7,17 (m, 2H), 7,23-7,29 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,50 (s, 1H), 9,66 (s, 1H)

10 Ejemplo 78

2-((4-(2,5-difluorobencilideno)piperidina-1-carboxamido)metil)benzoato de metilo

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 y usando 2-(aminometil)benzoato de metilo, se obtuvo el compuesto del título (42 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H (CDCl $_3$): δ (ppm) 2,33-2,38 (m, 4H), 3,35-3,38 (m, 2H), 3,46-3,49 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,57-4,59 (m, 2H), 6,02-6,05 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,83-6,90 (m, 2H), 6,95-7,01 (m, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,48-7,52 (m, 1H), 7,59-7,61 (m, 1H), 7,94-7,96 (m, 1H)

20 Ejemplo 79 (1)

Trifluoroacetato de N-(6-aminopiridin-3-il)-4-(2,5-difluorobencilideno)piperidina-1-carboxamida

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 y usando 5-aminopiridin-2-ilcarbamato de terc-butilo, se obtuvo 5-(4-(2,5-difluorobencilideno)piperidina-1-carboxamido)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo (23 %) en forma de un sólido blanco. El compuesto de terc-butilo obtenido (1,00 g, 2,25 mmol) se añadió a ácido trifluoroacético (5 ml) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, y el precipitado se recogió por filtración, dando de ese modo el compuesto del título (820 mg, 83 %) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 79

N-(5-(4-(2,5-difluorobencilideno)piperidina-1-carboxamido)piridin-2-il)picolinamida

35 Se disolvió ácido picolínico (84,0 mg, 0,68 mmol) en diclorometano (4,0 ml), y después se añadieron HOBt (84,0 mg, 0,68 mmol), WSC (130 mg, 0,68 mmol), el compuesto (200 mg, 0,45 mmol) obtenido en el Ejemplo 79 (1) y Et $_3$ N (126 μ l, 0,90 mmol) al mismo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y después de extracción con cloroformo, el extracto se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación a presión reducida se purificó usando cromatografía a presión media en columna ultrarrápida de gel de sílice (metanol:cloroformo = 1:30), dando de ese modo el compuesto del título (96,0 mg, 47 %) en forma de un sólido blanco.

45 RMN de ^1H (CDCl $_3$): δ (ppm) 2,45-2,53 (m, 4H), 3,52-3,57 (m, 2H), 3,62-3,67 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,86-6,96 (m, 2H), 6,98-7,05 (m, 1H), 7,46-7,51 (m, 1H), 7,87-7,94 (m, 2H), 8,27-8,30 (m, 1H), 8,33-8,36 (m, 1H), 8,37-8,41 (m, 1H), 8,61-8,64 (m, 1H), 10,51 (s, 1H)

Ejemplo 80

N-(5-(4-(2,5-difluorobencilideno)piperidina-1-carboxamido)piridin-2-il)tiazol-4-carboxamida

50 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 79 y usando ácido 4-tiazolcarboxílico en lugar de ácido picolínico, se obtuvo el compuesto del título (36 %) en forma de un sólido blanco.

55 RMN de ^1H (CDCl $_3$): δ (ppm) 2,45-2,53 (m, 4H), 3,52-3,57 (m, 2H), 3,62-3,66 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,86-6,96 (m, 2H), 6,98-7,06 (m, 1H), 7,87-7,92 (m, 1H), 8,28-8,36 (m, 3H), 8,81 (s, 1H), 9,78 (s, 1H)

60 Ejemplo 81 (1)

(2-aminotiazol-5-il)metanol

65 Se disolvió 2-amino-5-formiltiazol (11,5 g, 90 mmol) en metanol (120 ml), y se añadió borohidruro sódico (5,11 g, 135 mmol) al mismo enfriando al mismo tiempo con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadieron acetona (6 ml) y agua (10 ml) a la mezcla de reacción, seguido de agitación. El residuo obtenido por evaporación de la mezcla de reacción a presión reducida se purificó usando cromatografía a presión media en

columna ultrarrápida de gel de sílice (metanol:cloroformo = 1:15), dando de ese modo el compuesto del título (5,09 g, 43 %) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 81 (2)

5-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)tiazol-2-amina

Se disolvió el compuesto (651 mg, 5,0 mmol) obtenido en el Ejemplo 81 (1) en nitrometano (50 ml), y se añadieron ácido trifluorometanosulfónico (1,33 ml, 15 mmol) y 1,2,4-triazol (2,07 g, 30 mmol) al mismo. Después, la mezcla se calentó hasta 80 °C, seguido de agitación durante 16 horas. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción, se añadió NH₃ 7 N/MeOH (2,5 ml) a la misma, seguido de agitación. El residuo obtenido por evaporación de la mezcla de reacción a presión reducida se purificó usando cromatografía a presión media en columna ultrarrápida de gel de sílice (metanol:cloroformo = 1:50), dando de ese modo el compuesto del título (379 mg, 42 %) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 81

N-5-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)tiazol-2-il)-4-(2,5-difluorobencilideno)piperidina-1-carboxamida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 y usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 81 (2), se obtuvo el compuesto del título (37 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 2,41-2,50 (m, 4H), 3,51-3,56 (m, 2H), 3,61-3,65 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 6,28 (s, 1H), 6,83-6,95 (m, 2H), 6,98-7,05 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,61 (brs, 1H)

Ejemplo 82 (1)

5-((2-metil-1H-imidazol-1-il)metil)tiazol-2-amina

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 81 (2) y usando 2-metil-1H-imidazol en lugar de 1,2,4-triazol, se obtuvo el compuesto del título (37 %) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 82

4-(2,5-difluorobencilideno)-N-5-((2-metil-1H-imidazol-1-il)metil)tiazol-2-il)piperidina-1-carboxamida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 y usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 82 (1), se obtuvo el compuesto del título (45 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 2,36-2,58 (m, 7H), 3,46-3,56 (m, 2H), 3,61-3,66 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,26 (s, 1H), 6,83-6,95 (m, 4H), 6,97-7,05 (m, 1H), 7,10 (s, 1H)

Ejemplo 83

N-5-((2-metil-1H-imidazol-1-il)metil)tiazol-2-il)-4-(piridin-2-ilmetilen)piperidina-1-carboxamida

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 y usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 82 (1), se obtuvo el compuesto del título (34 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 2,38 (s, 3H), 2,44-2,58 (m, 2H), 2,97-3,02 (m, 2H), 3,55-3,60 (m, 2H), 3,62-3,67 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,08-7,16 (m, 3H), 7,60-7,67 (m, 1H), 8,56-8,59 (m, 1H)

Ejemplo 84 (1)

5-(morfolinometil)tiazol-2-ilcarbamato de terc-butilo

Se disolvió 2-amino-5-formiltiazol (457 mg, 2,0 mmol) en diclorometano (15 ml), y se añadieron morfolina (0,26 ml, 3,0 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (636 mg, 3,0 mmol) al mismo enfriando al mismo tiempo con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, y después de extracción con cloroformo, el extracto se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el desecante por filtración, el residuo obtenido por evaporación a presión reducida se purificó usando cromatografía a presión media en columna ultrarrápida de gel de sílice (metanol:cloroformo = 1:30), dando de ese modo el compuesto del título (412 mg, 69 %) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 84 (2)

Clorhidrato de 5-(morfolinometil)tiazol-2-amina

- 5 Se suspendió el compuesto (433 mg, 1,45 mmol) obtenido en el Ejemplo 84 (1) en acetato de etilo (5,0 ml), y se añadió cloruro de hidrógeno 4 N/acetato de etilo (1,45 ml, 5,8 mmol) al mismo, seguido de agitación a 50 °C durante una noche. Después de enfriarse la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, el precipitado se recogió por filtración, dando de ese modo el compuesto del título (366 mg, 93 %) en forma de un sólido amarillo.

10 Ejemplo 84

4-(2,5-difluorobencilideno)-N-(5-(morfolinometil)tiazol-2-il)piperidina-1-carboxamida

- 15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 y usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 84 (2), se obtuvo el compuesto del título (8 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 2,40-2,50 (m, 8H), 3,53-3,57 (m, 2H), 3,62-3,72 (m, 8H), 6,27 (s, 1H), 6,86-6,95 (m, 2H), 6,98-7,03 (m, 1H), 7,11 (s, 1H)

20 Ejemplo 85

4-(piridin-2-ilmetileno)-N-(quinolin-3-il)piperidina-1-carboxamida

- 25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 y usando 3-amino-quinolina (100 mg, 694 μmol) en lugar de 2-amino-6-bromobenzotiazol, se obtuvo el compuesto del título (85 mg, 36 %) en forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 2,54 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,67 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 6,42 (s, 1H), 7,11 (dd, J = 4,8, 7,2 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50-7,78 (m, 5H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,02 (s, 1H)

30

Ejemplo de ensayo

Acción inhibitoria de prostaglandina D sintasa hematopoyética (H-PGDS)

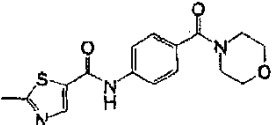
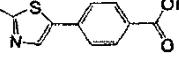
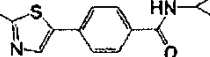
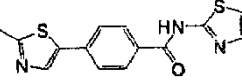
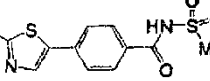
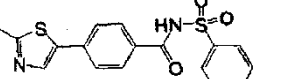
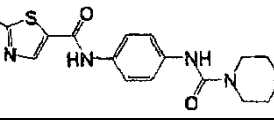
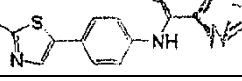
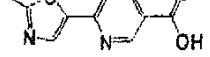
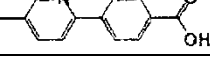
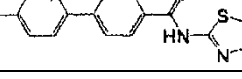
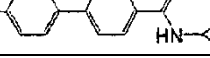
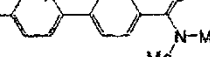
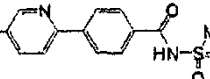
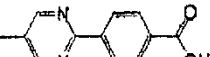
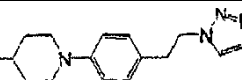
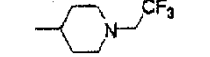
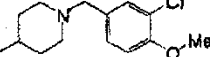

- 35 El ensayo se realizó de acuerdo con el método de Urade, Y. et al. (J. Biol. Chem., 262, 3820-3825, (1987)). Más específicamente, se preincubó una mezcla de reacción (49 μl) que contenía Tris-HCl 100 mM (pH 8,0), glutatión en forma reducida 1 mM, 0,1 mg/ml de γ -globulina, H-PGDS human (c.s.), y un compuesto (0,1 μM) a 25 °C durante 5 minutos. Se añadió una solución de DMSO (concentración final: 1 %) al grupo de control de disolvente.
- 40 Posteriormente, se añadió 1 μl de [^{14}C] prostaglandina H2 (concentración final: 10 μM) para iniciar la reacción. Un minuto después del inicio de la reacción, se añadieron 250 μl de una solución de detención de reacción (dietiléter/metanol/ácido cítrico 1 M (30/4/1)) enfriada con hielo para detener la reacción. Después de detenerse la reacción, se aplicaron 50 μl de la parte de capa superior (fase de disolvente orgánico) a una placa TLC y se revelaron a -20 °C durante 45 minutos (disolvente de revelado: dietiléter/metanol/ácido acético (90/2/1)). Después de secarse la placa TLC y exponerse a una placa de imágenes durante de 1 a 24 horas, se analizó la radiactividad correspondiente a prostaglandina D2 (PGD2) usando un analizador de imágenes (producido por Fujifilm Corporation). Se calcularon el área (%) ocupada por la banda de PGD2 por carril y la tasa de inhibición (%) de cada compuesto de ejemplo a 0,1 μM respecto al grupo de control en cada experimento. La Tabla 1 muestra los resultados.

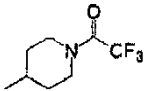
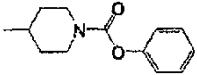
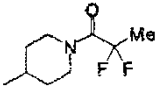
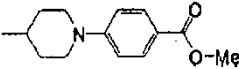
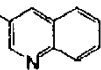
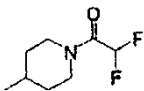
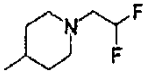
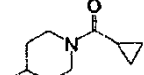
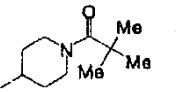
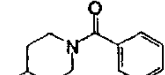
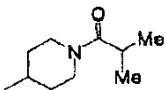
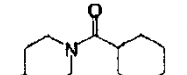
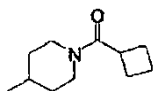
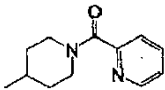
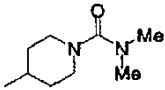
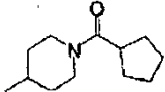
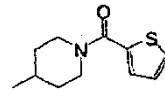
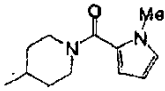
50 Tabla 1

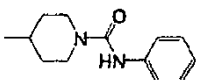
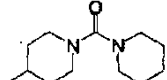
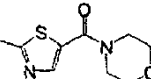
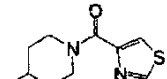
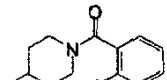
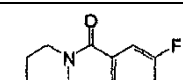
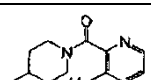
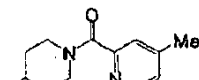
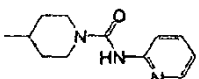
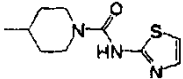
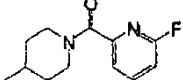
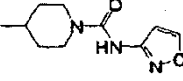
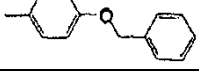
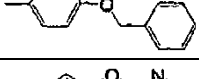
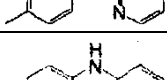
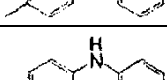
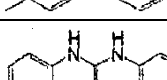
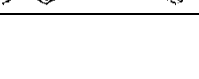
Tabla 1

Ejemplo	X1	X2	X3	n	-A-B	Inh. de H-PGDS (% a 0,1 μM)
1	N	CH	CH	0		70,9

2	N	CH	CH	0		64,4
3	N	CH	CH	0		85,7
4	N	CH	CH	0		62,9
5	N	CH	CH	0		77,8
6	N	CH	CH	0		78,8
7	N	CH	CH	0		74,2
8	N	CH	CH	0		80
9	N	CH	CH	0		76,6
10	N	CH	CH	0		61,9
11	N	CH	CH	0		52,4
12	N	CH	CH	0		52,5
13	N	CH	CH	0		48,3
14	N	CH	CH	0		53,9
15	N	CH	CH	0		68,6
16	N	CH	CH	0		52,7
17	N	CH	CH	0		65
18	N	CH	CH	0		65,1

19	N	CH	CH	0		55,1
20	N	CH	CH	0		61,4
21	N	CH	CH	0		58,7
22	N	CH	CH	0		66,5
23	N	CH	CH	0		65,9
24	N	CH	CH	0		68,2
25	N	CH	CH	0		56,4
26	N	CH	CH	0		57,4
27	N	CH	CH	0		50,2
28	N	CH	CH	0		53,2
29	N	CH	CH	0		78,8
30	N	CH	CH	0		67,1
31	N	CH	CH	0		52,9
32	N	CH	CH	0		76,1
33	N	CH	CH	0		50
34	CF	CH	CF	0		77,8
35	CF	CH	CF	0		77,2
36	CF	CH	CF	0		58,3
37	CF	CH	CF	0		64,8

38	CF	CH	CF	0		82,9
39	CF	CH	CF	0		62,9
40	CF	CH	CF	0		71,4
41	CF	CH	CF	0		59
42	CF	CH	CF	0		61,4
43	CF	CH	CF	0		68
44	CF	CH	CF	0		81
45	CF	CH	CF	0		48,8
46	CF	CH	CF	0		77,3
47	CF	CH	CF	0		62
48	CF	CH	CF	0		65,7
49	CF	CH	CF	0		39,6
50	CF	CH	CF	0		59,9
51	CF	CH	CF	0		50
52	CF	CH	CF	0		74,6
53	CF	CH	CF	0		69
54	CF	CH	CF	0		85,9
55	CF	CH	CF	0		70,9

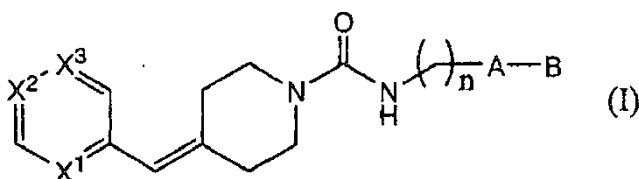
56	CF	CH	CF	0		59,3
57	CF	CH	CF	0		62,3
58	CF	CH	CF	0		80,8
59	CF	CH	CF	0		76,8
60	CF	CH	CF	0		67,1
61	CF	CH	CF	0		67,7
62	CF	CH	CF	0		54,2
63	CF	CH	CF	0		64,7
64	CF	CH	CF	0		51
65	CF	CH	CF	0		55,4
66	CF	CH	CF	0		68,6
67	CF	CH	CF	0		51,7
68	N	CH	CH	0		59,8
69	CF	CH	CF	0		51,3
70	CF	CH	CF	0		84,2
71	N	CH	CH	0		62,9
72	CF	CH	CF	0		68,7
73	CF	CH	CF	0		71

74	CF	CH	CF	0		70,9
75	CF	CH	CF	0		71,2
76	CF	CH	CF	0		79,4
77	CF	CH	CF	0		68,1
78	CF	CH	CF	1		48,3
79	CF	CH	CF	0		56,8
80	CF	CH	CF	0		66
81	CF	CH	CF	0		72,8
82	CF	CH	CF	0		82,7
83	N	CH	CH	0		41,6
84	CF	CH	CF	0		78,5
85	N	CH	CH	0		35

Como se muestra en la Tabla 1, los compuestos de piperidina de la presente invención mostraron un fuerte efecto inhibidor de H-PGDS.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de piperidina representado por la Fórmula (I)



en la que X^1 , X^2 , y X^3 son iguales o diferentes y cada uno representa N o C-R¹;
n es 0 o 1;

A es fenileno, un grupo heterocíclico saturado divalente, o un grupo heterocíclico insaturado divalente;

B es hidrógeno, halógeno, alquilo que puede tener un sustituyente, alquenilo que puede tener un sustituyente, fenilo que puede tener un sustituyente, aralquilo que puede tener un sustituyente, heteroaralquilo que puede tener un sustituyente, un grupo heterocíclico saturado que puede tener un sustituyente, un grupo heterocíclico insaturado que puede tener un sustituyente, NR²R³, (C=O)R⁴, u O-R⁵;

R¹ es hidrógeno, halógeno, o alquilo;

R² y R³ son iguales o diferentes y cada uno representa hidrógeno, fenilo, alquilcarbonilo, carbonilo heterocíclico saturado o insaturado, fenilaminocarbonilo, o alcocarbonilo;

R⁴ es alquilo sustituido, cicloalquilo, trifluorometilo, fenilo, un grupo heterocíclico insaturado, heteroaralquilo, un grupo heterocíclico saturado, o NR⁶R⁷;

R⁵ es fenilo, aralquilo, o un grupo heterocíclico insaturado;

R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y cada uno representa hidrógeno, alquilo, ciclohexilo, fenilo que puede tener un sustituyente, un grupo heterocíclico insaturado, aralquilo, o heteroaralquilo; o

R⁶ y R⁷, tomados junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo pirrolidilo o un grupo piperidilo; o

una sal del mismo.

2. El compuesto de piperidina o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

X^1 es nitrógeno, y X^2 y X^3 son iguales o diferentes y cada uno representa CH; o

X^1 y X^3 son iguales o diferentes y cada uno representa C-R¹, y X^2 es CH; y

R¹ es halógeno.

3. Una composición farmacéutica que comprende:

una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

4. Un inhibidor de prostaglandina D sintasa que comprende:

una cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5. Un agente para prevenir o tratar una enfermedad en que participa la prostaglandina D2 o un metabolito de la misma, comprendiendo el agente:

una cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

6. El agente de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la enfermedad en que participa la prostaglandina D2 o un metabolito de la misma es una enfermedad alérgica o una enfermedad inflamatoria.

7. Uso de un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 para producir un agente para prevenir o tratar una enfermedad en la que participa la prostaglandina D2 o un metabolito de la misma.

8. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad en la que participa la prostaglandina D2 o un metabolito de la misma.