

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 421**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 211/46 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.10.2012 PCT/IB2012/055424**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.04.2013 WO13050987**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.10.2012 E 12795066 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2017 EP 2763978**

54 Título: **Derivados de carbamato/urea que contienen anillos de piperidina y piperazina como inhibidores del receptor H3.**

30 Prioridad:

08.10.2011 WO PCT/CN2011/080529
13.09.2012 WO PCT/CN2012/081326

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.07.2017

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

WANG, TIELIN y
ZHANG, XUECHUN

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 624 421 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

Derivados de carbamato/urea que contienen anillos de piperidina y piperazina como inhibidores del receptor H3.

5 La invención se refiere a derivados de carbamato/urea, a su preparación, y a medicamentos que los comprenden.

La histamina es un transmisor químico multifuncional que señala a través de los receptores acoplados con proteína-G de superficie celular específicos (GPCRs). Hasta la fecha, se han identificado cuatro sub-tipos de receptores de histamina: H1, H2, H3 y H4. El receptor H3 es un receptor acoplado con proteína-G (GPCR) pre-sináptico que se encuentra predominantemente en el sistema nervioso central, aunque también se encuentran niveles más bajos en el sistema nervioso periférico. Se han reportado genes que codifican el receptor H3 en diferentes organismos, incluyendo en los seres humanos, y el empalme alternativo de este gen parece dar como resultado, múltiples isoformas. El receptor H3 es un auto- y hetero-receptor cuya activación conduce a una liberación reducida de neurotransmisores (incluyendo histamina, acetilcolina, norepinefrina, dopamina y glutamato) a partir de las neuronas en el cerebro, y está involucrado en la regulación de los procesos tales como sueño y vigilia, alimentación y memoria. En ciertos sistemas, el receptor H3 puede ser constitutivamente activo.

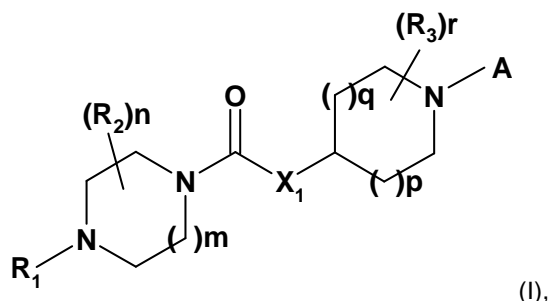
Los antagonistas del receptor H3 aumentan la liberación de la histamina cerebral y otros neurotransmisores, lo cual a su vez induce una vigilia prolongada, una mejora en los procesos cognitivos, una reducción en la ingesta de alimento, y una normalización de los reflejos vestibulares. Los antagonistas del receptor H3 se describen, por ejemplo, en Lazewska y Kiec-Kononowicz, Expert Opin Ther Patents, 2010, 20(9), 1147-1169; Raddatz y colaboradores, Current Topics in Medicinal Chemistry, 2010, 10, 153-169; Publicaciones Internacionales Números WO2007052124; WO2007016496 y WO2004101546.

Debido a que las sendas de histamina han sido implicadas en una amplia gama de trastornos, en particular en los trastornos del sueño y vigilia con somnolencia excesiva durante el día, por ejemplo, narcolepsia, los antagonistas del receptor H3 se consideran útiles para la farmacoterapia de esos trastornos.

Existe una necesidad de proporcionar nuevos antagonistas del receptor H3 que sean buenos fármacos candidatos. En particular, los compuestos preferidos deben enlazarse potentemente a los receptores H3 mientras que muestren poca afinidad por otros receptores, por ejemplo, los receptores que medien efectos secundarios significativos, tales como los canales de hERG que pueden inducir efectos secundarios cardiovasculares. Deben ser bien absorbidos desde el tracto gastrointestinal, deben ser suficientemente estables metabólicamente, deben poseer propiedades farmacocinéticas favorables, suficiente absorción en el cerebro, rápido establecimiento, y duración de acción suficientemente larga. Por ejemplo, para el tratamiento de narcolepsia, la propiedad farmacocinética del compuesto debería conducir a una buena vigilia durante el día, pero debe igualmente conducir a un impacto mínimo sobre el sueño nocturno. Los fármacos candidatos no deben ser tóxicos, y deben demostrar pocos efectos secundarios. Adicionalmente, el fármaco candidato ideal será capaz de existir en una forma física que sea estable, no higroscópica, y que se formule fácilmente.

Los compuestos de la invención son antagonistas del receptor H3 y, por consiguiente, son potencialmente útiles en el tratamiento de una amplia gama de trastornos, en particular narcolepsia.

En un primer aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I:



40

o a una sal del mismo, en donde:

45 R_1 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalqueno de 5 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; en donde este alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono puede estar sustituido una vez o más de una vez por halógeno, hidroxilo, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; y en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de

carbono o cicloalqueno de 5 a 6 átomos de carbono puede estar sustituido una vez o más de una vez por halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

m es 1 o 2;

5 n es 0, 1, 2, 3 o 4;

10 cada R_2 es independientemente halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-amino, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, halo-alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono o halo-alquino de 2 a 6 átomos de carbono;

15 o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono se puede unir directamente al metileno o por medio de un alqueno de 1 a 2 átomos de carbono, y en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono puede estar sustituido una vez o más de una vez por halógeno; o dos R_2 en el mismo átomo de carbono forman, junto con ese átomo de carbono, un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

X_1 es oxígeno

20 p es 1 y q es 1;

p es 0 y q es 1; o

p es 0 y q es 0;

r es 0, 1, 2, 3 o 4;

25 cada R_3 es independientemente halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-amino, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, halo-alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono o halo-alquino de 2 a 6 átomos de carbono;

35 o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono se puede unir directamente al metileno o por medio de un alqueno de 1 a 2 átomos de carbono, y en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono puede estar sustituido una vez o más de una vez por halógeno; o dos R_3 en el mismo átomo de carbono forman, junto con ese átomo de carbono, un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; A es un sistema de anillo aromático monocíclico de cinco a seis miembros o bicíclico fusionado de ocho a diez miembros, en donde este sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_5 ;

40 cada R_5 es independientemente halógeno; ciano; nitro; hidroxilo; amino; $-C(O)H$; $-C(O)NH_2$; $-C(O)OH$; $-X_2-R_6$; o $-X_3-B_1$;

45 X_2 se selecciona a partir de un enlace; carbonilo; oxígeno; azufre; $-S(O)-$; $-S(O)_2-$; amino, el cual puede estar sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; $-N(R_a)-C(O)-$; $-C(O)-N(R_b)-$; $-C(O)-O-$; $-O-C(O)-$; $-N(R_c)-S(O)_2-$; $-S(O)_2-N(R_d)-$; y $-NHC(O)NH-$;

R_a , R_b , R_c y R_d son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

50 R_6 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; ciano-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; carboxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carboniloxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; amino-

- 5 carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-sulfonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-sulfonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- alqueno de 2 a 6 átomos de carbono; halo-alqueno de 2 a 6 átomos de carbono; alquino de 2 a 6 átomos de carbono; halo-alquino de 2 a 6 átomos de carbono;
- 10 X_3 es un enlace o alqueno de 1 a 3 átomos de carbono, en donde un átomo de carbono del alqueno de 1 a 3 átomos de carbono puede ser reemplazado por un grupo seleccionado a partir de carbonilo; oxígeno; azufre; $-S(O)-$; $-S(O)_2-$; amino, el cual puede estar sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; $N(R_e)-C(O)-$; $-C(O)-N(R_f)-$; $-C(O)-O-$; $-O-C(O)-$; $-N(R_g)-S(O)_2-$; $-S(O)_2-N(R_h)-$; y $-NHC(O)NH-$;
- R_e , R_f , R_g y R_h son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- 15 B_1 es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros, el cual puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático, y el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo a su vez puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_7 ;
- cada R_7 es independientemente halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o dos R_7 en el mismo átomo del anillo son juntos oxo;
- 20 o dos R_5 en átomos adyacentes del anillo forman, junto con esos átomos del anillo, un sistema de anillo monocíclico fusionado insaturado no aromático de cinco a siete miembros, el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo a su vez puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_8 , y en donde cada R_8 es independientemente halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o dos R_8 en el mismo átomo del anillo son juntos oxo;
- 25 A menos que se especifique de otra manera, el término "compuestos de la invención" se refiere a los compuestos de la fórmula (I), y de las sub-fórmulas de la misma (por ejemplo, los compuestos de la fórmula (I-1)); las sales de los compuestos y/o; los hidratos o solvatos de los compuestos, sales y/o; así como todos los estereoisómeros (incluyendo diaestereoisómeros y enantiómeros), tautómeros así como las fracciones inherentemente formadas (por ejemplo, polimorfos, solvatos y/o hidratos).
- 30 A menos que se indique de otra manera, las expresiones usadas en esta invención tienen los siguientes significados:
- 35 "Alquilo" representa un grupo alquilo de cadena recta o de cadena ramificada y, por ejemplo, puede ser metilo, etilo, propilo normal o isopropilo, butilo normal, isobutilo, butilo secundario o butilo terciario, pentilo normal, hexilo normal; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono de preferencia representa un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono de cadena recta o de cadena ramificada, dándose una preferencia particular a metilo, etilo, propilo normal, iso-propilo y butilo terciario.
- 40 Cada parte de alquilo de "alcoxilo", "halo-alquilo", etc., tendrá el mismo significado que se describe en la definición de "alquilo" anteriormente mencionada, en especial con respecto a la linealidad y tamaño preferencial.
- "Cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono" representa una fracción alicíclica saturada que tiene de tres a seis átomos de carbono. Este término se refiere a grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
- 45 Un sustituyente que está sustituido "una vez o más de una vez", por ejemplo, como se define para A, está de preferencia sustituido por uno a tres sustituyentes.
- 50 Halógeno es en general flúor, cloro, bromo, o yodo; de preferencia flúor, cloro o bromo. Los grupos halo-alquilo de preferencia tienen una longitud de cadena de 1 a 4 átomos de carbono, y son, por ejemplo, fluoro-metilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, cloro-metilo, dicloro-metilo, tricloro-metilo, 2,2,2-trifluoro-etilo, 2-fluoro-etilo, 2-cloro-etilo, pentafluoro-etilo, 1,1-difluoro-2,2,2-tricloro-etilo, 2,2,2-tricloro-etilo, 1,1,2,2-tetrafluoro-etilo, 2,2,3,3-tetrafluoro-propilo, 2,2,3,3,3-pentafluoro-propilo o 2,2,3,4,4,4-hexafluoro-butilo.
- En el contexto de la invención, la definición de A como un "sistema de anillo aromático monocíclico de cinco a seis miembros, el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos" abarca fenilo o un sistema de anillo aromático heterocíclico monocíclico de cinco a seis miembros.
- En el contexto de la invención, la definición de A como un "sistema de anillo aromático bicíclico fusionado de

ocho a diez miembros, el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos" abarca naftilo o un sistema de anillo aromático heterocíclico de ocho a diez miembros.

En el contexto de la invención, la definición de B₁ como un "sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros, el cual puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático, y el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos" abarca los grupos hidrocarburo monocíclicos aromáticos o no aromáticos de tres a siete miembros y los sistemas de anillo heterocíclico aromático o no aromático de los mismos tamaños.

En el contexto de la invención, la definición de dos R₅ como un "sistema de anillo monocíclico fusionado insaturado no aromático de cinco a siete miembros, el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos" abarca un grupo hidrocarburo monocíclico insaturado no aromático de cinco a siete miembros o un sistema de anillo heterocíclico monocíclico insaturado no aromático de cinco a siete miembros. Todos estos grupos/sistemas de anillos comprenden cuando menos un doble enlace, el cual es compartido con el sistema de anillo aromático A con el que están fusionados.

Los ejemplos de los sistemas de anillos heterocíclicos son: pirrol, pirrolina, pirrolidina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, triazol, triazolina, triazolidina, tetrazol, furano, dihidrofurano, tetrahydrofurano, oxadiazol, dioxolano, tiofeno, dihidro-tiofeno, tetrahydro-tiofeno, oxazol, oxazolina, oxazolidina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, tiazol, tiazolina, tiazolidina, isotiazol, isotiazolina, isotiazolidina, tiadiazol, tiadiazolina, tiadiazolidina, piridina, piperidina, piridazina, pirazina, piperazina, triazina, pirano, tetrahydro-pirano, tiopirano, tetrahydro-tiopirano, oxazina, tiazina, dioxina, morfolina, purina, pteridina.

Los compuestos de la fórmula I pueden existir en una forma ópticamente activa o en forma de mezclas de isómeros ópticos, por ejemplo, en forma de mezclas racémicas o de mezclas diaestereoméricas. En particular, puede haber átomos de carbono asimétricos presentes en los compuestos de la fórmula I, y sus sales. A menos que se disponga de otra manera en la presente, todos los isómeros ópticos y sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, son abarcados por la invención.

Como se utiliza en la presente, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en el arreglo y configuración de los átomos. También como se utiliza en la presente, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas, las cuales pueden existir para un compuesto dado de la invención, e incluyen los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente se puede unir en un centro quiral de un átomo de carbono. El término "quiral" se refiere a las moléculas que tienen la propiedad de no poderse superponer en su compañera de imagen de espejo, mientras que el término "aquiral" se refiere a las moléculas que se pueden superponer en su compañera de imagen de espejo. Por consiguiente, la invención incluye los enantiómeros, diaestereómeros o racematos del compuesto. "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes de espejo que no se pueden superponer uno del otro. Una mezcla de 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica en donde sea apropiado. Los "diaestereoisómeros" son estereoisómeros que tienen cuando menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes de espejo uno del otro. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada átomo de carbono quiral puede ser especificada por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce, pueden ser designados con (+) o (-), dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en que hagan girar la luz polarizada llana en la longitud de onda de la línea D de sodio. Los compuestos descritos en la presente pueden contener uno o más centros asimétricos, y por consiguiente, pueden dar lugar a enantiómeros, diaestereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de la estereoquímica absoluta, como (R) o (S). A menos que se disponga de otra manera en la presente, la invención pretende incluir todos los posibles isómeros, incluyendo las mezclas racémicas, las formas ópticamente puras, y las mezclas de intermediarios. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintonos quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver empleando las técnicas convencionales.

Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede ser de la configuración E o Z.

Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente de cicloalquilo puede tener una configuración *cis* o *trans*.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, de carbono, o similares) de los compuestos de la invención pueden estar presente en una configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo en la configuración (R), (S) o (R,S). En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene cuando menos un exceso enantiomérico del 50 %, cuando menos un exceso enantiomérico del 60 %, cuando menos un exceso enantiomérico del 70 %, cuando menos un exceso enantiomérico del 80 %, cuando menos un exceso enantiomérico del 90 %, cuando menos un exceso enantiomérico del 95 %, o cuando menos un exceso enantiomérico del 99 % en la configuración (R) o (S). Los sustituyentes en los átomos con enlaces insaturados, si es posible, pueden estar presentes en la forma *cis* (Z) o *trans* (E).

De conformidad con lo anterior, como se utiliza en la presente, un compuesto de la invención puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (*cis* o *trans*) sustancialmente puros, diaestereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos, o mezclas de los mismos.

- 5 Cualesquiera mezclas de isómeros resultantes se pueden separar con base en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diaestereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionaria.

10 Cualesquiera racematos resultantes de los productos finales o de los intermediarios se pueden resolver en los antípodos ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diaestereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activos, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, por consiguiente, se puede emplear una fracción básica para resolver los compuestos de la invención en sus antípodos ópticos, por ejemplo, mediante la cristalización fraccionaria de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo ácido tartárico, ácido dibenzoil-tartárico, ácido diacetil-tartárico, ácido di-*O*,*O'*-*p*-toluoil-tartárico, ácido mandélico, ácido málico, o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC), utilizando un adsorbente quiral.

15 Dependiendo de la definición del sustituyente, los compuestos de la fórmula I pueden presentarse en diferentes formas tautoméricas. Todas las formas tautoméricas de los compuestos de la fórmula I son abarcadas por la invención.

20 Como se utilizan en la presente, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto respectivo, por ejemplo, de un compuesto de la invención o de un compuesto de la fórmula II-1. Las "sales" incluyen en particular las "sales farmacéuticamente aceptables". El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención, y que típicamente no son biológicamente o de otra manera indeseables. Los compuestos de la invención pueden ser capaces de formar sales de ácidos y/o de bases, en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo, o de grupos similares a los mismos.

25 Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/ bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canfor-sulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metil-sulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfo-salicilato, tartrato, tosilato, y trifluoro-acetato.

30 Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

35 Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metan-sulfónico, ácido etan-sulfónico, ácido toluen-sulfónico, ácido sulfo-salicílico, y similares. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas.

40 Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, las sales de amonio y de los metales de las columnas I a XII de la Tabla Periódica. En ciertas realizaciones, las sales se derivan a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

45 Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas que se presentan naturalmente, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio de iones, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropil-amina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietil-amina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

50 Las sales farmacéuticamente aceptables de la invención se pueden sintetizar a partir de una fracción básica o ácida, mediante los métodos químicos convencionales. En términos generales, estas sales se pueden preparar mediante la reacción de las formas del ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tales como hidróxido, carbonato, o bicarbonato de Na, Ca, Mg, o K, o similares), o mediante la reacción de las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Estas reacciones típicamente se llevan a cabo en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En términos generales, es recomendable el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetónitrilo, cuando sea practicable. Las listas de las sales

adecuadas adicionales se pueden encontrar, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20ª Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

5 Cuando están presentes tanto un grupo básico como un grupo ácido en la misma molécula, los compuestos de la invención también pueden formar sales internas, por ejemplo, moléculas zwitteriónicas.

10 Cualquier fórmula dada en la presente también pretende representar las formas no marcadas así como las formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados tienen las estructuras ilustradas por las fórmulas dadas en la presente, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionados. Los ejemplos de los isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I respectivamente. La invención incluye diferentes compuestos isotópicamente marcados, como se definen en la presente, por ejemplo, aquéllos en donde están presentes isótopos radioactivos, tales como ^3H y ^{14}C , o aquéllos en donde están presentes isótopos no radioactivos, tales como ^2H y ^{13}C . Estos compuestos isotópicamente marcados son útiles en los estudios metabólicos (con ^{14}C), en los estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), en las técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada con emisión de un solo fotón (SPECT), incluyendo los ensayos de distribución del fármaco o del sustrato en el tejido, o en el tratamiento radioactivo de los pacientes. En particular, puede ser particularmente recomendable un ^{18}F o un compuesto marcado para los estudios de PET o SPECT. Los compuestos isotópicamente marcados de la fórmula (I) se pueden preparar en términos generales mediante las técnicas convencionales conocidas por los expertos en este campo, o mediante procesos análogos a aquéllos descritos en los ejemplos y preparaciones acompañantes, utilizando reactivos isotópicamente marcados apropiados en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

25 Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la vida media *in vivo* o requerimientos de dosificación reducida, o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I). La concentración de este isótopo más pesado, específicamente deuterio, se puede definir por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", como se utiliza en la presente, significa la proporción entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención es denotado como deuterio, este compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de cuando menos 3500 (52.5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), cuando menos 4000 (60 % de incorporación de deuterio), cuando menos 4500 (67.5 % de incorporación de deuterio), cuando menos 5000 (75 % de incorporación de deuterio), cuando menos 5500 (82.5 % de incorporación de deuterio), cuando menos 6000 (90 % de incorporación de deuterio), cuando menos 6333.3 (95 % de incorporación de deuterio), cuando menos 6466.7 (97 % de incorporación de deuterio), cuando menos 6600 (99 % de incorporación de deuterio), o cuando menos 6633.3 (99.5 % de incorporación de deuterio).

40 Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquéllos en donde el solvente de cristalización puede ser isotópicamente sustituido, por ejemplo, D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

45 Los compuestos de la invención que contienen grupos capaces de actuar como donadores y/o aceptores para enlaces de hidrógeno, pueden ser capaces de formar co-cristales con formadores de co-cristales adecuados. Estos co-cristales se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula (I) mediante procedimientos de formación de co-cristales conocidos. Estos procedimientos incluyen molienda, calentamiento, co-sublimación, co-fusión, o contacto en solución de los compuestos de la fórmula (I) con el formador de co-cristal bajo condiciones de cristalización y aislamiento de los co-cristales formados de esta manera. Los formadores de co-cristales adecuados incluyen aquéllos descritos en la Publicación Internacional Número WO 2004/078163. Por consiguiente, la invención proporciona además co-cristales, los cuales comprenden un compuesto de la fórmula (I).

50 Se describen pro-fármacos de los compuestos de la invención que se convierten *in vivo* hasta los compuestos de la invención. Un pro-fármaco es un compuesto activo o inactivo que se modifica químicamente a través de la acción fisiológica *in vivo*, tal como la hidrólisis, el metabolismo, y similares, en un compuesto de la invención en seguida de la administración del pro-fármaco a un sujeto. La idoneidad y las técnicas involucradas en la elaboración y utilización de los pro-fármacos son bien conocidas por los expertos en este campo. Véase The Practice of Medicinal Chemistry, Capítulos 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001).

60 Adicionalmente, los compuestos de la invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o pueden incluir otros solventes utilizados para su cristalización. Los compuestos de la invención pueden formar solvatos, inherentemente o por diseño, con solventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por consiguiente, se pretende que la invención abarque las formas tanto solvatadas como

no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la invención (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo) con una o más moléculas de solvente. Estas moléculas de solvente son aquéllas comúnmente utilizadas en la técnica farmacéutica, que sean conocidas como inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo en donde la molécula de solvente es agua. Los compuestos de la invención, incluyendo las sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden formar polimorfos, inherentemente o por diseño.

Los sustituyentes preferidos, los intervalos preferidos de valores numéricos, o los intervalos preferidos de los radicales presentes en los compuestos de la fórmula I, y los compuestos intermediarios correspondientes se definen más adelante. La definición de los sustituyentes se aplica a los productos finales, así como a los intermediarios correspondientes. Las definiciones de los sustituyentes se pueden combinar al gusto, por ejemplo, los sustituyentes preferidos A y los sustituyentes particularmente preferidos R₁.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde:

R₁ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; en donde este alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono puede estar sustituido una vez o más de una vez por halógeno; y en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o cicloalquenilo de 5 a 6 átomos de carbono puede estar sustituido una vez o más de una vez por halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

m es 1 o 2;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada R₂ es independientemente halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, aminoalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-aminoalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-aminoalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-amino, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, haloalquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono o haloalquinilo de 2 a 6 átomos de carbono;

o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono se puede unir directamente al metileno o por medio de un alquileo de 1 a 2 átomos de carbono, y en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono puede estar sustituido una vez o más de una vez por halógeno;

o dos R₂ en el mismo átomo de carbono forman, junto con ese átomo de carbono, un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

X₁ es oxígeno;

p es 1 y q es 1;

p es 0 y q es 1; o

p es 0 y q es 0;

r es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada R₃ es independientemente halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, aminoalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-aminoalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-aminoalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-amino, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, haloalquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono o haloalquinilo de 2 a 6 átomos de carbono;

o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono se puede unir directamente al metileno o por medio de un alquileo de 1 a 2 átomos de carbono, y en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono puede estar sustituido una vez o más de una vez por halógeno;

o dos R₃ en el mismo átomo de carbono forman, junto con ese átomo de carbono, un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

5 A es un sistema de anillo aromático monocíclico de cinco a seis miembros o bicíclico fusionado de ocho a diez miembros, en donde este sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₅;

cada R₅ es independientemente halógeno; ciano; nitro; hidroxilo; amino; -C(O)H; -C(O)NH₂; -X₂-R₆; o -X₃-B₁;

10 X₂ se selecciona a partir de un enlace; carbonilo; oxígeno; azufre; -S(O)-; -S(O)₂-; amino, el cual puede estar sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; -NH-C(O)-; -C(O)-NH-; -C(O)-O-; -O-C(O)-; -NH-S(O)₂-; -S(O)₂-NH-; y -NHC(O)NH-;

15 R₆ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; ciano-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; carboxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; hidroxil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carboniloxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; amino-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-sulfonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-sulfonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

25 alqueno de 2 a 6 átomos de carbono; halo-alqueno de 2 a 6 átomos de carbono; alquino de 2 a 6 átomos de carbono; halo-alquino de 2 a 6 átomos de carbono;

X₃ es un enlace o alqueno de 1 a 3 átomos de carbono, en donde un átomo de carbono del alqueno de 1 a 3 átomos de carbono puede ser reemplazado por un grupo seleccionado a partir de carbonilo; oxígeno; azufre; -S(O)-; -S(O)₂-; amino, el cual puede estar sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; -NH-C(O)-; -C(O)-NH-; -C(O)-O-; -O-C(O)-; -NH-S(O)₂-; -S(O)₂-NH-; y -NHC(O)NH-;

30 B₁ es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros, el cual puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático, y el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo a su vez puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₇;

35 cada R₇ es independientemente halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o dos R₇ en el mismo átomo del anillo son juntos oxo;

40 o dos R₅ en átomos adyacentes del anillo forman, junto con esos átomos del anillo, un sistema de anillo monocíclico fusionado insaturado no aromático de cinco a siete miembros, el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo a su vez puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₈, y en donde cada R₈ es independientemente halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o dos R₈ en el mismo átomo del anillo son juntos oxo;

45 En una realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde R₁ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 2 átomos de carbono.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde R₁ es alquilo de 3 a 4 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 5 átomos de carbono.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde R₁ es isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

50 En una realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde R₁ es isopropilo.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde m es 1.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde m es 2.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde n es 0, 1 o 2, y en donde

- 5 cada R_2 es independientemente halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; o dos R_2 en el mismo átomo de carbono forman, junto con ese átomo de carbono, un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono.
- 10 En una realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde n es 0, 1 o 2, y en donde cada R_2 es independientemente halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono; o dos R_2 en el mismo átomo de carbono forman, junto con ese átomo de carbono, un cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono.
- En una realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde n es 0.
- En una realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde p es 1 y q es 1.
- En una realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde p es 0 y q es 1.
- En una realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde p es 0 y q es 0.
- 15 En una realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde r es 0, 1 o 2, y en donde cada R_3 es independientemente halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; o dos R_3 en el mismo átomo de carbono forman, junto con ese átomo de carbono, un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono.
- 20 En una realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde r es 0, 1 o 2, y en donde cada R_3 es independientemente halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono; o dos R_3 en el mismo átomo de carbono forman, junto con ese átomo de carbono, un cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono.
- 25 En una realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde r es 0.
- 30 En una realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde A es un sistema de anillo aromático monocíclico de cinco a seis miembros, en donde este sistema de anillo puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_5 .
- 35 En una realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde A es un sistema de anillo aromático monocíclico de cinco miembros, en donde este sistema de anillo contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_5 .
- 40 En una realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde A es un sistema de anillo aromático monocíclico de seis miembros, en donde este sistema de anillo contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_5 .
- En una realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde A es fenilo, en donde el fenilo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_5 .
- 45 En una realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde A es un sistema de anillo aromático bicíclico fusionado de ocho a diez miembros, en donde este sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_5 .
- 50 En una realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde A es un sistema de anillo aromático bicíclico fusionado de ocho a diez miembros, en donde este sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R_5 .
- En una realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde A es un sistema de anillo aromático bicíclico fusionado de nueve miembros, en donde este sistema de anillo contiene de 1 a 4

heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₅.

5 En una realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde A es un sistema de anillo aromático bicíclico fusionado de diez miembros, en donde este sistema de anillo contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₅.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde A es naftilo, en donde el naftilo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₅.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde cada R₅ es independientemente halógeno; ciano; -C(O)NH₂; o -X₂-R₆;

10 X₂ se selecciona a partir de un enlace; carbonilo; oxígeno; -C(O)-NH-; y -C(O)-O-;

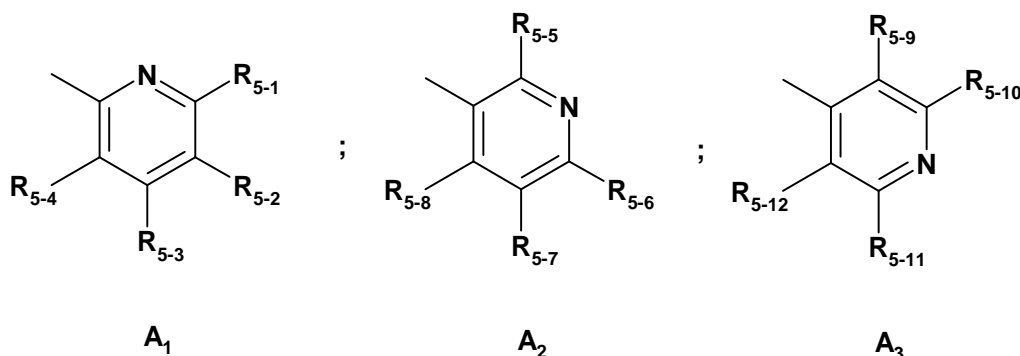
R₆ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

15 En una realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde A es un sistema de anillo aromático monocíclico de seis miembros, en donde este sistema de anillo contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₅; y en donde cada R₅ es independientemente halógeno; ciano; -C(O)NH₂; o -X₂-R₆;

X₂ se selecciona a partir de un enlace; carbonilo; oxígeno; -C(O)-NH-; y -C(O)-O-;

R₆ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

20 En una realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde A se selecciona a partir de:



cada uno de R₅₋₁, R₅₋₃ y R₅₋₄ es independientemente hidrógeno o halógeno;

25 R₅₋₂ es hidrógeno; halógeno; ciano; -C(O)NH₂; o -X₂-R₆; X₂ se selecciona a partir de un enlace; carbonilo; oxígeno; -C(O)-NH-; y -C(O)-O-; R₆ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; cada uno de R₅₋₅, R₅₋₇ y R₅₋₈ es independientemente hidrógeno o halógeno;

30 R₅₋₆ es hidrógeno; halógeno; ciano; -C(O)NH₂; o -X₂-R₆; X₂ se selecciona a partir de un enlace; carbonilo; oxígeno; -C(O)-NH-; y -C(O)-O-; R₆ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; cada uno de R₅₋₉, R₅₋₁₀, R₅₋₁₁ y R₅₋₁₂ es independientemente hidrógeno o halógeno.

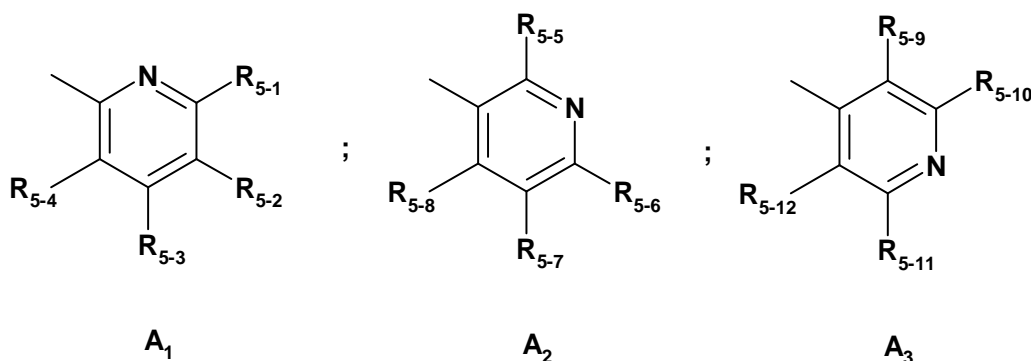
35 En una realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde A es A₁; cada uno de R₅₋₁, R₅₋₃ y R₅₋₄ es independientemente hidrógeno o halógeno; R₅₋₂ es hidrógeno; halógeno; ciano; -C(O)NH₂; o -X₂-R₆; X₂ se selecciona a partir de un enlace; carbonilo; oxígeno; -C(O)-NH-; y -C(O)-O-; R₆ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

En la realización E1, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en donde:

R₁ es isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo;

m es 1 o 2;

- n es 0, 1 o 2, y en donde cada R₂ es independientemente halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono; o dos R₂ en el mismo átomo de carbono forman, junto con ese átomo de carbono, un cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono;
- 5 p es 1 y q es 1;
p es 0 y q es 1; o
p es 0 y q es 0;
- 10 r es 0, 1 o 2, y en donde cada R₂ es independientemente halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono; o dos R₂ en el mismo átomo de carbono forman, junto con ese átomo de carbono, un cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono;
- A es un sistema de anillo aromático monocíclico de cinco a seis miembros, en donde este sistema de anillo puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₅;
- 15 cada R₅ es independientemente halógeno; ciano; -C(O)NH₂; o -X₂-R₆;
X₂ se selecciona a partir de un enlace; carbonilo; oxígeno; -C(O)-NH-; y -C(O)-O-; y
R₆ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.
- 20 Dentro de esta realización E1, la invención proporciona además un compuesto de la fórmula I, en donde R₁ es isopropilo.
Dentro de esta realización E1, la invención proporciona además un compuesto de la fórmula I, en donde m es 1.
Dentro de esta realización E1, la invención proporciona además un compuesto de la fórmula I, en donde m es 2.
- 25 Dentro de esta realización E1, la invención proporciona además un compuesto de la fórmula I, en donde p es 1 y q es 1.
Dentro de esta realización E1, la invención proporciona además un compuesto de la fórmula I, en donde n es 0.
- 30 Dentro de esta realización E1, la invención proporciona además un compuesto de la fórmula I, en donde p es 1 y q es 1.
Dentro de esta realización E1, la invención proporciona además un compuesto de la fórmula I, en donde p es 0 y q es 1.
Dentro de esta realización E1, la invención proporciona además un compuesto de la fórmula I, en donde p es 0 y q es 0.
- 35 Dentro de esta realización E1, la invención proporciona además un compuesto de la fórmula I, en donde A es un sistema de anillo aromático monocíclico de seis miembros, en donde este sistema de anillo contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₅.
- 40 Dentro de esta realización E1, la invención proporciona además un compuesto de la fórmula I, en donde A se selecciona a partir de:



cada uno de R_{5-1} , R_{5-3} y R_{5-4} es independientemente hidrógeno o halógeno;

5 R_{5-2} es hidrógeno; halógeno; ciano; $-C(O)NH_2$; o $-X_2-R_6$; X_2 se selecciona a partir de un enlace; carbonilo; oxígeno; $-C(O)-NH-$; y $-C(O)-O-$; R_6 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; cada uno de R_{5-5} , R_{5-7} y R_{5-8} es independientemente hidrógeno o halógeno;

10 R_{5-6} es hidrógeno; halógeno; ciano; $-C(O)NH_2$; o $-X_2-R_6$; X_2 se selecciona a partir de un enlace; carbonilo; oxígeno; $-C(O)-NH-$; y $-C(O)-O-$; R_6 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; cada uno de R_{5-9} , R_{5-10} , R_{5-11} y R_{5-12} es independientemente hidrógeno o halógeno.

15 Dentro de esta realización E1, la invención proporciona además un compuesto de la fórmula I, en donde A es A_1 ; cada uno de R_{5-1} , R_{5-3} y R_{5-4} es independientemente hidrógeno o halógeno; R_{5-2} es hidrógeno; halógeno; ciano; $-C(O)NH_2$; o $-X_2-R_6$; X_2 se selecciona a partir de un enlace; carbonilo; oxígeno; $-C(O)-NH-$; y $-C(O)-O-$; R_6 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

20 Dentro de esta realización E1, la invención proporciona además un compuesto de la fórmula I, en donde R_1 es isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo; m es 1 o 2; p es 1 y q es 1; n es 0; p es 1 y q es 1; A es A_1 ; cada uno de R_{5-1} , R_{5-3} y R_{5-4} es independientemente hidrógeno o halógeno; R_{5-2} es hidrógeno; halógeno; ciano; $-C(O)NH_2$; o $-X_2-R_6$; X_2 se selecciona a partir de un enlace; carbonilo; oxígeno; $-C(O)-NH-$; y $-C(O)-O-$; R_6 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

25 Dentro de esta realización E1, la invención proporciona además un compuesto de la fórmula I, en donde R_1 es isopropilo; m es 1; p es 1 y q es 1; n es 0; p es 1 y q es 1; A es A_1 ; cada uno de R_{5-1} , R_{5-3} y R_{5-4} es hidrógeno; R_{5-2} es hidrógeno; halógeno; ciano; $-C(O)NH_2$; o $-X_2-R_6$; X_2 se selecciona a partir de un enlace; carbonilo; oxígeno; $-C(O)-NH-$; y $-C(O)-O-$; R_6 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

30 Dentro de esta realización E1, la invención proporciona además un compuesto de la fórmula I, en donde R_1 es isopropilo; m es 1; p es 1 y q es 1; n es 0; p es 1 y q es 1; A es A_1 ; cada uno de R_{5-1} , R_{5-3} y R_{5-4} es hidrógeno; R_{5-2} es halógeno; ciano; $-C(O)NH_2$; o $-X_2-R_6$; X_2 se selecciona a partir de un enlace; carbonilo; oxígeno; $-C(O)-NH-$; y $-C(O)-O-$; R_6 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

En las realizaciones preferidas, la invención se refiere a uno o más de uno de los compuestos de la fórmula I mencionados en los Ejemplos posteriormente en la presente o a una sal de los mismos.

35 Otros ejemplos de los compuestos adecuados de la invención son los compuestos seleccionados a partir del siguiente grupo P:

Grupo P: Compuestos adecuados de la invención:

4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-carbamoil-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;

4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-carbamoil-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;

40 4-ciclopentil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-carbamoil-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;

4-ciclopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-carbamoil-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;

- 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-(dimetil-carbamoil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-ciano-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-(metil-carbamoil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 5 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-fluoro-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-metil-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-(metoxi-carbonil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(4-(isopropoxi-carbonil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 10 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-(etoxi-carbonil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-carbamoil-pirazin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-acetil-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-isopropil-1,4-diazepan-1-carboxilato de 1-(5-carbamoil-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-(hidroxi-metil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 15 4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(3-fluoro-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(3-(trifluoro-metil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(3-(trifluoro-metil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(3-ciano-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 20 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(3-(metoxi-carbonil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(4-fluoro-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(4-ciano-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(4-(trifluoro-metil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(4-(metoxi-carbonil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 25 4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(4-(metoxi-carbonil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(4-metoxi-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(4-(metoxi-metil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(4-(hidroxi-metil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-fluoro-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 30 4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-(metoxi-carbonil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-ciclopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-metoxi-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-etil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-metoxi-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-metoxi-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-metoxi-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 35 ácido 6-(4-(4-isopropil-piperazin-1-carboniloxi)-piperidin-1-il)-nicotínico;
- 4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-acetil-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-(ciclobutil-carbamoil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;

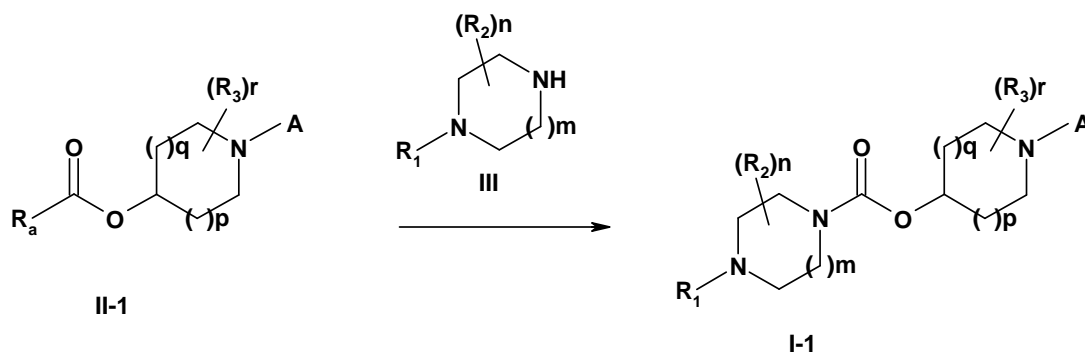
- 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-(2-hidroxi-propan-2-il)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-(1-hidroxi-propan-2-il)-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-carbamoil-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 5 4-(1-hidroxi-propan-2-il)-piperazin-1-carboxilato de (R)-1-(5-carbamoil-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-(1-hidroxi-propan-2-il)-piperazin-1-carboxilato de (S)-1-(5-carbamoil-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-(1-metoxi-propan-2-il)-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-carbamoil-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-(1-metoxi-propan-2-il)-piperazin-1-carboxilato de (R)-1-(5-carbamoil-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-(1-metoxi-propan-2-il)-piperazin-1-carboxilato de (S)-1-(5-carbamoil-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 10 4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-carbamoil-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-(tiazol-2-il)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-(trifluoro-metil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-ciano-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-(metoxi-carbonil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 15 4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-(metoxi-carbonil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-(metoxi-metil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-(metoxi-metil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-(hidroxi-metil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-metoxi-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 20 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-ciano-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-carbamoil-piridin-3-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-(metoxi-carbonil)-piridin-3-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-(metoxi-carbonil)-piridin-3-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-(hidroxi-metil)-piridin-3-il)-piperidin-4-ilo;
- 25 4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-(hidroxi-metil)-piridin-3-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-(metoxi-metil)-piridin-3-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-(metoxi-metil)-piridin-3-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-carbamoil-piridin-3-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(piridin-4-il)-piperidin-4-ilo;
- 30 4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(piridin-4-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-metoxi-piridazin-3-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-metoxi-piridazin-3-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-metoxi-pirazin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-metoxi-pirazin-2-il)-piperidin-4-ilo;
- 35 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il)-piperidin-4-ilo;
- 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(2-metil-imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il)-piperidin-4-ilo;

- 4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(4-carbamoil-fenil)-piperidin-4-ilo;
 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(tiazol-4-il)-piperidin-4-ilo;
 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(tiazol-5-il)-piperidin-4-ilo;
 4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(tiazol-5-il)-piperidin-4-ilo;
 5 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(tiazol-2-il)-piperidin-4-ilo;
 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-metil-tiazol-2-il)-piperidin-4-ilo;
 2-(4-(4-isopropil-piperazin-1-carboniloxi)-piperidin-1-il)-tiazol-5-carboxilato de metilo;
 2-(4-(4-ciclobutil-piperazin-1-carboniloxi)-piperidin-1-il)-tiazol-5-carboxilato de metilo;
 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-carbamoil-tiazol-2-il)-piperidin-4-ilo;
 10 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-(hidroxi-metil)-tiazol-2-il)-piperidin-4-ilo;
 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(4-metil-tiazol-2-il)-piperidin-4-ilo;
 4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(4-metil-tiazol-2-il)-piperidin-4-ilo;
 2-(4-(4-isopropil-piperazin-1-carboniloxi)-piperidin-1-il)-tiazol-4-carboxilato de metilo;
 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(4-(hidroxi-metil)-tiazol-2-il)-piperidin-4-ilo;
 15 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(4-carbamoil-tiazol-2-il)-piperidin-4-ilo;
 2-(4-(4-ciclobutil-piperazin-1-carboniloxi)-piperidin-1-il)-tiazol-4-carboxilato de metilo;
 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-piperidin-4-ilo;
 4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-piperidin-4-ilo;
 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-piperidin-4-ilo;
 20 4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-morfolino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-piperidin-4-ilo;
 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-morfolino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-piperidin-4-ilo;
 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-carbamoil-piridin-2-il)-pirrolidin-3-ilo;
 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de (R)-1-(5-carbamoil-piridin-2-il)-pirrolidin-3-ilo;
 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de (S)-1-(5-carbamoil-piridin-2-il)-pirrolidin-3-ilo;
 25 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il)-pirrolidin-3-ilo;
 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de (R)-1-(5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il)-pirrolidin-3-ilo;
 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de (S)-1-(5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il)-pirrolidin-3-ilo;
 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-ciano-piridin-2-il)-pirrolidin-3-ilo;
 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de (R)-1-(5-ciano-piridin-2-il)-pirrolidin-3-ilo;
 30 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de (S)-1-(5-ciano-piridin-2-il)-pirrolidin-3-ilo;
 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-carbamoil-piridin-3-il)-pirrolidin-3-ilo;
 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de (R)-1-(6-carbamoil-piridin-3-il)-pirrolidin-3-ilo;
 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de (S)-1-(6-carbamoil-piridin-3-il)-pirrolidin-3-ilo;
 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-carbamoil-piridin-2-il)-azetidín-3-ilo;
 35 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-ciano-piridin-2-il)-azetidín-3-ilo; o
 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il)-azetidín-3-ilo;
 o las sales de estos compuestos.

En un aspecto adicional, la invención también proporciona un proceso para la producción de los compuestos de la fórmula I-1. Los compuestos de la fórmula I-1 se pueden obtener de acuerdo con el siguiente proceso, como se describe en el esquema 1:

5

Esquema 1



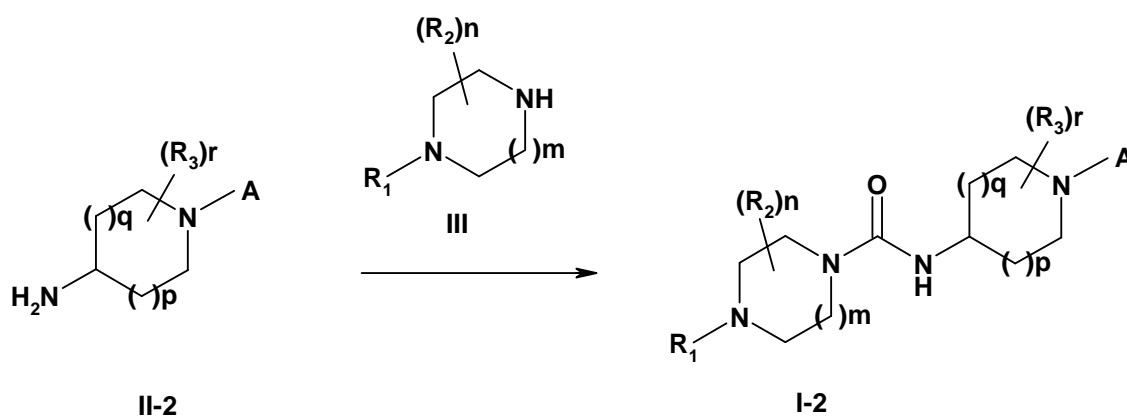
10

Un compuesto de la fórmula I-1, en donde A, R₁, R₂, R₃, m, n, p, q, y r son como se definen bajo la fórmula I, se puede obtener mediante la reacción de un compuesto de la fórmula II-1, en donde A, R₃, p, q, y r son como se definen bajo la fórmula I, y R_a es un grupo saliente, por ejemplo, halógeno, tal como cloro, o 4-nitro-feniloxilo (de preferencia R_a es 4-nitro-feniloxilo), con un compuesto de la fórmula III, en donde R₁, R₂, m y n son como se definen bajo la fórmula I, en la presencia de una base adecuada, por ejemplo, di-isopropil-etil-amina, en la presencia de un solvente adecuado, por ejemplo, piridina.

15

En un aspecto adicional, la invención también proporciona un proceso para la producción de los compuestos de la fórmula I-2. Los compuestos de la fórmula I-2 se pueden obtener de acuerdo con el siguiente proceso, como se describe en el esquema 2:

Esquema 2



20

Un compuesto de la fórmula I-2, en donde A, R₁, R₂, R₃, m, n, p, q, y r son como se definen bajo la fórmula I, se puede obtener mediante la reacción de un compuesto de la fórmula II-2, en donde A, R₃, p, q, y r son como se definen bajo la fórmula I, con un compuesto de la fórmula III, en donde en donde R₁, R₂, m y n son como se definen bajo la fórmula I, en la presencia de carbonil-di-imidazol, una base adecuada, por ejemplo, di-isopropil-etil-amina, y un solvente adecuado, por ejemplo, dimetil-formamida.

25

Otros compuestos de la fórmula I o sus precursores se pueden obtener a partir de los compuestos de la fórmula I-1 o I-2, preparados como se describe de acuerdo con el esquema 1 o 2, o sus precursores (por ejemplo, los compuestos de las fórmulas II-1, II-2 y/o III) mediante reducción, oxidación y/u otra funcionalización de los compuestos resultantes y/o mediante la disociación de cualesquiera grupos protectores opcionalmente presentes, y la recuperación del compuesto de la fórmula I que se pueda obtener de esta manera. Los compuestos de la fórmula I también se pueden preparar mediante procesos

30

convencionales adicionales, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos, cuyos procesos son aspectos adicionales de la invención.

La invención también contempla que los compuestos de la fórmula (I) se pueden formar mediante biotransformación *in vivo* a partir de pro-fármacos.

5 Las reacciones se pueden efectuar de acuerdo con los métodos convencionales, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos.

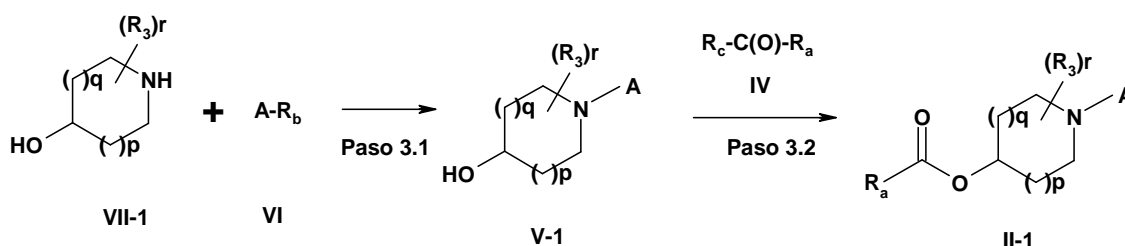
El procesamiento de las mezclas de reacción y la purificación de los compuestos que se pueden obtener de esta manera, se pueden llevar a cabo de acuerdo con los procedimientos conocidos.

10 Las sales de adición de ácido se pueden producir a partir de las bases libres de una manera conocida, y *viceversa*.

Los materiales de partida, por ejemplo, los compuestos de las fórmulas II-1, II-2 y III, pueden ser conocidos o preparados de acuerdo con los procedimientos convencionales, empezando a partir de los compuestos conocidos, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos.

15 En un aspecto adicional, la invención también proporciona un proceso para la producción de los compuestos de la fórmula II-1. Los compuestos de la fórmula II-1 se pueden obtener de acuerdo con el siguiente proceso, como se describe en el esquema 3:

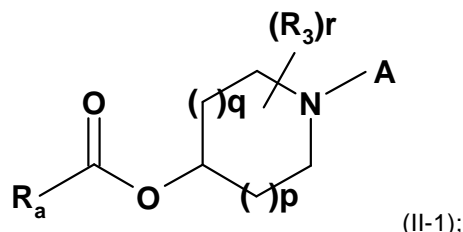
Esquema 3



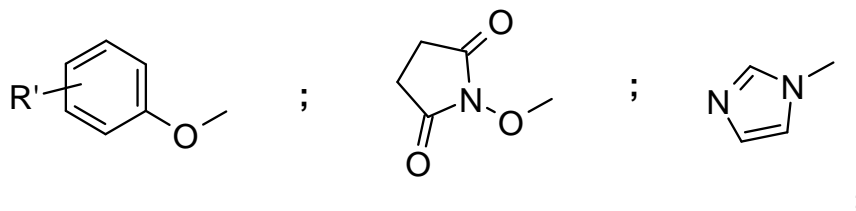
20 Paso 3.1: Un compuesto de la fórmula V-1, en donde A, R₃, p, q, y r son como se definen bajo la fórmula I, se puede obtener mediante la reacción de un compuesto de la fórmula VII-1, en donde R₃, p, q, y r son como se definen bajo la fórmula I, con un compuesto de la fórmula VI, en donde A es como se define bajo la fórmula I, y R_b es halógeno, por ejemplo, cloro, en la presencia de una base adecuada, por ejemplo, di-isopropil-etilamina, y opcionalmente en la presencia de un solvente adecuado.

25 Paso 3.2: Un compuesto de la fórmula II-1, en donde A, R₁, R₂, R₃, m, n, p, q, y r son como se definen bajo la fórmula I, se puede obtener mediante la reacción del compuesto V-1 con un compuesto de la fórmula IV, en donde R_c es halógeno, por ejemplo, cloro, y R_a es un grupo saliente, por ejemplo, halógeno o 4-nitro-feniloxilo (de preferencia R_a es 4-nitro-feniloxilo), en la presencia de una base adecuada, por ejemplo, di-isopropil-etilamina, y en la presencia de un solvente adecuado, por ejemplo, piridina.

En un aspecto adicional, la invención también proporciona un compuesto novedoso de la fórmula II-1:



30 o una sal del mismo; en donde p, q, r y R₃ son como se definen bajo la fórmula I; R_a es un grupo saliente, por ejemplo, halógeno, tal como cloro, o un grupo seleccionado a partir de:



5 en donde R' es hidrógeno o nitro; de preferencia R_a es 4-nitro-feniloxilo; A es un sistema de anillo aromático monocíclico de cinco a seis miembros, en donde este sistema de anillo puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₅; en donde cada R₅ es independientemente halógeno; ciano; -C(O)NH₂; o -X₂-R₆; X₂ se selecciona a partir de un enlace; carbonilo; oxígeno; -C(O)-NH-; y -C(O)-O-; y R₆ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

10 En una realización de este aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de la fórmula II-1, en donde:

p es 1 y q es 1;

p es 0 y q es 1; o

p es 0 y q es 0;

15 r es 0, 1 o 2, y en donde cada R₂ es independientemente halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono; o dos R₂ en el mismo átomo de carbono forman, junto con ese átomo de carbono, un cicloalquilo de 3 a 4 átomos de carbono;

20 A es un sistema de anillo aromático monocíclico de cinco a seis miembros, en donde este sistema de anillo puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₅;

cada R₅ es independientemente halógeno; ciano; -C(O)NH₂; o -X₂-R₆;

X₂ se selecciona a partir de un enlace; carbonilo; oxígeno; -C(O)-NH-; y -C(O)-O-; y

R₆ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

25 En una realización de este aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de la fórmula II-1, en donde R₁ es isopropilo; m es 1; X₁ es oxígeno; p es 1 y q es 1; n es 0; p es 1 y q es 1; A es A₁; cada uno de R₅₋₁, R₅₋₃ y R₅₋₄ es hidrógeno; R₅₋₂ es halógeno; ciano; -C(O)NH₂; o -X₂-R₆; X₂ se selecciona a partir de un enlace; carbonilo; oxígeno; -C(O)-NH-; y -C(O)-O-; R₆ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

30 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular para vías de administración particulares, tales como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. En adición, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden configurar en una forma sólida, incluyendo cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios, o en una forma líquida, incluyendo soluciones, suspensiones o emulsiones. Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a las operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes, agentes lubricantes, o agentes reguladores convencionales, así como adyuvantes, tales como conservadores, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y reguladores etc.

40 Típicamente, las composiciones farmacéuticas son tabletas y cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con:

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio y/o polietilenglicol; para tabletas también,

45 c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio y/o polivinil-pirrolidona; si se desea,

- d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o
- e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

Las tabletas pueden tener recubrimiento de película o recubrimiento entérico de acuerdo con los métodos conocidos en este campo.

5 Las composiciones adecuadas para su administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en la forma de tabletas, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones pretendidas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la materia para la elaboración de composiciones farmacéuticas, y estas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados a partir del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, y agentes conservadores, con el objeto de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de buen sabor. Las tabletas contienen al ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que sean adecuados para la elaboración de tabletas.

10 Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio, o fosfato de sodio; agentes de granulación o desintegrantes, por ejemplo almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina, o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico, o talco. Las tabletas no se recubren, o bien se recubren mediante técnicas conocidas para demorar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y de esta manera proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de demora de tiempo tal como monestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en donde se mezcla el ingrediente activo con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio, o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde se mezcla el ingrediente activo con agua o con un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuate, parafina líquida, o aceite de oliva.

15 Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios convenientemente se preparan a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Estas composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservadores, estabilizantes, humectantes, o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica, y/o reguladores del pH. En adición, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Estas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos convencionales de mezcla, granulación, o recubrimiento, respectivamente, y pueden contener de aproximadamente el 0.1 al 75 %, o contienen de aproximadamente el 1 al 50 % del ingrediente activo.

20 Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo. Los vehículos incluyen solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un parche, el cual comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene al compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y previamente determinada durante un período de tiempo prolongado, y elementos para asegurar el dispositivo a la piel.

25 Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo a la piel y a los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles, o formulaciones rociables, por ejemplo para suministrarse en aerosol o similar. Estos sistemas de suministro tópico serán apropiados en particular para aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para su uso profiláctico en cremas, lociones, aspersiones solares, y similares. De esta manera, son particularmente adecuadas para utilizarse en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticas, bien conocidas en este campo. Éstas pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de tonicidad, reguladores, y conservadores.

30 Como se utiliza en la presente, una aplicación tópica también puede pertenecer a una inhalación o a una aplicación intranasal. De una manera conveniente, se suministran en la forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o bien como una partícula componente mezclada, por ejemplo con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o de una presentación de aspersión en aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, aspersor, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.

35 La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras, las cuales comprenden los compuestos de la invención como ingredientes activos, debido a que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.

40 Se pueden preparar composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación de la invención utilizando ingredientes anhidros o que contengan una baja humedad, y condiciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra.

- 5 De conformidad con lo anterior, las composiciones anhidras de preferencia se empaquetan utilizando materiales que se sepa que previenen la exposición al agua, de tal forma que se puedan incluir en kits de formulación adecuados. Los ejemplos del empaque adecuado incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos, recipientes de dosis unitaria (por ejemplo, frascos), paquetes de burbuja, y paquetes de tiras.
- 10 La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la cual se descompondrá el compuesto de la invención como un ingrediente activo. Estos agentes, los cuales son referidos en la presente como "estabilizantes", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes, tales como ácido ascórbico, reguladores del pH, o reguladores de sales, etc.
- 15 Como se utiliza en la presente, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensoactivos, antioxidantes, conservadores (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, sales, conservadores, fármacos, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, tintes, materiales similares y combinaciones de los mismos, como serían conocidos por un experto ordinario en este campo (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, Mack Printing Company, 1990, páginas 1289-1329). Excepto hasta donde cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.
- 20 Los compuestos de la fórmula I o las sales farmacéuticas aceptables de los mismos exhiben valiosas propiedades farmacológicas y, por consiguiente, son útiles como productos farmacéuticos.
- Adicionalmente, los compuestos de la fórmula I pueden ser útiles para la investigación sobre los receptores H3, por ejemplo, como compuestos de herramienta.
- 25 En particular, los compuestos de la fórmula I exhiben una acción antagonista de los receptores H3 en los receptores H3 humanos.
- Como se utiliza en la presente, el término "antagonista de los receptores H3" abarca los antagonistas inversos del receptor H3 y los antagonistas neutros del receptor H3.
- 30 La acción antagonista del receptor H3 se puede determinar *in vitro*, por ejemplo, en los receptores H3 humanos recombinantes, empleando diferentes procedimientos como, por ejemplo, la medición de la inhibición de la elevación inducida por el agonista de la concentración de cAMP intracelular, por ejemplo, como se describe en la presente.
- Los compuestos de la invención, por consiguiente, pueden ser útiles en la prevención, el tratamiento, o la demora del progreso de los trastornos mediados por los receptores H3.
- 35 Los trastornos mediados por los receptores H3 pueden ser, por ejemplo:
- i) trastornos del sueño y vigilia con somnolencia excesiva durante el día; tal como narcolepsia, por ejemplo, narcolepsia con o sin cataplejía; síndromes narcolépticos secundarios; síndrome de apnea central del sueño; o síndrome de apnea del sueño obstructiva;
 - 40 ii) trastornos o condiciones asociadas con aumento de fatiga o hiper-somnolencia; tal como fatiga asociada con enfermedad autoinmune, por ejemplo, esclerosis múltiple o artritis reumatoide; fatiga asociada con trastornos neurodegenerativos, por ejemplo, como enfermedad de Parkinson, atrofia de múltiples sistemas, síndrome de Shy-Drager o parálisis supranuclear progresiva; fatiga asociada con otras condiciones médicas o con su tratamiento, tal como depresión, síndrome de consunción, o trastorno de ajuste; trastornos con fatiga asociados con estrés, por ejemplo, trastorno de estrés agudo o trastorno de estrés post-traumático; fatiga asociada con cáncer; fatiga asociada con quimioterapia; fatiga asociada con trabajo por turnos; *jet lag*; síndrome de fatiga crónica; fibromialgia; fatiga post-infecciosa; fatiga post-operativa o vértigo;
 - 45 iii) trastornos o condiciones con cognición deteriorada; tales como enfermedad de Alzheimer; deterioro cognitivo leve; demencia por cuerpos de Lewy difusos; demencia vascular; enfermedad de Huntington; enfermedad de Wilson; demencia fronto-temporal; otras formas de demencia orgánica o deterioro cognitivo orgánico; esclerosis múltiple; esquizofrenia; trastorno esquizoafectivo; trastorno afectivo bipolar;
 - 50 iv) trastornos de abuso de sustancias o adicción; tal como a alcohol, cocaína, opioides, cannabinoides, nicotina u otras sustancias con potencial de abuso o adicción;
 - v) condiciones de abuso no de sustancias; tales como juego de apuestas patológico;
 - vi) trastornos asociados con comportamientos de alimentación disfuncionales y/o síndrome metabólico; tales

como ganancia de peso asociada con fármacos anti-psicóticos; síndrome de Prader-Willi; síndrome de Moon-Bardet-Biedl; obesidad; depresión atípica; bulimia nerviosa; o trastorno por atracón;

vii) trastornos con aumento de ansiedad; tales como trastorno de ansiedad generalizada; trastorno de ansiedad social; o trastorno de pánico;

5 viii) otros trastornos neuro-psiquiátricos o neurológicos; tales como síndrome de Tourette; trastornos primarios de Tic; trastornos secundarios de Tic; trastornos de hiperactividad con déficit de atención; trastornos obsesivos-compulsivos; trastornos de dolor de cabeza, por ejemplo, migraña episódica, migraña crónica, cefalea en racimos, o dolor de cabeza tipo tensión; trastornos agudos asociados con pérdida neuronal, por ejemplo, embolia; trastorno del comportamiento del sueño REM; síndrome de piernas ansiosas; o epilepsia;

10 ix) otras condiciones médicas o trastornos; tales como trastornos con audición deteriorada; vértigo; enfermedad de Meniere; comezón; prurito; dolor inflamatorio; dolor neuropático; diabetes mellitus; cáncer; aterosclerosis; alergias; o rinitis alérgica;

15 Es de una importancia particular el tratamiento de narcolepsia; fatiga asociada con esclerosis múltiple; fatiga asociada con la enfermedad de Parkinson; deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia; deterioro cognitivo asociado con la enfermedad de Alzheimer; deterioro cognitivo leve; síndrome de Tourette; o trastorno de hiperactividad con déficit de atención.

20 Para las indicaciones anteriormente mencionadas (las condiciones y trastornos), la dosificación apropiada variará dependiendo, por ejemplo, del compuesto empleado, del huésped, del modo de administración, y de la naturaleza y gravedad de la condición que se trate. Sin embargo, en general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios en animales con una dosificación diaria de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 500 miligramos/ kilogramo de peso corporal, de preferencia de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 miligramos/kilogramo de peso corporal, por ejemplo, 1 miligramo/kilogramo. En los mamíferos superiores, por ejemplo, en los seres humanos, una dosificación diaria indicada está en el intervalo de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1,000 miligramos, de preferencia de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 400 miligramos, más preferiblemente de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100 miligramos del compuesto de la invención convenientemente administrados, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día.

30 Para utilizarse de acuerdo con la invención, un compuesto de la invención se puede administrar como el único agente activo o en combinación con otros agentes activos, de cualquier manera usual, por ejemplo, oralmente, por ejemplo, en la forma de tabletas o cápsulas, o parenteralmente, por ejemplo, en la forma de soluciones o suspensiones para inyección. Una combinación que comprenda un compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticamente activos diferentes, será referida como la "combinación de la invención".

En el caso de narcolepsia, el compuesto de la invención se puede combinar con cuando menos un agente activo seleccionado a partir del grupo que consiste en:

- 35 un inhibidor de la reabsorción de noradrenalina-dopamina, tal como modafinil o armodafinil;
- un antidepresivo tri- o tetra-cíclico, tal como clomipramina;
- un inhibidor de la reabsorción de serotonina-noradrenalina, tal como venlafaxina o duloxetina;
- un inhibidor de la reabsorción de serotonina selectivo, tal como paroxetina;
- un inhibidor de la reabsorción de noradrenalina, tal como reboxetina o atomoxetina;
- 40 un inhibidor de MAO-B, tal como selegilina;
- un gamma-hidroxi-butilato; y
- un psicoestimulante, tal como metil-fenidato.

La combinación de la invención es útil para tratar la narcolepsia.

45 En el caso de fatiga asociada con esclerosis múltiple, el compuesto de la invención se puede combinar con cuando menos un agente activo seleccionado a partir del grupo que consiste en:

- un análogo de esfingosina-1-fosfato, tal como fingolimod; y
- otro agente inmunosupresor, tal como prednisolona o metotrexato.

50 En el caso de fatiga asociada con la enfermedad de Parkinson, el compuesto de la invención se puede combinar con cuando menos un agente activo seleccionado a partir del grupo que consiste en L-Dopa con o sin un inhibidor de descarboxilasa, tal como Bencerasida o Carbidopa, y/o con o sin un inhibidor de catecol-O-

- metil-transferasa, tal como entacapona o tolcapona;
- un agonista de los receptores de dopamina, tal como ropinirol o pergolida; y
- un inhibidor de MAO-B, tal como selegilina.
- 5 En el caso de deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia, el compuesto de la invención se puede combinar con cuando menos un agente anti-psicótico, tal como haloperidol, olanzapina; risperidona; quetiapina; amisulpirida; o aripirazol.
- En el caso de deterioro cognitivo asociado con la enfermedad de Alzheimer, el compuesto de la invención se puede combinar con cuando menos un agente activo seleccionado a partir del grupo que consiste en:
- 10 un agente colinérgico, tal como un inhibidor de acetil-colinesterasa, por ejemplo, donepezil, rivastigmina o galantamina; y
- un agente anti-glutamatérgico, tal como memantina.
- En el caso de síndrome de Tourette, el compuesto de la invención se puede combinar con cuando menos un agente activo seleccionado a partir del grupo que consiste en:
- 15 un agonista de los receptores alfa, tal como clonidina;
- un agente anti-psicótico, tal como flufenazina, haloperidol, pimozida, aripirazol, o risperidona; y
- un agente consumidor de dopamina, tal como tetrabenazina.
- En el caso de trastorno de hiperactividad con déficit de atención, el compuesto de la invención se puede combinar con cuando menos un agente activo seleccionado a partir del grupo que consiste en:
- 20 un inhibidor de la reabsorción de noradrenalina-dopamina, tal como modafinil o armodafinil;
- un antidepresivo tri- o tetra-cíclico, tal como clomipramina;
- un psicoestimulante, tal como metil-fenidato;
- un inhibidor de la reabsorción de noradrenalina-serotonina, tal como venlafaxina o duloxetina;
- un inhibidor de la reabsorción de serotonina selectivo, tal como paroxetina; y
- un inhibidor de la reabsorción de noradrenalina, tal como reboxetina o atomoxetina.
- 25 Los compuestos de la invención pueden ser útiles para la prevención de las condiciones y trastornos anteriormente mencionados.
- Los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de las condiciones y trastornos anteriormente mencionados.
- 30 Los compuestos de la invención pueden ser útiles para la demora del progreso de las condiciones y trastornos anteriormente mencionados.
- La utilidad de los compuestos de la invención en el tratamiento de los trastornos anteriormente mencionados se puede confirmar en un número de pruebas convencionales, incluyendo las indicadas a continuación:
- 35 La actividad *in vivo* de los compuestos de la invención se puede evaluar mediante la medición de los efectos sobre la liberación de histamina del cerebro (cuantificación del metabolito de histamina tele-metil-histamina) y/o mediante la prueba de los efectos sobre la vigilia en ratas con electrodos de EEG.
- Los compuestos de la invención pueden ser especialmente útiles en el tratamiento de una indicación seleccionada a partir de: narcolepsia; fatiga asociada con esclerosis múltiple; fatiga asociada con la enfermedad de Parkinson; deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia; deterioro cognitivo asociado con la enfermedad de Alzheimer; deterioro cognitivo leve; síndrome de Tourette; y trastorno de hiperactividad con déficit de atención; muy especialmente narcolepsia.
- 40 Por consiguiente, como una realización adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un medicamento.
- Como una realización adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en terapia.
- 45 En una realización adicional, la terapia se selecciona a partir de una enfermedad que se mitiga mediante la

inhibición de la acción del receptor H3. En otra realización, la enfermedad se selecciona a partir de la lista anteriormente mencionada, por ejemplo, se selecciona a partir de narcolepsia; fatiga asociada con esclerosis múltiple; fatiga asociada con la enfermedad de Parkinson; deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia; deterioro cognitivo asociado con la enfermedad de Alzheimer; deterioro cognitivo leve; síndrome de Tourette; y trastorno de hiperactividad con déficit de atención; muy especialmente narcolepsia.

En otra realización, la invención proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad que se mitiga mediante la inhibición de los receptores H3, el cual comprende la administración de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización adicional, la enfermedad se selecciona a partir de la lista anteriormente mencionada, por ejemplo, se selecciona a partir de narcolepsia; fatiga asociada con esclerosis múltiple; fatiga asociada con la enfermedad de Parkinson; deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia; deterioro cognitivo asociado con la enfermedad de Alzheimer; deterioro cognitivo leve; síndrome de Tourette; y trastorno de hiperactividad con déficit de atención; muy especialmente narcolepsia.

El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la invención se refiere a una cantidad del compuesto de la invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de la actividad de una enzima o de una proteína, o que mitigará los síntomas, aliviará las condiciones, hará más lento o retardará el progreso de la enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la invención que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para: (1) aliviar, inhibir, prevenir y/o mitigar cuando menos parcialmente una condición, o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por los receptores H3, o (ii) asociada con la actividad del receptor H3, o (iii) caracterizada por una actividad anormal de los receptores H3; o (2) reducir o inhibir la actividad de los receptores H3; o (3) reducir o inhibir la expresión de los receptores H3. En otra realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la invención que, cuando se administra a una célula, o a un tejido, o a un material biológico no celular, o a un medio, es efectiva para reducir o inhibir cuando menos parcialmente la actividad de los receptores H3; o para reducir o inhibir cuando menos parcialmente la expresión de los receptores H3.

Como se utiliza en la presente, el término "sujeto" se refiere a un animal. De preferencia, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, a seres humanos), reses, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En una realización preferida, el sujeto es un ser humano.

Como se utiliza en la presente, el término "inhibición" o "inhibir" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o trastorno o enfermedad dados, o a una disminución significativa en la actividad de la línea base de una actividad o proceso biológico.

Como se utiliza en la presente, el término "tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno, se refiere, en una realización, a disminuir la enfermedad o el trastorno (es decir, hacer más lento, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o cuando menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a aliviar o aminorar cuando menos un parámetro físico, incluyendo aquellos que no puedan ser discernibles por el paciente. En todavía otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, la estabilización de un parámetro físico), o ambos. En todavía otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a prevenir o demorar el establecimiento o desarrollo o progreso de la enfermedad o del trastorno.

La composición o combinación farmacéutica de la invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 1 a 1,000 miligramos de ingrediente(s) activo(s) para un sujeto de aproximadamente 50 a 70 kilogramos, o de aproximadamente 1 a 500 miligramos, o de aproximadamente 1 a 250 miligramos, o de aproximadamente 1 a 150 miligramos, o de aproximadamente 0.5 a 100 miligramos, o de aproximadamente 1 a 50 miligramos de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, de la composición farmacéutica, o de las combinaciones de los mismos, depende de la especie del sujeto, del peso corporal, de la edad y condición individual, del trastorno o enfermedad que se esté tratando, o de la gravedad de la misma. Un médico, clínico, o veterinario de una experiencia ordinaria puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesaria para prevenir, tratar, o inhibir el progreso del trastorno o de la enfermedad.

Las propiedades de dosificación anteriormente citadas se pueden demostrar en pruebas *in vitro* e *in vivo* utilizando convenientemente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la invención se pueden aplicar *in vitro* en la forma de soluciones, por ejemplo, de preferencia soluciones acuosas, e *in vivo* ya sea enteralmente, parenteralmente, de una manera conveniente intravenosamente, por ejemplo, como una suspensión, o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede estar en el intervalo de concentraciones de entre aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo*, dependiendo de la

vía de administración, puede estar en el intervalo, por ejemplo, de entre aproximadamente 0.001 y 500 miligramos/kilogramo, o por ejemplo, de entre aproximadamente 0.1 y 100 miligramos/kilogramo.

La actividad de un compuesto de la invención se puede evaluar mediante los métodos *in vitro* e *in vivo* descritos en la presente.

- 5 El compuesto de la invención se puede administrar ya sea simultáneamente con, o bien antes o después de, cuando menos otro agente terapéutico. El compuesto de la invención se puede administrar por separado, por la misma o diferente vía de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero no la limitan.

Ejemplos

- 10 Abreviaturas:

AcOH ácido acético

BINAP 2,2'-bis-(difeníl-fosfino)-1,1'-binaftilo

Boc *tert*butoxi-carbonilo

BTC trifosgeno

- 15 CDI carbonil-di-imidazol

DCM dicloro-metano

DIPEA N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (di-isopropil-etil-amina)

DMF dimetil-formamida

Et₃N trietil-amina

- 20 EtOH etanol

EtOAc acetato de etilo

h hora(s)

HPLC cromatografía de líquidos a alta presión

LCMS cromatografía de líquidos con espectroscopía de masas

- 25 min minuto(s)

MeOH metanol

RMN espectrometría de resonancia magnética nuclear

Pd₂(dba)₃ tris-(dibenciliden-acetona)-dipaladio(0)

Rt tiempo de retención

- 30 rt temperatura ambiente

t-BuOK *tert*butanolato de potasio

TBAF fluoruro de tetrabutílo-amonio

TBSCl cloruro de *tert*butil-dimetil-sililo

THF tetrahidrofurano

- 35 TLC cromatografía de capa delgada

Condiciones de LCMS (% = % por volumen):

Método A (Rt_A = tiempo de retención A)

Sistema Agilent 1200 HPLC / 6110 SQ; Fase móvil: A: agua (NH₄HCO₃ 10 mM), B: Acetonitrilo; Gradiente: 5 % de B durante 0.2 minutos, aumento hasta el 95 % de B dentro de 1.2 minutos; 95 % de B durante 1.5

minutos, de regreso hasta el 5 % de B dentro de 0.01 minutos; Velocidad de flujo: 1.8 mililitros/minuto; Columna: XBridge C18, 4.6 * 50 milímetros, 3.5 micras; Temperatura del horno: 50°C.

Método B (R_{tB} = tiempo de retención B)

- 5 Sistema Agilent 1200 HPLC / 6110 SQ; Fase móvil: A: agua ($\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ al 0.01 %), B: Acetonitrilo; Gradiente: del 5 % al 95 % de B en 1.4 minutos; Velocidad de flujo: 1.8 mililitros/minuto; Columna: XBridge C18, 4.6 * 50 milímetros, 3.5 micras; Temperatura del horno: 50°C.

Método C (R_{tC} = tiempo de retención C)

- 10 Sistema Agilent 1200 HPLC / 6110 SQ; Fase móvil : A: agua (ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.05 %), B: Acetonitrilo (ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.05 %); Gradiente: 5 % de B durante 0.2 minutos, aumento hasta el 95 % de B dentro de 1.2 minutos, 95 % de B durante 1.6 minutos, de regreso hasta el 5 % de B dentro de 0.01 minutos; Velocidad de flujo: 1.8 mililitros/minuto; Columna: Sunfire, 3.5 micras, 50 * 4.6 milímetros; Temperatura del horno: 50°C

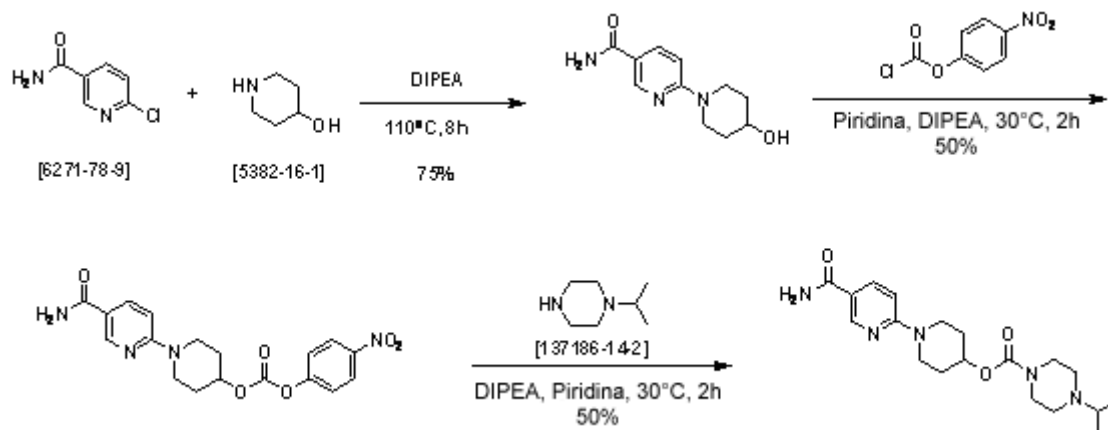
Método D (R_{tD} = tiempo de retención D)

- 15 Sistema Agilent 1200 HPLC / 6130 SQ; Fase móvil : A: agua (ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.05 %), B: Acetonitrilo (ácido trifluoro-acético (TFA) al 0.05 %); Gradiente: B a partir del 1 % aumento hasta el 99 % dentro de 1.0 minuto, 95 % de B durante 1 minuto; Velocidad de flujo: 1.8 mililitros/minuto; Columna: Merck RP-18e, 2 milímetros * 50 milí-metros; Temperatura del horno: 40°C

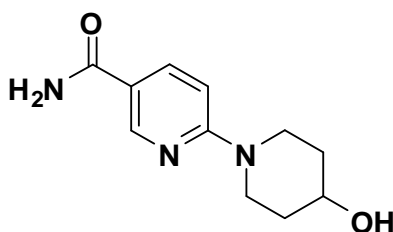
Instrumentos de ^1H RMN:

Bruker AVANCE III (500 MHz), Bruker AVANCE III (400 MHz).

- 20 **Ejemplo 1.1:** 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-carbamoil-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo (Método A)

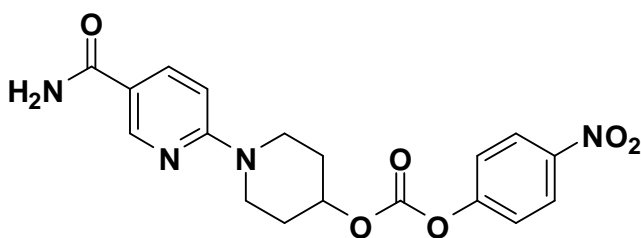


a) 6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-nicotinamida



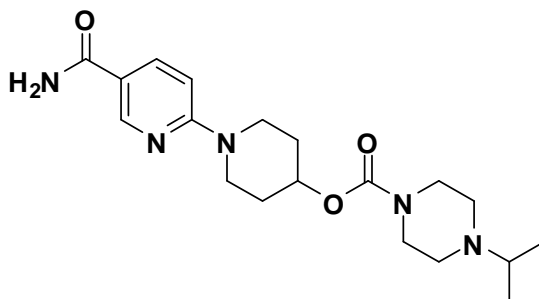
- 25 A la solución de 6-cloro-nicotinamida (5.0 gramos, 32 mili-moles) en di-isopropil-etil-amina (DIPEA) (50 mililitros), se le agregó piperidin-4-ol (3.2 miligramos, 32 milimoles), y la mezcla se agitó a 110°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, para proporcionar el producto crudo. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice (DCM : MeOH = 20:1), para proporcionar el compuesto del título (5.3 gramos, 75 %) como un sólido amarillento. [LCMS R_{tB} = 1.39 minutos, $[M+H]^+$ = 222.1].

- 30 b) 4-nitro-fenil-carbonato de 1-(5-carbamoil-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo



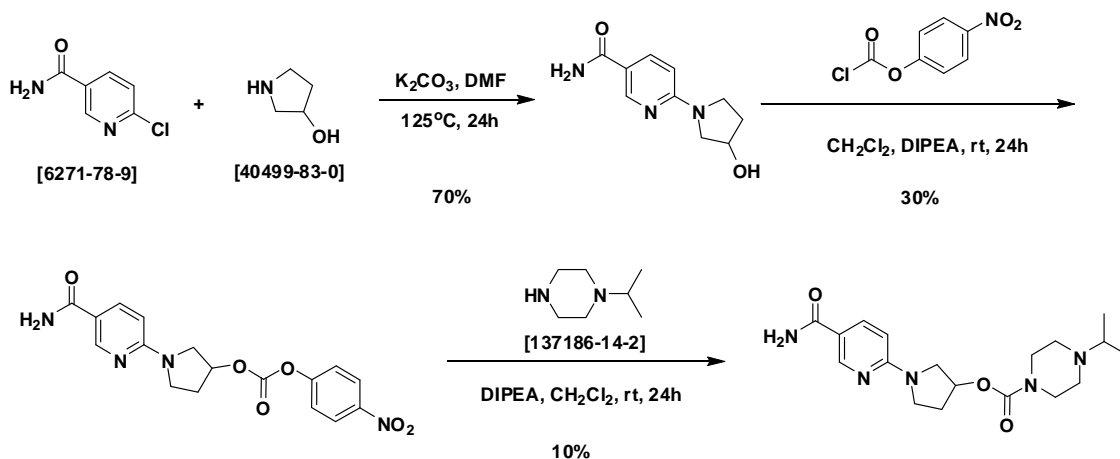
5 A la solución de 6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-nicotinamida (3.32 gramos, 15 milimoles) en piridina (10 mililitros), se le agregaron DIPEA (3.87 gramos, 30.0 milimoles), y carbonocloridato de 4-nitro-fenilo (6.03 gramos, 30 milimoles). La mezcla resultante se agitó a 30°C durante 2 horas antes de concentrarse bajo presión reducida, para proporcionar el producto crudo. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice (DCM : MeOH = 100:0 a 20:1), para proporcionar el compuesto del título (3 gramos, 50 %) como un sólido blanco. [LCMS R_{tB} = 1.79 minutos, $[M+H]^+$ = 387.0].

c) 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-carbamoil-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo

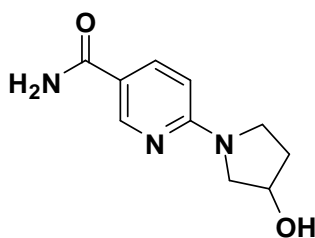


10 A la solución de 4-nitro-fenil-carbonato de 1-(5-carbamoil-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo (3.0 gramos, 7.77 milimoles) en piridina (50 mililitros), se le agregaron 1-isopropil-piperazina (1.05 gramos, 8.16 milimoles), y DIPEA (2.01 gramos, 15.5 milimoles). La mezcla resultante se agitó a 30°C durante 2 horas antes de concentrarse a sequedad. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice (DCM : MeOH = 50:1 a 5:1), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1.46 gramos, 50 %). p.f.: 200.1-203.6°C. [1H RMN (DMSO, 500 MHz): δ 8.61 (d, J = 2Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 2.5Hz, 9Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.87 (d, J = 9.5Hz, 1 H), 4.83 (m, 1 H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.54-3.49 (m, 2H), 3.34 (s, 4H), 2.67-2.64 (m, 1H), 2.38 (m, 4 H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.58-1.54 (m, 2H), 0.95 (d, J = 6.5Hz, 6 H); LCMS R_{tA} = 1.61 minutos, $[M+H]^+$ = 376.3].

20 **Ejemplo 2.1:** 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-carbamoil-piridin-2-il)-pirrolidin-3-ilo (Método B)

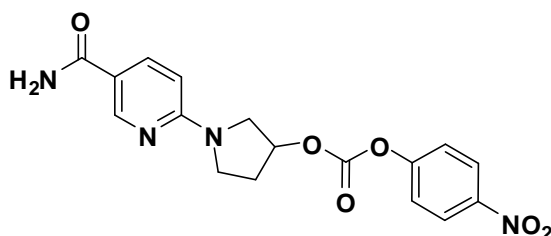


a) 6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida



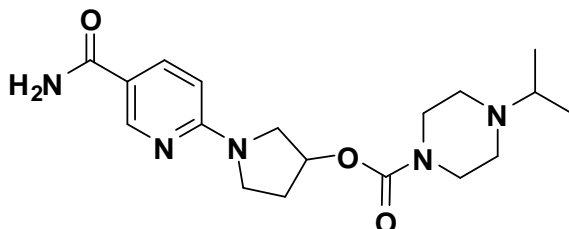
5 A una solución de 6-cloro-nicotinamida (0.16 gramos, 1 milimol), y pirrolidin-3-ol (0.87 gramos, 1 milimol) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (5 mililitros), se le agregó K_2CO_3 (0.41 gramos, 3 milimoles). La solución resultante se agitó bajo nitrógeno a $125^\circ C$ durante 24 horas, y entonces se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción entonces se filtró, y la torta del filtro se lavó con acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentraron para proporcionar el compuesto del título (0.145 gramos, 70 %) como un sólido amarillo. [LCMS R_{tA} =1.23 minutos, $[M+H]^+$ =208.1].

b) 4-nitro-fenil-carbonato de 1-(5-carbamoyl-piridin-2-il)-pirrolidin-3-ilo



10 A una solución de 6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-nicotinamida (0.27 gramos, 1 milimol) en dicloro-metano (DCM) (5 mililitros), se le agregó carbonocloridato de 4-nitro-fenilo (0.20 gramos, 1 milimol). La solución resultante se agitó bajo N_2 a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción entonces se filtró, y la torta del filtro se lavó con dicloro-metano (DCM). Los filtrados combinados se concentraron para proporcionar el compuesto del título (0.11 gramos, 30 %) como un líquido amarillo. [LCMS R_{tA} = 1.71 minutos, $[M+H]^+$ =373.1].

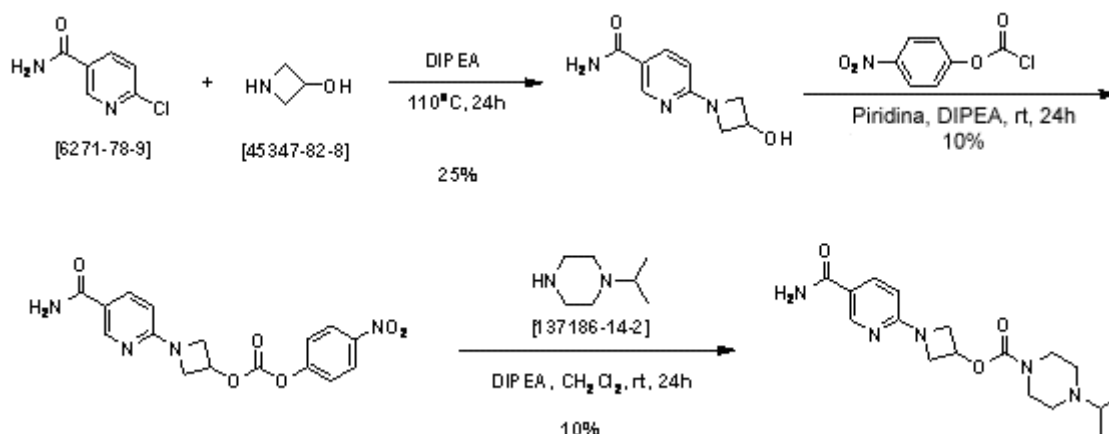
15 c) 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-carbamoyl-piridin-2-il)-pirrolidin-3-ilo



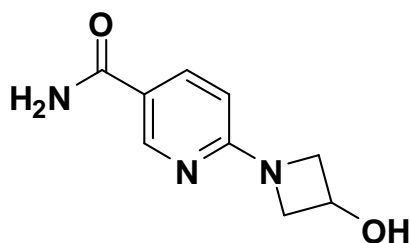
20 A una solución de 4-nitro-fenil-carbonato de 1-(5-carbamoyl-piridin-2-il)-pirrolidin-3-ilo (0.37 gramos, 1 milimol) en dicloro-metano (DCM) (5 mililitros), se le agregó 1-isopropil-piperazina (0.13 gramos, 1 milimol). La solución resultante se agitó bajo N_2 a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción entonces se filtró, y la torta del filtro se lavó con dicloro-metano (DCM). Los filtrados combinados se concentraron para proporcionar el producto crudo. Después de purificarse adicionalmente mediante HPLC de preparación, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (36 miligramos, 10 %). [1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.48 (d, 1H), 5.25 (s, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.31(m, 4H), 2.63 (m, 1H), 2.36 (m, 4H), 2.21 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 0.92 (d, 6H, J = 6.5 Hz);

25 LCMS R_{tA} = 1.58 minutos, $[M + H]^+$ = 362.2].

Ejemplo 3.1: 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-carbamoyl-piridin-2-il)-azetidín-3-ilo (Método C)



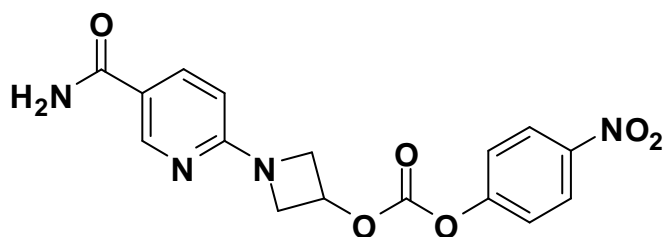
a) 6-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-nicotinamida



5 A una solución de 6-cloro-nicotinamida (0.16 gramos, 1 mili-mol), y azetidín-3-ol (73 miligramos, 1 milimol) en N,N-dimetil-formamida (DMF) (5 mililitros) bajo nitrógeno, se le agregó K_2CO_3 (0.41 gramos, 3 milimoles). La solución resultante se agitó bajo nitrógeno a $125^\circ C$ durante 24 horas. Después de que se consumieron todos los materiales de partida, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción entonces se filtró, y la torta del filtro se lavó con acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentraron para proporcionar el compuesto del título (50 miligramos, 25 %) como un sólido amarillo. [LCMS $R_{tA} = 0.81$ minutos, $[M+H]^+ = 194.1$].

10

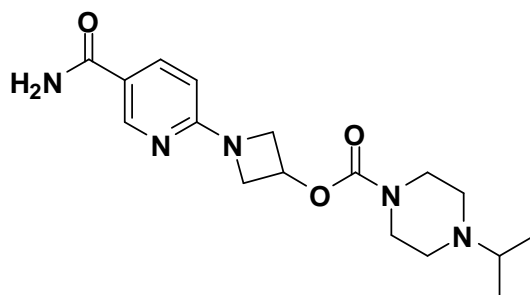
b) 4-nitro-fenil-carbonato de 1-(5-carbamoil-piridin-2-il)-azetidín-3-ilo



15 A una solución de 6-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-nicotinamida (0.19 gramos, 1 milimol) en dicloro-metano (DCM) (5 mililitros) bajo nitrógeno, se le agregó carbonocloridato de 4-nitro-fenilo (0.20 gramos, 1 milimol). La solución resultante se agitó bajo N_2 a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción entonces se filtró, y la torta del filtro se lavó con dicloro-metano (DCM). Los filtrados combinados se concentraron para proporcionar el compuesto del título (36 miligramos, 10 %) como un líquido amarillo. [LCMS $R_{tA} = 1.71$ minutos, $[M+H]^+ = 359.0$].

15

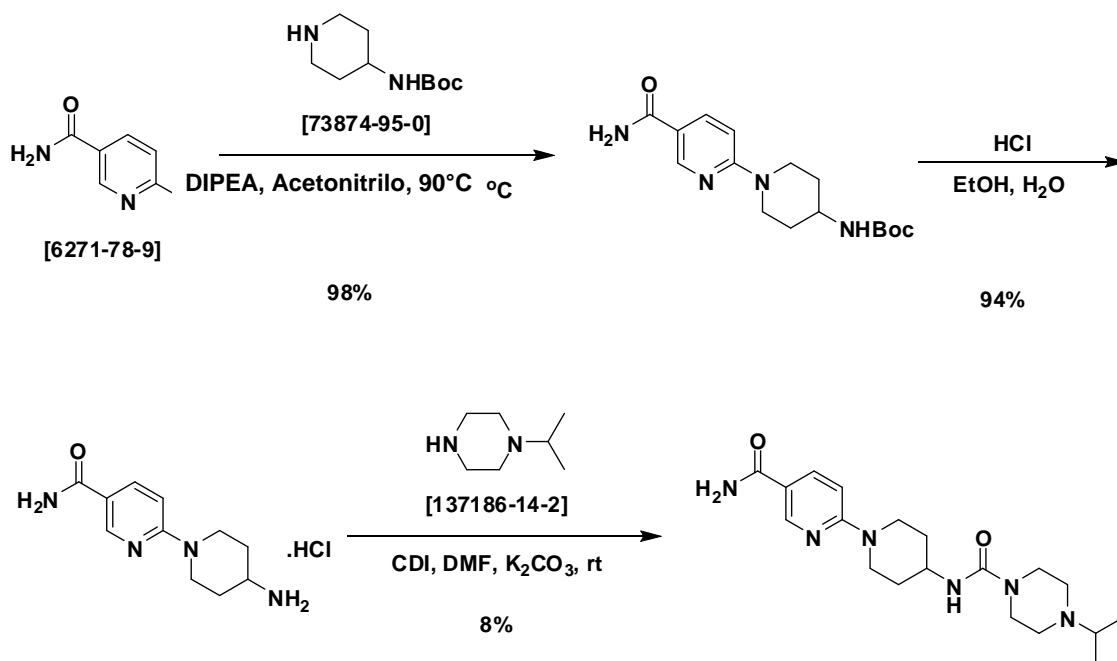
c) 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-carbamoil-piridin-2-il)-azetidín-3-ilo



5 A una solución de 4-nitro-fenil-carbonato de 1-(5-carbamoil-piridin-2-il)-azetidín-3-ilo (0.36 gramos, 1 milimol) en dicloro-metano (DCM) (5 mililitros) bajo nitrógeno, se le agregó 1-isopropil-piperazina (0.13 gramos, 1 milimol). La solución resultante se agitó bajo N₂ a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción entonces se filtró, y la torta del filtro se lavó con dicloro-metano (DCM). Los filtrados combinados se concentraron para proporcionar el producto crudo. Después de purificarse adicionalmente mediante HPLC de preparación, se obtuvo el compuesto del título (35 miligramos, 10 %) como un sólido amarillo. [¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.41 (d, 1H), 5.21 (m, 1H), 4.32(m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.41 (m, 4H), 2.65 (m, 1H), 2.40 (m, 4H), 0.95 (d, 6H); LCMS R_{tA} = 1.59 minutos, [M + H]⁺ = 348.2].

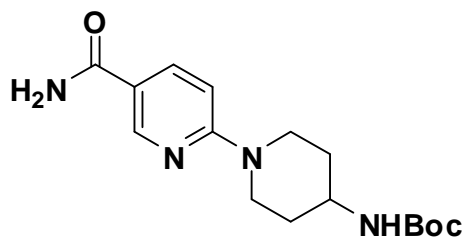
Ejemplo de referencia

Ejemplo 4.1: N-(1-(5-carbamoil-piridin-2-il)-piperidin-4-il)-4-isopropil-piperazin-1-carboxamida (Método D)



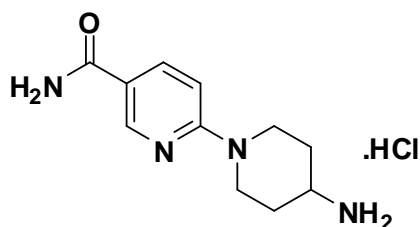
15

a) 1-(5-carbamoil-piridin-2-il)-piperidin-4-il-carbamato de terbutilo



5 A una solución agitada de 6-cloro-nicotinamida (200 miligramos, 1.28 milimoles) en CH₃CN (5 mililitros), se le agregaron 4-N-Boc-piperidinamina (270 miligramos, 1.34 milimoles), y DIPEA (530 miligramos, 3.83 milimoles). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 48 horas. El sólido se recolectó mediante filtración, y se lavó con CH₃CN. Después de secar al vacío, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (400 miligramos, 98 %). [LCMS Rt_A = 1.71 minutos, [M+H]⁺ = 321].

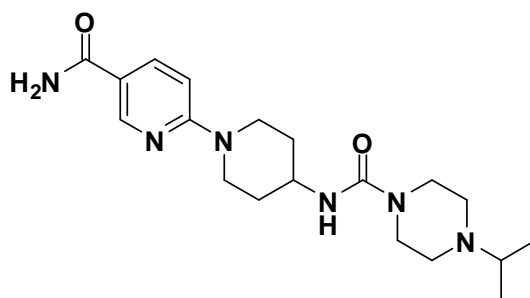
b) Clorhidrato de 6-(4-amino-piperidin-1-il)-nicotinamida



10

15 A una solución agitada de HCl/EtOAc (9 mililitros, 3N), se le agregó 1-(5-carbamoyl-piridin-2-il)-piperidin-4-il-carbamato de terbutilo (400 miligramos), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El sólido se recolectó mediante filtración, y se lavó con EtOAc, para dar un sólido blanco (300 miligramos, 94 %). [LCMS Rt_A = 0.85 minutos, [M+H]⁺ = 221.1].

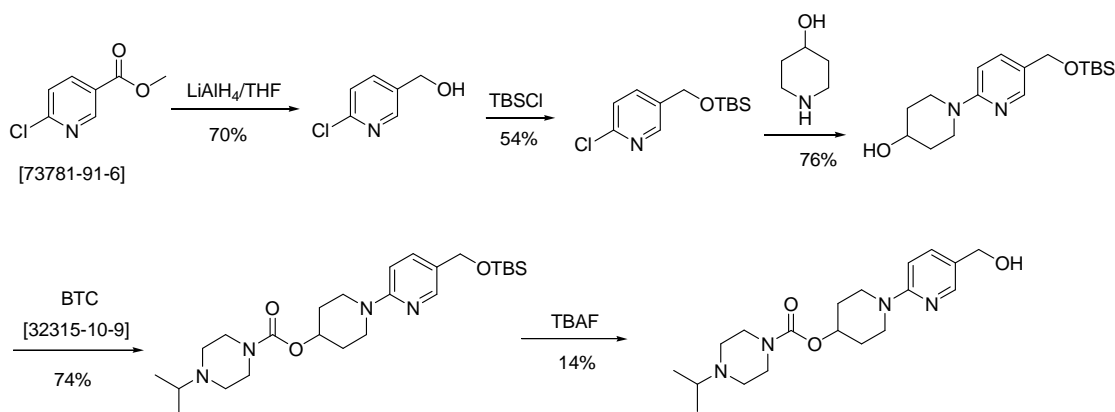
c) N-(1-(5-carbamoyl-piridin-2-il)-piperidin-4-il)-4-isopropil-piperazin-1-carboxamida



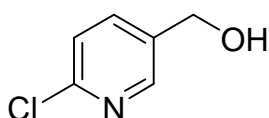
20 A una solución enfriada (0-5°C) de clorhidrato de 6-(4-amino-piperidin-1-il)-nicotinamida (293 miligramos, 1 milimol) en 5 mililitros de dimetil-formamida se le agregaron DIPEA (645 miligramos, 2.2 milimoles), y 1,1'-carbonil-di-imidazol (170 miligramos, 1.05 milimoles). Después de agitar durante 1 hora, se agregó 1-isopropil-piperazina (154 miligramos, 1.2 milimoles), y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla cruda se filtró a través de Celite, y el filtrado se purificó mediante HPLC de preparación, para dar el compuesto del título (30 miligramos, 8 %) como un sólido grisáceo. [¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (d, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.21(d, 1H), 4.37 (d, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.23 (t, 4H), 2.94 (t, 2H) 2.62 (m, 1H), 2.34 (t, 4H), 1.78 (d, 2H), 1.36 (m, 2H), 0.96 (d, 6H); LCMS Rt_B = 1.53 minutos, [M + H]⁺ = 375.2].

25

Ejemplo 1.18: 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-(hidroxi-metil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo (Método E)

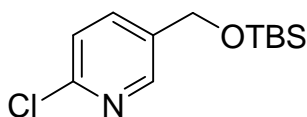


a) (6-cloro-piridin-3-il)-metanol



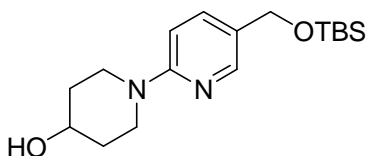
5 A una suspensión de LiAlH_4 (1.5 gramos, 40 milimoles) en tetrahidrofurano (THF) (80 mililitros), se le agregó 6-cloro-nicotinato de metilo (1.56 gramos, 10 milimoles) lentamente a 0-5°C, bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de apagarse con NaOH al 15 % y agua. La mezcla se filtró a través de Celite® y la torta se lavó con EtOAc (100 mililitros, 3 veces). El filtrado se lavó con salmuera (200 mililitros), se secó y se concentró para dar el producto deseado como un aceite amarillo (1 gramo, 70 %). [LCMS: R_{tA} = 0.88 minutos, m/z 144.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$].

10 b) 5-((terbutil-dimetil-sililoxi)-metil)-2-cloro-piridina



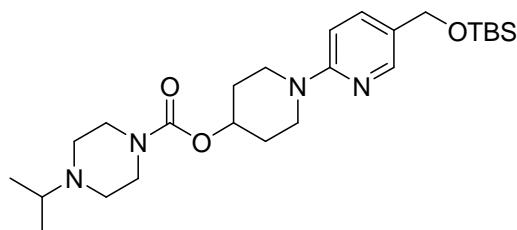
15 A una solución de (6-cloro-piridin-3-il)-metanol (800 miligramos, 5.6 milimoles), y TBSCl (1,000 miligramos, 6.7 milimoles) en tetra-hidrofurano (THF) (15 mililitros), se le agregó imidazol (455 miligramos, 6.7 milimoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se concentró al vacío hasta aproximadamente 1/4 parte del volumen original, y entonces se diluyó con EtOAc (30 mililitros). La mezcla resultante se lavó con agua, KH_2PO_4 acuoso al 5 % (30 mililitros), NaHCO_3 saturado (20 mililitros), y salmuera (20 mililitros) en secuencia. La fase orgánica se secó, se filtró, y se concentró, para dar el producto deseado como un aceite incoloro (800 miligramos, 54 %). [LCMS: R_{tA} = 1.89 minutos, m/z 258.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$].

20 c) 1-(5-((terbutil-dimetil-sililoxi)-metil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ol



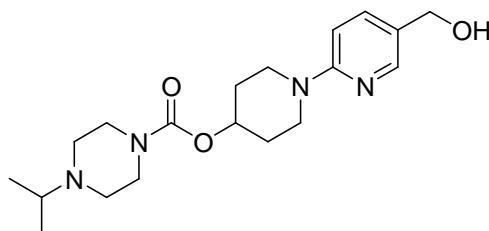
25 Una mezcla de 5-((terbutil-dimetil-sililoxi)-metil)-2-cloro-piridina (650 miligramos, 2.5 milimoles) en tolueno (20 mililitros) se desgasificó con argón durante 5 minutos, seguido por la adición de piperidin-4-ol (303 miligramos, 3 milimoles), $t\text{-BuOK}$ (426 miligramos, 3.8 milimoles), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (23 miligramos, 0.0025 milimoles), y BINAP (31 miligramos, 0.05 milimoles). La mezcla resultante se agitó a 90°C durante la noche bajo una atmósfera de argón. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido se removió mediante filtración, y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc (50 mililitros), y la mezcla se lavó con salmuera (50 mililitros), se secó y se concentró, para proporcionar el producto deseado como un aceite oscuro (620 miligramos, 76 %). [LCMS: R_{tA} =1.59 minutos, m/z 323.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$].

d) 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-((terbutil-dimetil-sililoxi)-metil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo



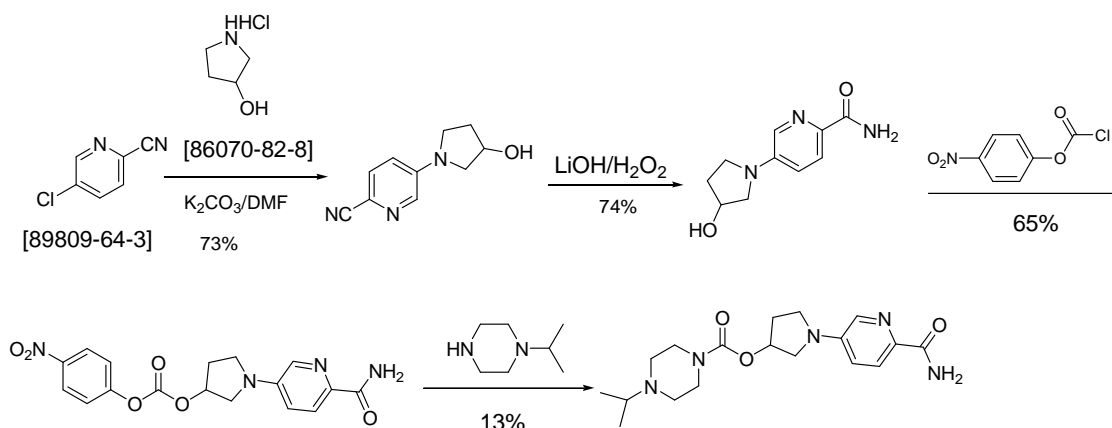
5 A una solución de 1-(5-((terbutil-dimetil-sililoxi)-metil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ol (257 miligramos, 1 milimol) en dicloro-metano (DCM) (8 mililitros), se le agregaron BTC (297 miligramos, 1 milimol), y Et₃N (152 miligramos, 1.5 milimoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de agregar 1-isopropil-piperazina (128 miligramos, 1 milimol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con dicloro-metano (DCM) (20 mililitros), se lavó con una solución saturada de K₂CO₃ (20 mililitros) y salmuera (20 mililitros), se secó y se concentró, para dar el producto deseado como un aceite amarillo (350 miligramos, 74 %). [LCMS: R_t = 1.95 minutos, m/z 477.2 [M+H]⁺].

10 e) 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-(hidroxi-metil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo

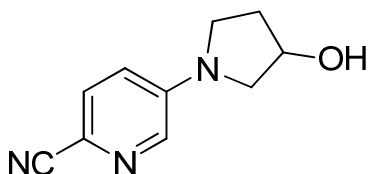


15 A una solución de 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-((terbutil-dimetil-sililoxi)-metil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo (476 miligramos, 1 milimol) en dicloro-metano (DCM) (30 mililitros), se le agregó TBAF en tetrahidrofurano (THF) (44 milimoles, 2 mililitros), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se lavó con salmuera (20 mililitros), se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC de preparación (MeOH/DCM = 1/10), para dar el producto deseado como un sólido amarillo (50 miligramos, 14 %). ¹H RMN (400 MHz, MeOD-d₄): δ 8.09 (d, J = 2.4Hz, 1H) 7.61 (dd, 1H), 6.89 (d, J = 8.8Hz, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.43~3.52 (m, 6H), 2.74 (m, 1H), 2.52 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.11 (d, J = 6.4Hz, 6H). [LCMS: R_t = 1.4 minutos, m/z 363.2 [M+H]⁺].

20 **Ejemplo 2.4:** 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-carbamoil-piridin-3-il)-pirrolidin-3-ilo (Método F)

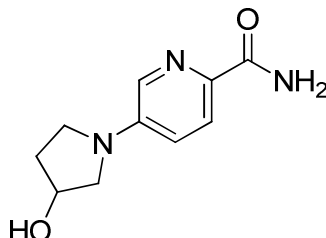


a) 5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-picolinonitrilo



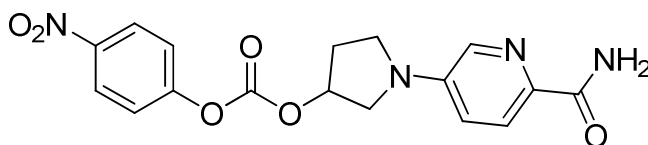
5 Una mezcla de 5-cloro-picolinonitrilo (2 gramos, 14.4 mili-moles), clorhidrato de pirrolidin-3-ol (2 gramos, 25.9 milimoles), y K_2CO_3 (4 gramos, 28.9 milimoles) en DMF (15 mililitros) se agitó a $140^\circ C$ durante 16 horas. El solvente orgánico se removió al vacío, y el residuo se absorbió en dicloro-metano (DCM) (200 mililitros). El sólido se removió mediante filtración, y el filtrado se concentró, para dar el producto crudo (2.0 gramos, rendimiento del 73 %) como un sólido amarillo. [LCMS: $R_{tA} = 1.19$ minutos, m/z 190.2 $[M+H]^+$].

b) 5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-picolinamida



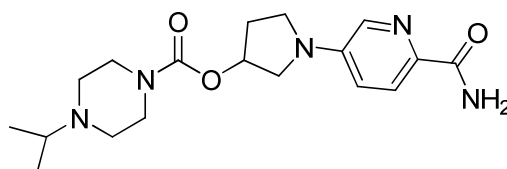
10 A una mezcla de 5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-picolinonitrilo (2.7 gramos, 14.3 milimoles) en H_2O_2 (30 mililitros), se le agregó $LiOH \cdot H_2O$ (1.8 gramos, 42.9 milimoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado se recolectó mediante filtración, y la torta se lavó con agua (20 mililitros), para dar el producto deseado (2.2 gramos, 74 %) como un sólido amarillo. [LCMS: $R_{tA}=1.05$ minutos, m/z 208.2 $[M+H]^+$].

c) 4-nitro-fenil-carbonato de 1-(6-carbamoil-piridin-3-il)-pirrolidin-3-ilo



15 A una solución de 5-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-picolinamida (1 gramo, 4.83 milimoles), y carbonocloridato de 4-nitro-fenilo (1.46 gramos, 8.3 milimoles) en piridina (30 mililitros), se le agregó DIPEA (1.25 gramos, 11 milimoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El precipitado se recolectó mediante filtración, y la torta se lavó con dicloro-metano (DCM) (20 mililitros), para dar el compuesto deseado (1.0 gramo, 56 %) como un sólido amarillo pálido. [LCMS: $R_{tA}=1.48$ minutos, m/z 373.2 $[M+H]^+$].

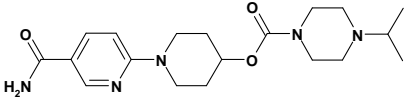
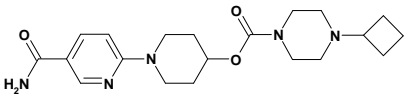
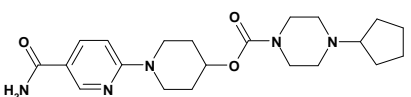
d) 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-carbamoil-piridin-3-il)-pirrolidin-3-ilo

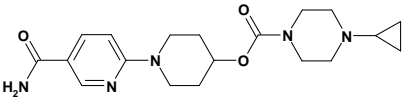
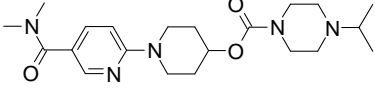
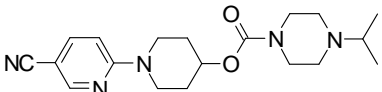


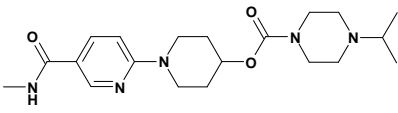
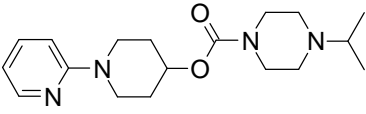
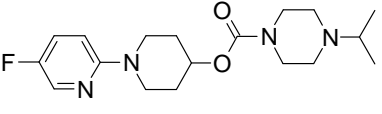
20
25 A una solución de 4-nitro-fenil-carbonato de 1-(6-carbamoil-piridin-3-il)-pirrolidin-3-ilo (171 miligramos, 0.46 milimoles), y 1-isopropil-piperazina (62 miligramos, 0.48 milimoles) en piridina (5 mililitros), se le agregó DIPEA (118 miligramos, 0.92 milimoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró a sequedad, y el residuo se purificó mediante TLC de preparación (MeOH/DCM = 1/10), para dar el compuesto deseado (20 miligramos, 13 %) como un sólido amarillo pálido. 1H RMN (400 MHz, MeOD): δ 7.96 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 5.39 (s, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.46-3.55 (m, 7H), 2.69 (m, 1H), 2.50 (br, 4H), 2.29 (m, 2H), 1.06 (d, $J = 6.4, 6H$). [LCMS: $R_{tA}=1.33$ minutos, m/z 362.2 $[M+H]^+$].

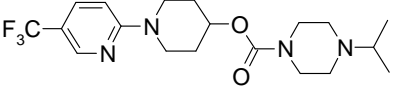
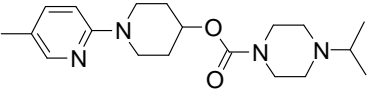
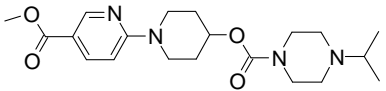
30 La Tabla 1 muestra los compuestos de la fórmula (I). Los Ejemplos 1.1 a 1.17, 1.19 a 1.31, 1.33 a 1.54 y 1.56 a 1.95 se sintetizaron de acuerdo con el método A; los Ejemplos 2.1 a 2.3 se sintetizaron de acuerdo con el método B; los Ejemplos 3.1 a 3.3 se sintetizaron de acuerdo con el método C; el Ejemplo 4.1 se sintetizó de acuerdo con el método D; los Ejemplos 1.18, 1.32 y 1.55 se sintetizaron de acuerdo con el método E; y el Ejemplo 2.4 se sintetizó de acuerdo con el método F.

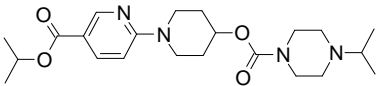
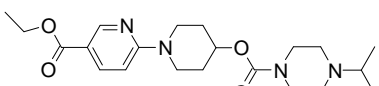
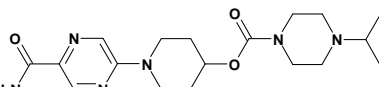
Tabla 1

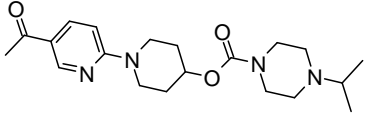
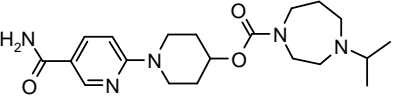
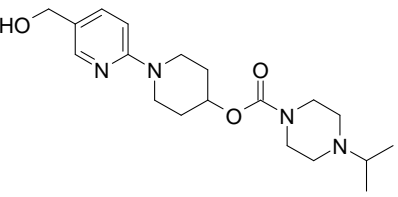
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], método	[M+H] ⁺
1.1		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-carbamoil-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.61(A)	376.3
1.2		4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-carbamoil-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.65(A)	388.3
1.3		4-ciclopentil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-carbamoil-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.71(A)	402.2

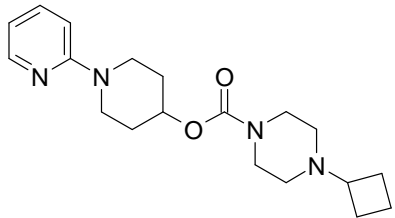
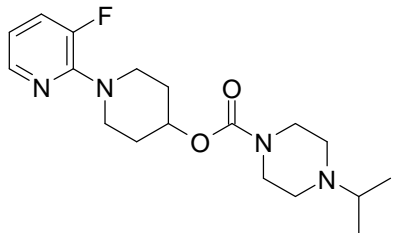
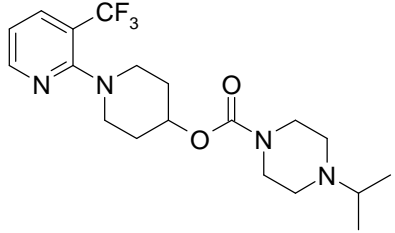
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], método	[M+H] ⁺
1.4		4-ciclopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-carbamoyl-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.63(A)	374.2
1.5		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-(dimetil-carbamoyl)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.62(B)	404.1
1.6		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-ciano-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.53(C)	358.1

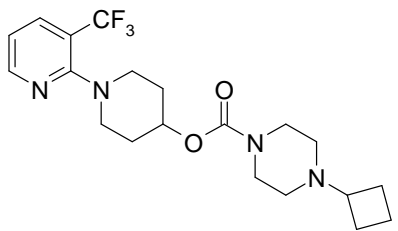
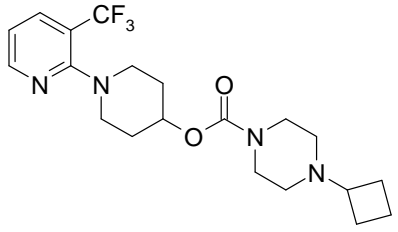
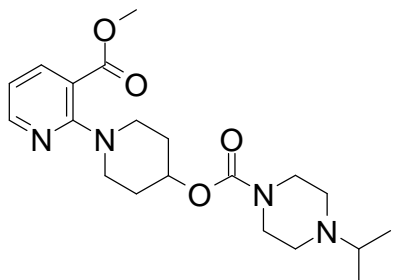
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], método	[M+H] ⁺
1.7		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-(metil-carbamoil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.66(A)	390.2
1.8		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.88(A)	333.2
1.9		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-fluoro-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.95(A)	351.2

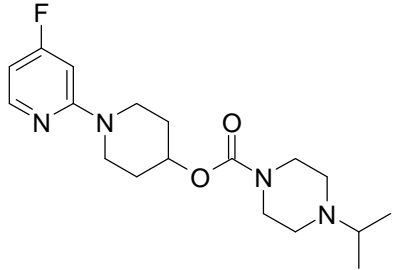
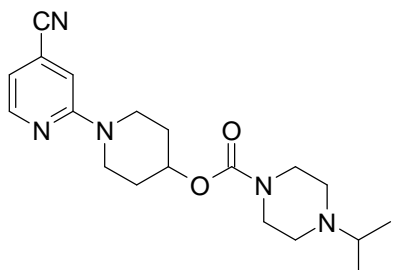
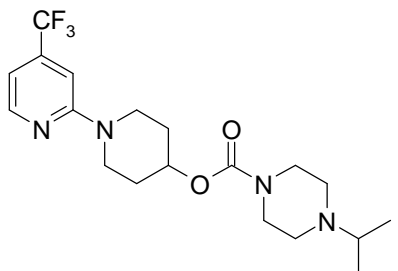
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], método	[M+H] ⁺
1.10		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	2.09(A)	401.2
1.11		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-metil-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.96(A)	347.2
1.12		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-(metoxi-carbonil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.91(A)	391.2

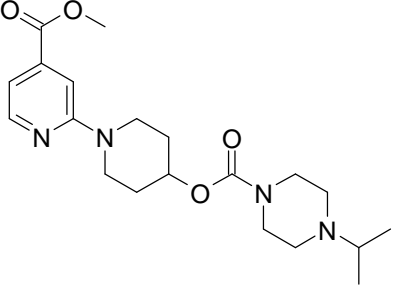
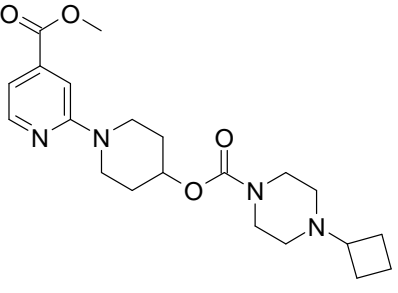
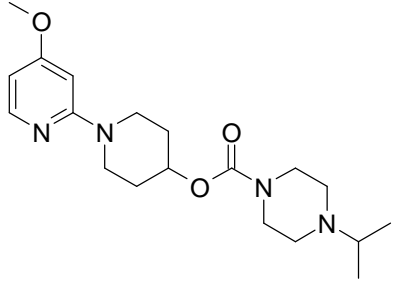
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], método	[M+H] ⁺
1.13		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(4-(isopropoxi-carbonil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	2.05(A)	419.2
1.14		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-(etoxi-carbonil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.99(A)	405.2
1.15		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-carbamoil-pirazin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.66(A)	377.2

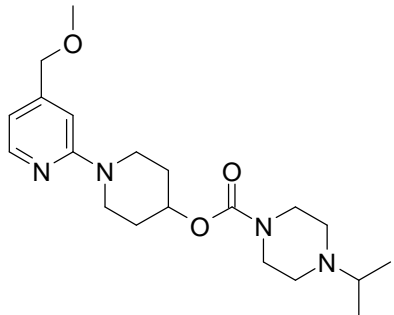
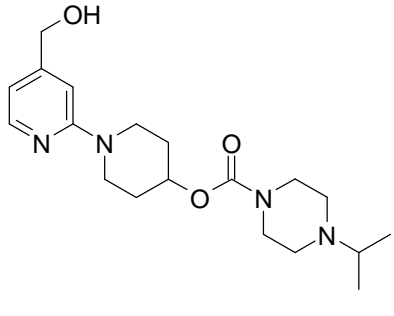
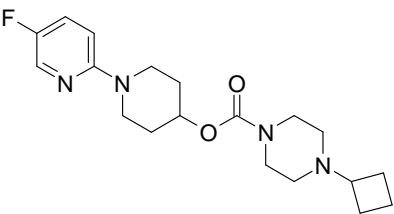
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], método	[M+H] ⁺
1.16		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-acetil-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.82(A)	375.2
1.17		4-isopropil-1,4-diazepan-1-carboxilato de 1-(5-carbamoil-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.25(A)	390.2
1.18		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-(hidroximetil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.10(A)	363.3

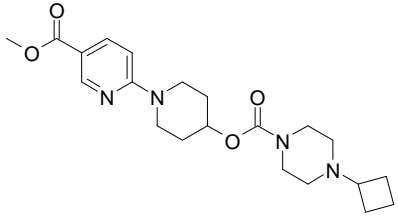
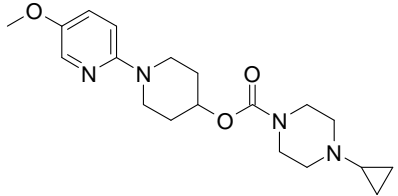
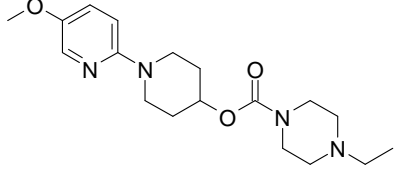
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], método	[M+H] ⁺
1.19		4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.66(A)	345.4
1.20		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(3-fluoropiridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.65(A)	351.2
1.21		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(3-(trifluoro-metil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.94(A)	400.9

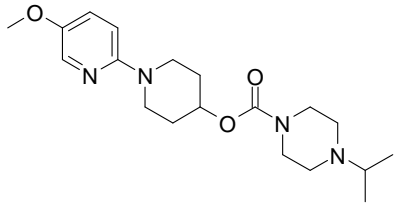
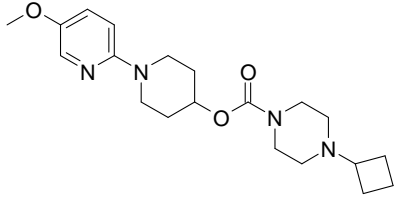
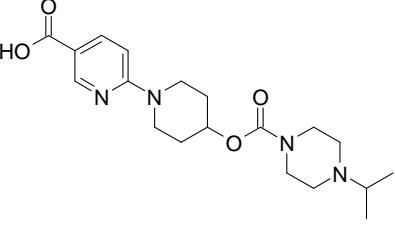
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], método	[M+H] ⁺
1.22		4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(3-(trifluoro-metil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.94(A)	413.1
1.23		4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(3-ciano-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.75(A)	370.1
1.24		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(3-(metoxi-carbonil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.60(A)	391.2

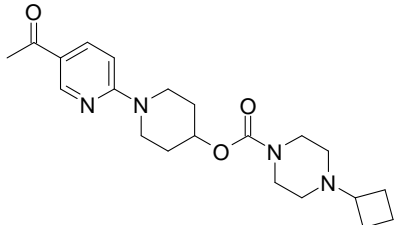
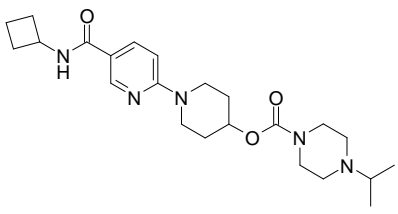
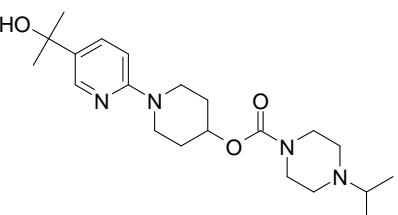
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], método	[M+H] ⁺
1.25		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(4-fluoropiridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.41(A)	351.2
1.26		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(4-cianopiridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.73(A)	358.1
1.27		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(4-(trifluoro-metil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.90(A)	401

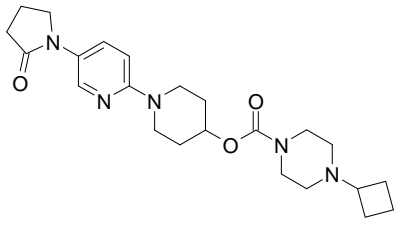
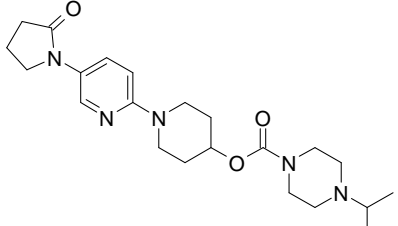
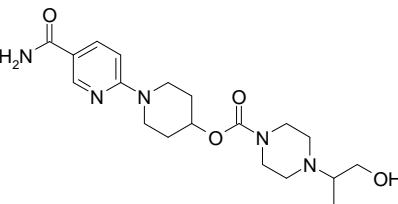
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], método	[M+H] ⁺
1.28		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(4-(metoxi-carbonil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.40(A)	391.2
1.29		4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(4-(metoxi-carbonil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.46(A)	403.2
1.30		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(4-metoxi-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.86(A)	363.1

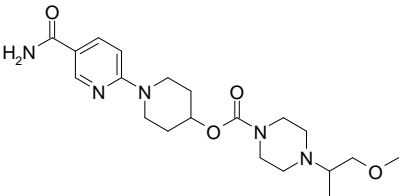
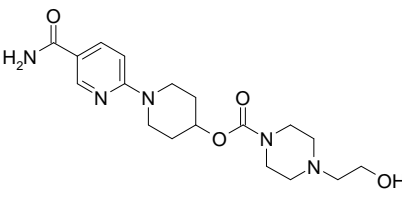
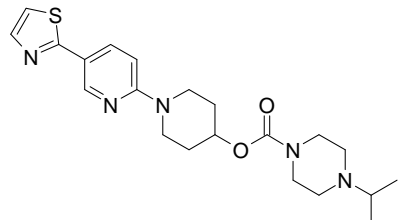
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], método	[M+H] ⁺
1.31		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(4-(metoximetil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.67(A)	377.1
1.32		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(4-(hidroximetil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.11(A)	363.3
1.33		4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-fluoropiridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.90(A)	363.2

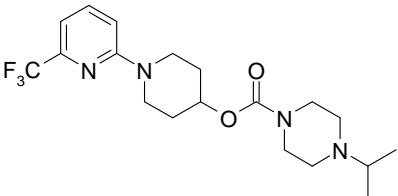
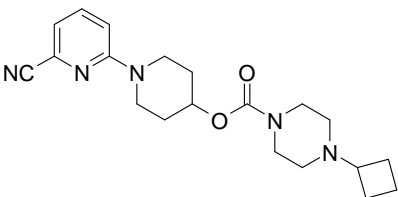
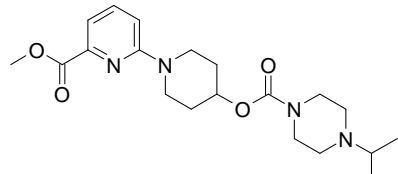
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], método	[M+H] ⁺
1.34		4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-(metoxi-carbonil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.41(A)	403.2
1.35		4-ciclopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-metoxi-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.34(A)	361.2
1.36		4-etil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-metoxi-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.81(A)	349.2

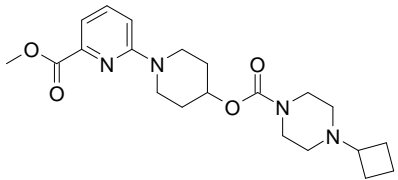
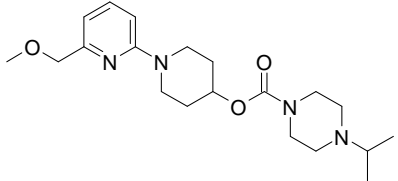
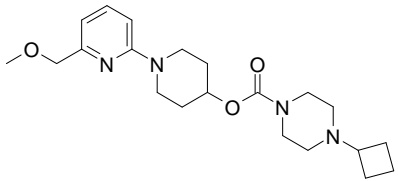
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], método	[M+H] ⁺
1.37		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-metoxi-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.90(A)	363.3
1.38		4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-metoxi-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	2.05(A)	375.3
1.39		ácido 6-(4-(4-isopropil-piperazin-1-carboniloxi)-piperidin-1-il)-nicotínico	1.19(A)	377.3

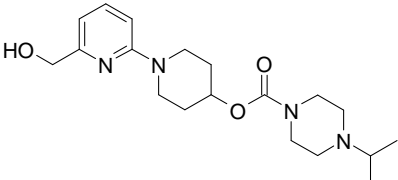
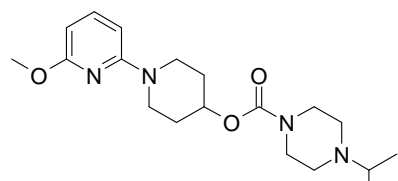
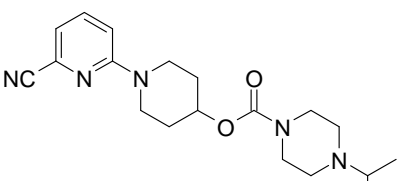
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], método	[M+H] ⁺
1.40		4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-acetil-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.70(A)	387
1.41		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-(ciclobutil-carbamoil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.83(A)	430.3
1.42		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-(2-hidroxi-propan-2-il)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.21(A)	391.2

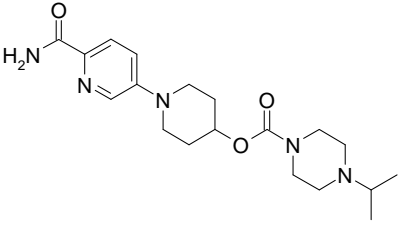
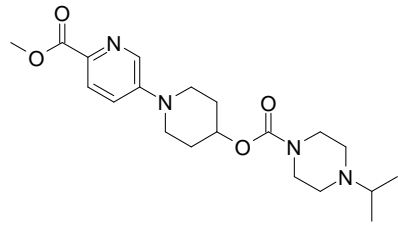
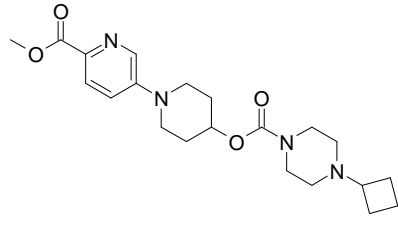
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], método	[M+H] ⁺
1.43		4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.55(A)	428.3
1.44		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.56(A)	416
1.45		4-(1-hidroxi-propan-2-il)-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-carbamoil-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	0.92(A)	392.2

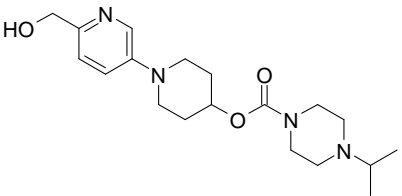
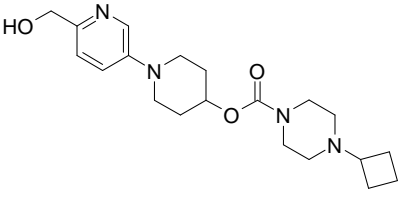
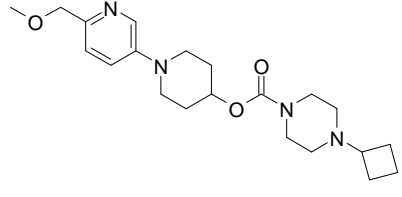
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], método	[M+H] ⁺
1.46		4-(1-metoxi-propan-2-il)-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-carbamoil-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.04(A)	406.2
1.47		4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-carbamoil-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	0.87(A)	378.2
1.48		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-(tiazol-2-il)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.96(A)	416.2

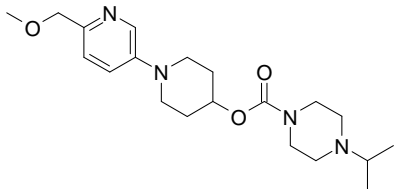
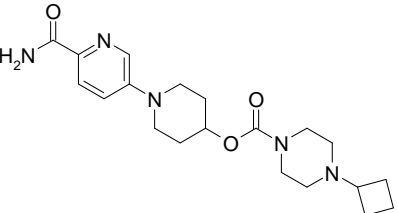
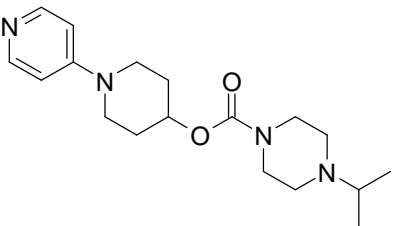
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], método	[M+H] ⁺
1.49		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-(trifluoro-metil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.96(A)	400.9
1.50		4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-ciano-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.43(A)	370.2
1.51		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-(metoxi-carbonil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.7(A)	391.1

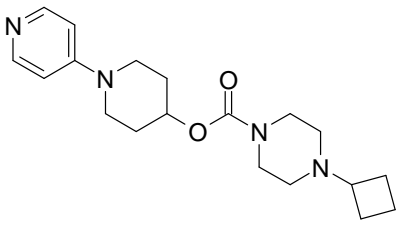
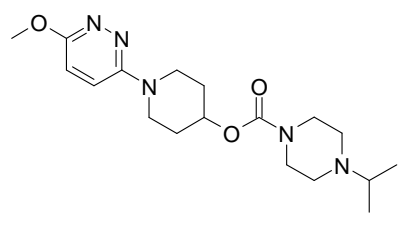
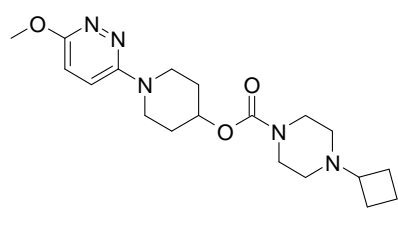
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], método	[M+H] ⁺
1.52		4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-(metoxi-carbonil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.75(A)	403
1.53		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-(metoxi-metil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.42(A)	377.2
1.54		4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-(metoxi-metil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.81(A)	389.2

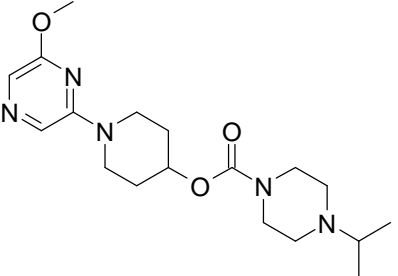
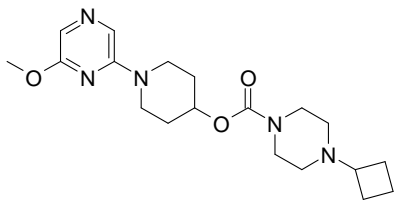
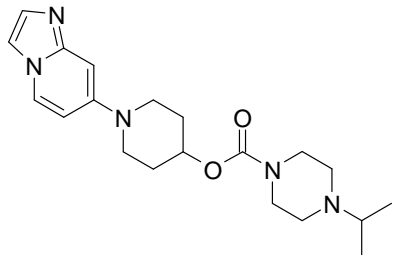
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], método	[M+H] ⁺
1.55		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-(hidroximetil)-piridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.49(A)	363.3
1.56		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-metoxipiridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.86(A)	363.1
1.57		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-cianopiridin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.75(A)	358.1

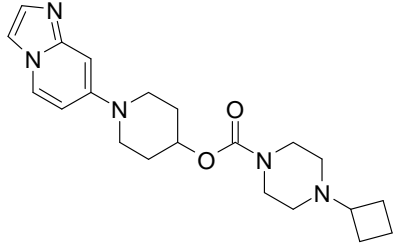
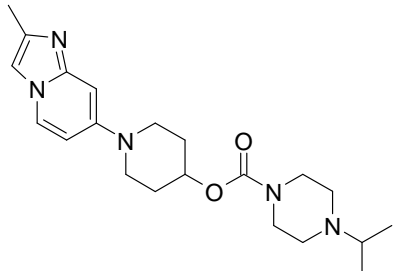
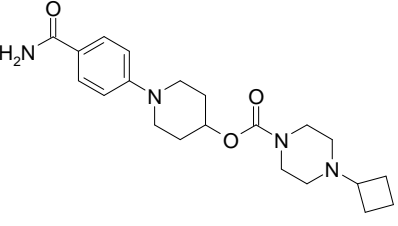
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], método	[M+H] ⁺
1.58		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-carbamoil-piridin-3-il)-piperidin-4-ilo	1.46(A)	376.1
1.59		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-(metoxi-carbonil)-piridin-3-il)-piperidin-4-ilo	1.45(A)	391.3
1.60		4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-(metoxi-carbonil)-piridin-3-il)-piperidin-4-ilo	1.53(A)	403.3

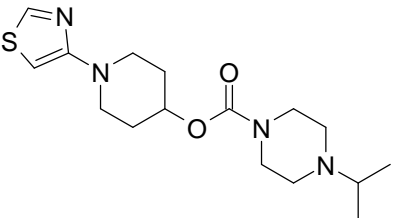
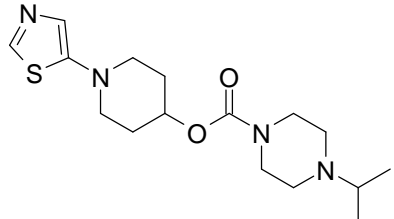
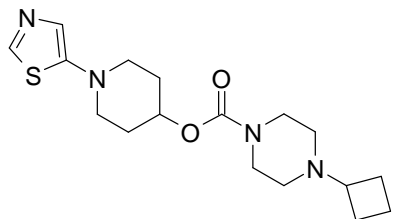
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], método	[M+H] ⁺
1.61		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-(hidroximetil)-piridin-3-il)-piperidin-4-ilo	1.32(A)	363.3
1.62		4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-(hidroximetil)-piridin-3-il)-piperidin-4-ilo	1.38(A)	375.2
1.63		4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-(metoximetil)-piridin-3-il)-piperidin-4-ilo	1.50(A)	389.3

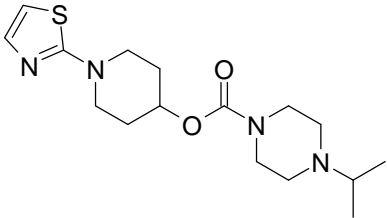
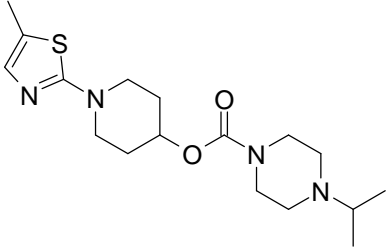
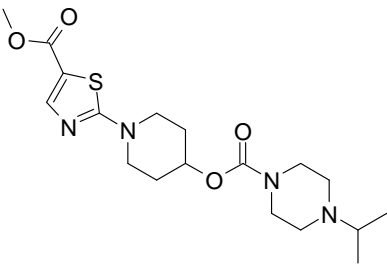
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], método	[M+H] ⁺
1.64		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-(metoximetil)-piridin-3-il)-piperidin-4-ilo	1.50(A)	377.3
1.65		4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-carbamoil-piridin-3-il)-piperidin-4-ilo	1.41(A)	388.1
1.66		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(piridin-4-il)-piperidin-4-ilo	1.14(A)	333.2

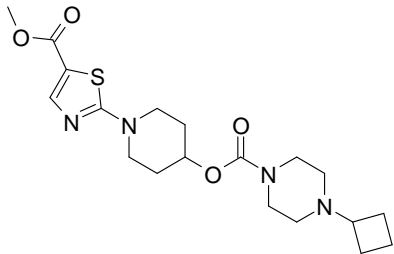
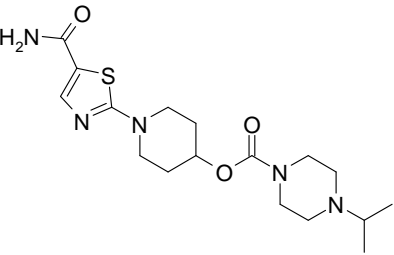
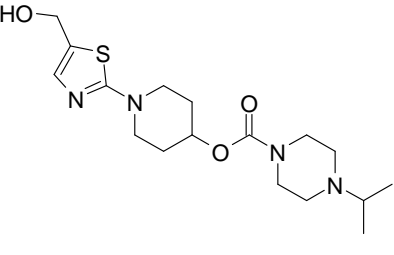
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], método	[M+H] ⁺
1.67		4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(piridin-4-il)-piperidin-4-ilo	1.20(A)	345.2
1.68		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-metoxi-piridazin-3-il)-piperidin-4-ilo	1.20(A)	364.3
1.69		4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-metoxi-piridazin-3-il)-piperidin-4-ilo	1.52(A)	376.3

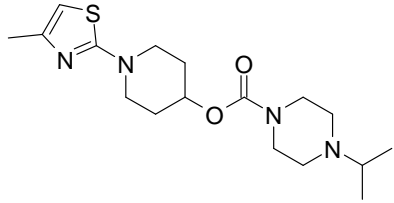
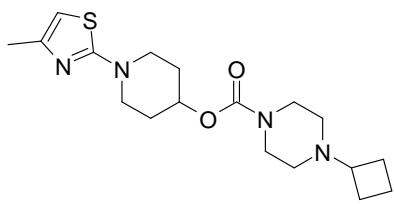
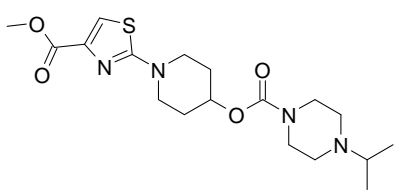
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], método	[M+H] ⁺
1.70		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-metoxipirazin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.34(A)	364.2
1.71		4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-metoxipirazin-2-il)-piperidin-4-ilo	1.39(A)	376.2
1.72		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)-piperidin-4-ilo	1.12(A)	372.2

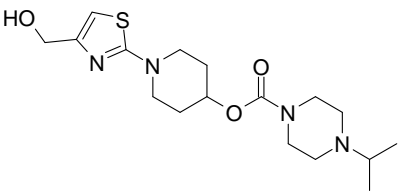
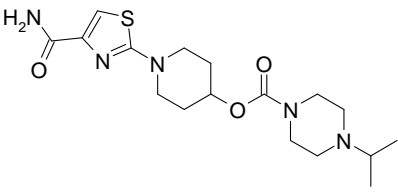
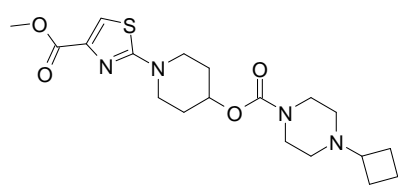
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], método	[M+H] ⁺
1.73		4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(imidazo-[1,2-a]-piridin-7-il)-piperidin-4-ilo	1.24(A)	384.2
1.74		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(2-metilimidazo-[1,2-a]-piridin-7-il)-piperidin-4-ilo	0.88(D)	386.2
1.75		4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(4-carbamoil-fenil)-piperidin-4-ilo	1.40(A)	387.1

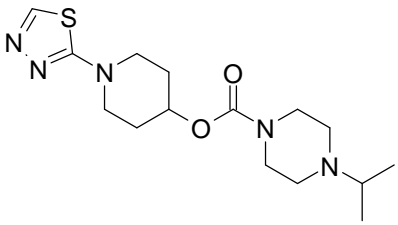
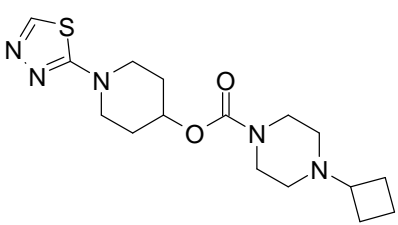
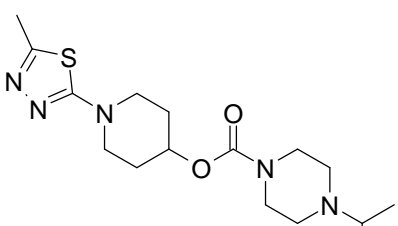
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], método	[M+H] ⁺
1.76		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(tiazol-4-il)-piperidin-4-ilo	1.65(A)	339
1.77		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(tiazol-5-il)-piperidin-4-ilo	1.58(A)	339
1.78		4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(tiazol-5-il)-piperidin-4-ilo	1.68(A)	351.2

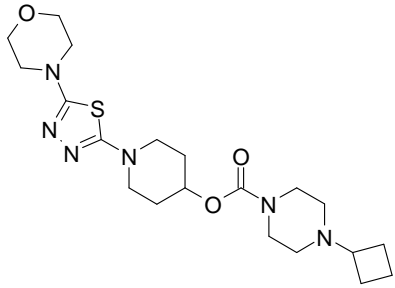
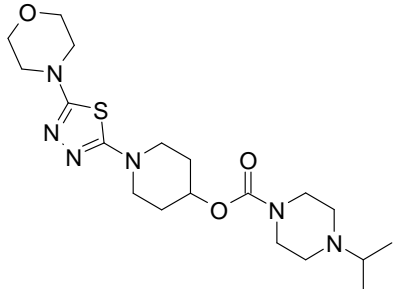
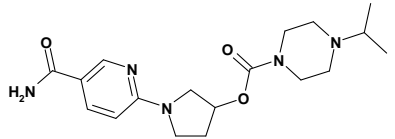
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], método	[M+H] ⁺
1.79		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(tiazol-2-il)-piperidin-4-ilo	1.54(A)	339.2
1.80		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-metil-tiazol-2-il)-piperidin-4-ilo	1.37(A)	353.2
1.81		2-(4-(4-isopropil-piperazin-1-carboniloxi)-piperidin-1-il)-tiazol-5-carboxilato de metilo	1.32(A)	397.2

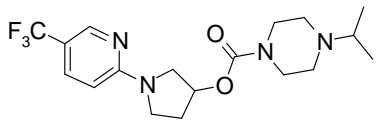
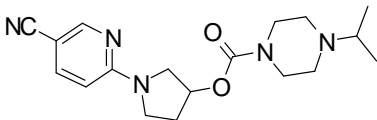
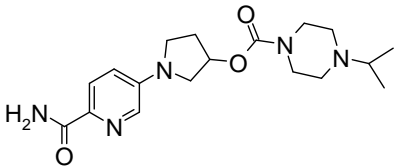
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], método	[M+H] ⁺
1.82		2-(4-(4-ciclobutil-piperazin-1-carboniloxi)-piperidin-1-il)-tiazol-5-carboxilato de metilo	1.37(A)	409.2
1.83		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-carbamoil-tiazol-2-il)-piperidin-4-ilo	1.34(A)	382.2
1.84		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-(hidroximetil)-tiazol-2-il)-piperidin-4-ilo	1.38(A)	369.2

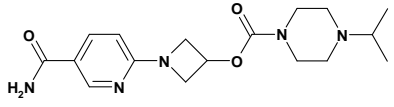
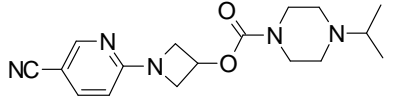
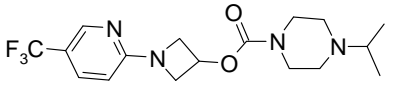
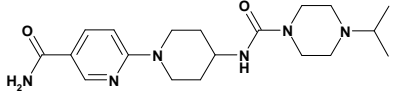
Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], método	[M+H] ⁺
1.85		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(4-metil-tiazol-2-il)-piperidin-4-ilo	1.73(A)	353
1.86		4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(4-metil-tiazol-2-il)-piperidin-4-ilo	1.42(A)	365.2
1.87		2-(4-(4-isopropil-piperazin-1-carboniloxi)-piperidin-1-il)-tiazol-4-carboxilato de metilo	1.57(A)	397.2

Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], método	[M+H] ⁺
1.88		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(4-(hidroximetil)-tiazol-2-il)-piperidin-4-ilo	1.54(A)	369.2
1.89		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(4-carbamoil-tiazol-2-il)-piperidin-4-ilo	1.40(A)	382.1
1.90		2-(4-(4-ciclobutil-piperazin-1-carboniloxi)-piperidin-1-il)-tiazol-4-carboxilato de metilo	2.01(A)	409.3

Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], método	[M+H] ⁺
1.91		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-piperidin-4-ilo	1.09(A)	340.2
1.92		4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-piperidin-4-ilo	1.15(A)	352.2
1.93		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-piperidin-4-ilo	1.50 (A)	354.1

Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], método	[M+H] ⁺
1.94		4-ciclobutil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-morfolino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-piperidin-4-ilo	1.48(A)	437.6
1.95		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-morfolino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-piperidin-4-ilo	1.44(A)	425.3
2.1		racémico 4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-carbamoil-piridin-2-il)-pirrolidin-3-ilo	1.58(A)	362.2

Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], método	[M+H] ⁺
2.2		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il)-pirrolidin-3-ilo racémico	2.00(A)	387.2
2.3		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-ciano-piridin-2-il)-pirrolidin-3-ilo racémico	1.79(A)	344.2
2.4		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(6-carbamoyl-piridin-3-il)-pirrolidin-3-ilo	1.33(A)	362.2

Ej.	Estructura	Nombre	LCMS Rt [min], método	[M+H] ⁺
3.1		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-carbamoil-piridin-2-il)-azetidín-3-ilo	1.59(A)	348.2
3.2		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-ciano-piridin-2-il)-azetidín-3-ilo	1.77(A)	330.2
3.3		4-isopropil-piperazin-1-carboxilato de 1-(5-(trifluoro-metil)-piridin-2-il)-azetidín-3-ilo	1.96(A)	373.2
4.1		N-(1-(5-carbamoil-piridin-2-il)-piperidín-4-il)-4-isopropil-piperazin-1-carboxamida	1.54(B)	375.2

1.1 Prueba *In-vitro*

A) Evaluación de Potencia

5 La potencia de los compuestos de la invención como antagonistas del receptor H3, se puede evaluar mediante la medición del bloqueo de la producción de cAMP mediada por (R)-alfa-metil-histamina utilizando un kit de cAMP LANCE Ultra (PE #TRF0263) en células CHO que expresan los receptores H3 humanos (GenBank: BC096840; Strausberg RL y colaboradores, Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 99(26), 16899-16903; 2002).

Protocolo:

10 1. Preparación del regulador de estimulación (30 mililitros): 29.4 mililitros de HBSS (GIBCO #14025), 150 microlitros de HEPES 1 M (GIBCO #15630), 30 microlitros de IBMX 500 mM (CALBIOCHEM #410957), y 400 microlitros de albúmina de suero bovino (BSA) al 7.5 % (GIBCO #10438-026).

15 2. Preparación de placa de ensayo: Diferentes concentraciones de los compuestos de la invención (de 0.01 a 1000 nM), controles positivos para H3 y estándares de calibración de cAMP; forskolina 3 mM (CALBIOCHEM #344270); (R)-alfa-metil-histamina 5 μ M (agonista de los receptores H3); sulfóxido de dimetilo (DMSO) al 1 % (SIGMA #D2650); volumen total: 95 mililitros.

3. Preparación del solución de células: Se recolectan las células con regulador de estimulación, densidad final: 100,000 células/mililitro.

20 4. Reacción: (a) se transfieren 10 microlitros de la solución de células a la placa de ensayo, (b) se centrifuga a 600 revoluciones por minuto durante 3 minutos, y se incuba durante 50 minutos a temperatura ambiente, (c) se agregan 5 microlitros de solución rastreadora Eu-cAMP 4X (60 microlitros de solución rastreadora de suministro de Eu-cAMP + 2.94 mililitros de regulador de detección de cAMP), y 5 microlitros de solución anti-cAMP ULight^{MR} 4X (20 microlitros de solución de suministro rastreadora de Eu-cAMP + 2.98 mililitros de regulador de detección de cAMP) a la placa de ensayo.

25 5. Lectura de la placa en el EnVision: energía de destello: 100 %; filtro de excitación: 111 UV2 320; filtro de emisión: 203 (Eu 615), y 205 (APC 665); número de destellos de láser: 20; ventana: 100 microsegundos; módulo del espejo de láser: 445 o 446; ciclo de láser: 16,600 microsegundos.

6. Análisis de datos mediante GraphPad Prism: log (concentración del compuesto) contra la respuesta; pendiente variable.

B) Evaluación de Afinidad

30 La afinidad de los compuestos de la invención con el receptor H3 se puede evaluar mediante la medición del desplazamiento del enlace del radioligando [3H]-N- α -metil-histamina (PerkinElmer, # NET1027250UC) hacia las membranas que contienen los receptores H3 humanos (PerkinElmer, # ES-392-M400UA; GenBank: NM_007232.2; Hill SJ y colaboradores, International Union of Pharmacology XIII. Classification of histamine receptors, Pharmacol Rev, 49(3), 253-278, 1997).

Protocolo:

35 1. Preparación de regulador de ensayo de enlace (500 mililitros): 25 mililitros de Tris-HCl 1 M, pH de 7.5 (Invitrogen, # 15567-027), 2.5 mililitros de MgCl₂ 1 M (Sigma, # M1028-100 mililitros), 472.5 mililitros de ddH₂O.

40 2. Dilución en serie del compuesto: La dilución se llevó a cabo mediante el BioTek Precision sobre la placa de dilución de compuestos. Las concentraciones del compuesto empiezan en 5 o 10 μ M, titulaciones de dosis de 10 puntos con diluciones en serie de 3 o 5 veces.

3. Preparación de solución de membrana 2x (25 mililitros): 1.25 mililitros de suministro de receptor de histamina H3 humano, 23.75 mililitros de regulador de ensayo.

45 4. Preparación de solución de [3H]-N- α -metil-histamina 2x (25 mililitros): 4.27 microlitros de suministro de [3H]-N- α -metil-histamina, 25 mililitros de regulador de ensayo.

50 5. Ensamble de la reacción de enlace: (a) se transfiere 1 microlitro de la solución del compuesto, 1 microlitro de sulfóxido de dimetilo (DMSO) al 100 %, y 1 microlitro de (R)-(-)- α -metil-histamina 1 M (Sigma, # H128) a la placa de reacción a temperatura ambiente, (b) se transfieren 50 microlitros de solución de proteína 2x a la placa de reacción, (c) se transfieren 49 microlitros de solución de radioligando 2x a la placa de reacción (placa de EIA/RIA Corning® de 96 pozos; Sigma, # CLS3797).

6. Se cubre la placa de reacción con una película TopSeal^{MR}-A (Perkin Elmer, #6005185), y se incuba a 28°C

durante 120 minutos. Se equilibran las Placas de Desalación Centrífugas Zeba (Thermo Scientific, # 89808) a temperatura ambiente durante 120 minutos.

5 7. Se remueve el material sellador del fondo de la placa de filtración. Se coloca la placa sobre un plato de lavado. Se centrifuga a 1,000 g durante 2 minutos para remover el regulador de almacenamiento a temperatura ambiente.

10 8. Se transfieren 70 microlitros de la reacción de enlace a partir de la placa de reacción hasta las placas de filtración. Se colocan las placas de filtración encima de la placa de recolección. Se centrifuga el ensamble de la placa a 1,000 g durante 2 minutos para recolectar la proteína con el radioligando enlazado. Se agregan 200 microlitros de Microscint-40 (PerkinElmer, # 6013641-1L) a cada pozo de la placa de recolección. Se cubren las placas con película TopSeal^{MR}-A.

9. Se leen las placas en el Wallac Microbeta Trilux 2450, Ajustes del Instrumento: modo de recuento: CPM, tiempo de recuento: 2 minutos.

10. Análisis de datos: GraphPad Prism: log (concentración del compuesto) contra la respuesta; pendiente variable. La Ki se calcula basándose en Chang y Prusoff: $K_i = IC_{50} / \{1 + ([\text{radioligando}] / K_d)\}$.

15 La Tabla 2 representa los valores de Ki a partir de las evaluaciones de potencia/afinidad anteriormente descritas de los compuestos de la invención contra los receptores H3 humanos y un ejemplo de referencia (ejemplo 4.1).

Tabla 2

Ejemplo	Potencia Ki (nM)	Afinidad Ki (nM)		Ejemplo	Potencia Ki (nM)	Afinidad Ki (nM)
1.1	1.8	37		1.53	1.6	31
1.2	1.4	33		1.54	0.7	8.9
1.3	1.7	101		1.55	1.6	15
1.4	5.5	52		1.56	0.5	3.5
1.5	3.7	20		1.57	0.7	6.5
1.6	2.9	30		1.58	0.6	3.1
1.7	3.5	41		1.59	0.2	2.5
1.8	1.5	36		1.60	0.1	1.4
1.9	1.5	40		1.61	0.4	n.t.
1.10	9	26		1.62	0.2	n.t.
1.11	2.1	45		1.63	0.2	n.t.
1.12	3.3	41		1.64	0.3	n.t.

ES 2 624 421 T3

Ejemplo	Potencia Ki (nM)	Afinidad Ki (nM)		Ejemplo	Potencia Ki (nM)	Afinidad Ki (nM)
1.13	2.9	23		1.65	121	n.t.
1.14	2.9	67		1.66	1.1	8.4
1.15	3.8	117		1.67	0.4	3.1
1.16	4.5	60		1.68	1.7	47
1.17	6.0	96		1.69	1.1	19
1.18	5.1	31		1.70	1.1	17
1.19	0.4	n.t.		1.71	0.5	12
1.20	2.2	29		1.72	1.7	13
1.21	2.3	30		1.73	0.4	2.7
1.22	1.1	10		1.74	0.4	1.8
1.23	1.6	45		1.75	94	n.t.
1.24	1.7	15		1.76	1.1	17
1.25	1.7	8.4		1.77	1.5	22
1.26	4.1	82		1.78	0.3	n.t.
1.27	9.9	71		1.79	4.9	14
1.28	3.6	68		1.80	2.2	23
1.29	1.6	61		1.81	7.3	41
1.30	2.5	30		1.82	3.8	36
1.31	3	26		1.83	6.2	59
1.32	4.1	36		1.84	5.8	47

ES 2 624 421 T3

Ejemplo	Potencia Ki (nM)	Afinidad Ki (nM)		Ejemplo	Potencia Ki (nM)	Afinidad Ki (nM)
1.33	0.4	n.t.		1.85	4.2	18
1.34	1.7	14		1.86	1.5	15
1.35	4	77		1.87	4.3	31
1.36	2.6	50		1.88	4.2	35
1.37	0.5	7.4		1.89	3.3	40
1.38	0.3	n.t.		1.90	2.7	29
1.39	33	276		1.91	4.7	39
1.40	1.7	27		1.92	1.1	32
1.41	2	38		1.93	5.2	48
1.42	1.7	11		1.94	2	24
1.43	0.7	n.t.		1.95	2.7	27
1.44	3.1	33		2.1	25	340
1.45	93	n.t.		2.2	16	139
1.46	45	518		2.3	14	258
1.47	182	n.t.		2.4	5.4	n.t.
1.48	0.9	14		3.1	40	235
1.49	1	15		3.2	9.2	132
1.50	0.4	12		3.3	12	164
1.51	1.4	8.3		4.1	39	797
1.52	0.4	12				
n.t. No probado.						

C) Evaluación de actividad de agonista inverso

Para la evaluación de la actividad de agonismo inverso, se puede utilizar el ensayo de GTPγS (Laitinen JT y Jokinen M, J Neurochem, 71(2), 1998, 808-816).

5 La Tabla 3 representa los datos a partir de las evaluaciones de actividad agonista inversa. “% respuesta en 10 μM” exhibe la inhibición de la actividad basal del receptor H3 en la presencia de 10 μM del compuesto de la invención. El modo del antagonista se probó utilizando 30 nM de (R)-alfa-metil-histamina como el agonista. De una manera similar, “% inhibición en 10 μM” exhibe la inhibición de la actividad del receptor H3 inducida por el agonista en la presencia de 10 μM del compuesto de la invención

Tabla 3

Ejemplo	Modo de Agonista		Modo de Antagonista	
	EC ₅₀ (nM)	% respuesta en 10 μM	IC ₅₀ (nM)	% inhibición en 10 μM
1.1	4.7	-69	103	172

10

1.2 Prueba *In-vivo*

A) Efectos sobre los niveles de tele-metil-histamina del cerebro

15 Los compuestos de la invención se disolvieron en el 20 % de 2-hidroxi-beta-ciclodextrano (HBC), y entonces se sonicaron brevemente hasta haber poca o ninguna suspensión en la solución. Los animales (ratas Sprague-Dawley machos de 8 semanas de edad) se dosificaron oralmente con los compuestos de prueba 1 hora u otros puntos del tiempo más largos antes de sacrificarse utilizando CO₂.

20 Recolección de muestra de sangre: Se llevó a cabo una punción cardíaca para recolectar la muestra de sangre a partir de la cavidad cardíaca. La sangre recolectada se mezcló inmediatamente con EDTA-K2, 20 microlitros/mililitro con el fin de evitar la coagulación de la sangre. Entonces se centrifugaron las muestras de sangre en los tubos (15 minutos, 6,000 revoluciones por minuto), y el plasma se transfirió a tubos nuevos, y entonces se guardaron temporalmente en hielo seco hasta que se almacenaron en un congelador a -70°C.

25 Recolección de CSF: Se tomaron muestras de CSF a partir del foramen magnum del animal (utilizando una aguja intravenosa # 0.5), y la muestra de CSF se guardó en hielo seco.

Recolección del tejido del cerebro: Se sacó del cráneo el cerebro de la rata, y se enjuagó primero con solución salina helada. Se separó la corteza frontal del resto del cerebro encima de una caja de Petri con hielo debajo de la misma. Se midió el peso húmedo de la corteza frontal, y se registró inmediatamente. Luego la muestra de corteza frontal se mantuvo en hielo seco hasta que se transfirió a un congelador a -70°C.

Métodos bioanalíticos para tele-metil-histamina y los compuestos:

- Instrumento: Agilent 6410, espectrómetro de masas de cuadrupolo triple.
- Matriz: plasma de rata, homogenado de la corteza frontal y fluido cerebroespinal (CSF).
- Analito: Compuestos H3.
- Estándar interno: Dexametasona.

Condiciones de HPLC:

Fase móvil A: H₂O - NH₃•H₂O al 0.1 %.

35 Fase móvil B: MeOH - NH₃•H₂O al 0.1 %.

Columna: Ultimate XB-C18 (2.1 x 50 milímetros, 5 micras).

Velocidad de flujo: 0.45 mililitros/minuto, temperatura: 40°C.

Condiciones de MS:

ESI: ion positivo.

Detección MRM.

Dexametasona: [M+H]⁺ + m/z 393.3 → 373.2; CE:4;

5 Fragmentador: 110.

Preparación de muestra:

10 Corteza frontal: La muestra de cerebro se homogeneizó durante 2 minutos con 3 volúmenes (volumen/peso) de solución de homogeneización (EtOH:PBS = 85:15), y entonces se centrifugó a 12,000 revoluciones por minuto durante 5 minutos. El sobrenadante de 30 microlitros de la muestra de homogenado de cerebro se agregó a 30 microlitros del estándar interno (Dexametasona, 300 nanogramos/mililitro), y seguido entonces por 150 microlitros de ACN para la precipitación de la proteína. La mezcla se puso en vórtex durante 2 minutos, y se centrifugó a 12,000 revoluciones por minuto durante 5 minutos. El sobrenadante de 5 microlitros se inyectó en la LC-MS/MS para el análisis.

15 Plasma y CSF: Una alícuota de 30 microlitros de muestra se agregó a 30 microlitros del estándar interno (300 nanogramos/ mililitro de dexametasona), y seguida entonces por 150 microlitros de ACN para la precipitación de la proteína. La mezcla se puso en vórtex durante 2 minutos, y se centrifugó a 12,000 revoluciones por minuto durante 5 minutos. El sobrenadante de 5 microlitros se inyectó en la LC-MS/MS para el análisis.

La Tabla 4 representa los datos a partir de las mediciones del nivel de tele-metil-histamina en el cerebro.

Tabla 4

Ejemplo	% de cambio en los niveles de tele-metil-histamina del cerebro
1.1	58.0

20

B) Efectos sobre la vigilia

25 Animales: Las ratas Sprague-Dawley machos (de 280 a 320 gramos) se alojaron individualmente bajo una temperatura ambiente de 22 ± 0.5°C con una humedad relativa del 60 ± 2 %, y un ciclo de 12 horas de luz / 12 horas de oscuridad automáticamente controlado (luz encendida a las 07:00 horas, intensidad de iluminación ≈ 100 lux). Los animales tuvieron libre acceso a alimento y agua.

30 Ajuste de registro de EEG, Registros Poligráficos y Análisis de Estado de Vigilia: Bajo anestesia con pentobarbital (50 miligramos/ kilogramo, intraperitoneal (i.p.)), las ratas se implantaron crónicamente con electrodos de EEG y electromiograma (EMG) para los registros polisomnográficos (Huang y colaboradores, J Neurosci, 23, 5975-5983, 2003). Se implantaron quirúrgicamente dos electrodos de EEG de tornillos de acero inoxidable (1 milímetro de diámetro) (el primer tornillo: anteroposterior (AP), +2 milímetros; izquierdo-derecho (LR), -2 milímetros; y el segundo: anteroposterior (AP), -2 milímetros; izquierdo-derecho (LR), -2 milímetros, anteroposterior (AP) de bregma, izquierdo-derecho (LR) de lambda), y un electrodo de referencia (opuesto al lado del tornillo de EEG, anteroposterior (AP), +3 milímetros; izquierdo-derecho (LR), 3 milímetros), y 3 tornillos de acero inoxidable para el anclaje al cráneo. Se colocaron dos cables de acero inoxidable aislados, recubiertos con Teflón, bilateralmente en ambos músculos trapecio, y sirvieron como electrodos de EMG para las ratas. Todos los electrodos se conectaron a un micro-conector, y se fijaron al cráneo con cemento dental.

35 Los registros de EEG y EMG se llevaron a cabo por medio de un anillo deslizable diseñado de tal manera que no se restringiera el movimiento de comportamiento de la rata. Después de un período de recuperación de 8 días, las ratas se alojaron individualmente en barriles transparentes, y se habituaron al cable de registro durante 3 a 4 días antes del registro poligráfico.

40 Para el estudio de los ciclos espontáneos de sueño-vigilia, cada animal se registró durante 24 horas empezando a las 19:00 P.M., el desfase del período de luz. Los animales entonces entraron en la fase farmacológica del estudio, en donde se registraron los parámetros de sueño-vigilia durante 72 horas. Los datos recolectados durante las primeras 24 horas también sirvieron como datos de comparación de la línea base para el segundo día experimental.

45 Las señales corticales de EEG y EMG se amplificaron, se filtraron (EEG, de 0.5 a 30 Hz; EMG, de 20 a 200

5 Hz), se digitalizaron a una velocidad de muestreo de 128 Hz, y se registraron utilizando SLEEPSIGN (Kissei Comtec, Nagano, Japón). Cuando estuvo completo, los registros poligráficos se calificaron automáticamente fuera de línea mediante épocas de 4 segundos como vigilia, sueño REM, y NREM mediante SleepSign de acuerdo con los criterios estándares (Huang y colaboradores, Nat Neurosci, 8, 858-859, 2005). Como un paso final, las etapas definidas de sueño-vigilia se examinaron visualmente y se corrigieron, si fuera necesario. La curva de densidad de potencia del EEG se graficó para cada etapa durante 4 horas después de la administración del fármaco. La potencia de cada acumulador de 0.25 Hz se promedió a través de la etapa de sueño o vigilia, y se normalizó como un grupo calculando el porcentaje de cada acumulador a partir de la potencia total (de 0.25 a 25 Hz).

10 Tratamientos Farmacológicos: Los Compuestos Probados, cafeína (compuesto de referencia positivo) o los compuestos de la invención, se prepararon en el 20 % de 2-hidroxi-beta-ciclodextrano (HBC). En el día de tratamiento con vehículo, a todos los animales se les administró el vehículo a las 9:00 A.M. En el día de tratamiento con fármaco, se dio el compuesto de prueba, cafeína, o vehículo a las 9:00 A.M. Posteriormente, se mantuvo un registro continuo hasta el tercer día. El volumen se dio oralmente o se inyectó intraperitonealmente a 2 mililitros/kilogramo. Se utilizaron grupos separados de ratas para cada dosis (n = 8 ratas por grupo).

Los cambios del curso del tiempo en las cantidades de sueño-vigilia, el número de transiciones de etapas de sueño/vigilia, así como el número y la duración de los turnos de sueño/vigilia en las fases de luz/oscuridad, se analizaron mediante la prueba-t emparejada, sirviendo cada animal como su propio control.

20 La Tabla 5 representa los datos a partir de las mediciones del porcentaje de incremento en la vigilia en las ratas. Se dan los datos para las primeras 4 horas después de la administración oral del compuesto.

Tabla 5

Ejemplo	% incremento en vigilia a 0.1 mg/kg	% incremento en vigilia a 0.3 mg/kg	% incremento en vigilia a 1 mg/kg	% incremento en vigilia a 10 mg
1.1	+ 31.6	+ 27.4 *	+ 42.2 **	+56.2 **
* p < 0.5, ** p < 0.01 (comparación con grupo con vehículo).				

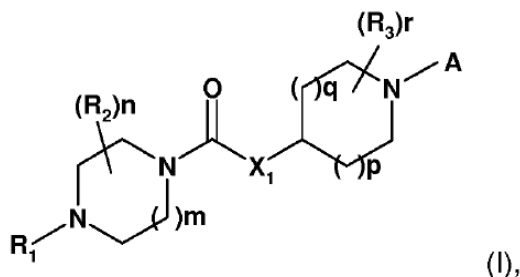
25 En una realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula I, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, mediada por los receptores H3.

30 En aún una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, caracterizada por una actividad anormal de los receptores H3 del mismo. De preferencia, el trastorno o la enfermedad se selecciona a partir de narcolepsia; fatiga asociada con esclerosis múltiple; fatiga asociada con la enfermedad de Parkinson; deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia; deterioro cognitivo asociado con la enfermedad de Alzheimer; deterioro cognitivo leve; síndrome de Tourette; y trastorno de hiperactividad con déficit de atención; muy especialmente narcolepsia.

35 En aún una realización adicional, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad en un sujeto, asociada con irregularidades de la transmisión de señales modulada por el receptor H3. De preferencia, el trastorno o la enfermedad se selecciona a partir de narcolepsia; fatiga asociada con esclerosis múltiple; fatiga asociada con la enfermedad de Parkinson; deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia; deterioro cognitivo asociado con la enfermedad de Alzheimer; deterioro cognitivo leve; síndrome de Tourette; y trastorno de hiperactividad con déficit de atención; muy especialmente narcolepsia.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



o una sal del mismo, en donde:

- 5 R_1 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquenilo de 5 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; en donde este alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono puede estar sustituido una vez o más de una vez por halógeno, hidroxilo, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; y en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono o cicloalquenilo de 5 a 6 átomos de carbono puede estar sustituido una vez o más de una vez por halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;

m es 1 o 2;

- 15 n es 0, 1, 2, 3 o 4;

20 cada R_2 es independientemente halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-amino, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, halo-alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono o halo-alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono;

25 o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono se puede unir directamente al metileno o por medio de un alquilenilo de 1 a 2 átomos de carbono, y en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono puede estar sustituido una vez o más de una vez por halógeno;

o dos R_2 en el mismo átomo de carbono forman, junto con ese átomo de carbono, un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

- 30 X_1 es oxígeno;

p es 1 y q es 1;

p es 0 y q es 1; o

p es 0 y q es 0;

r es 0, 1, 2, 3 o 4;

35 cada R_3 es independientemente halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-amino, di-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-amino, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, halo-alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono o halo-alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono;

40

o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono se puede unir directamente al metileno o por medio de un alquileo de 1 a 2 átomos de carbono, y en donde el cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono puede estar sustituido una vez o más de una vez por halógeno;

- 5 o dos R₃ en el mismo átomo de carbono forman, junto con ese átomo de carbono, un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;

10 A es un sistema de anillo aromático monocíclico de cinco a seis miembros o bicíclico fusionado de ocho a diez miembros, en donde este sistema de anillo puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₅;

cada R₅ es independientemente halógeno; ciano; nitro; hidroxilo; amino; -C(O)H; -C(O)NH₂; -C(O)OH; -X₂-R₆; o -X₃-B₁;

15 X₂ se selecciona a partir de un enlace; carbonilo; oxígeno; azufre; -S(O)-; -S(O)₂-; amino, el cual puede estar sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; -N(R_a)-C(O)-; -C(O)-N(R_b)-; -C(O)-O-; -O-C(O)-; -N(R_c)-S(O)₂-; -S(O)₂-N(R_d)-; y -NHC(O)NH-;

R_a, R_b, R_c y R_d son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

20 R₆ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; ciano-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; carboxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; hidroxil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carboniloxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; amino-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-carbonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-amino-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-amino-sulfonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amino-sulfonil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

- 30 alqueno de 2 a 6 átomos de carbono; halo-alqueno de 2 a 6 átomos de carbono; alquino de 2 a 6 átomos de carbono; halo-alquino de 2 a 6 átomos de carbono;

35 X₃ es un enlace o alquileo de 1 a 3 átomos de carbono, en donde un átomo de carbono del alquileo de 1 a 3 átomos de carbono puede ser reemplazado por un grupo seleccionado a partir de carbonilo; oxígeno; azufre; -S(O)-; -S(O)₂-; amino, el cual puede estar sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; N(R_e)-C(O)-; -C(O)-N(R_f)-; -C(O)-O-; -O-C(O)-; -N(R_g)-S(O)₂-; -S(O)₂-N(R_h)-; y -NHC(O)NH-;

R_e, R_f, R_g y R_h son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

40 B₁ es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros, el cual puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático, y el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo a su vez puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₇;

cada R₇ es independientemente halógeno, ciano, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o halo-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; o dos R₇ en el mismo átomo del anillo son juntos oxo;

45 o dos R₅ en átomos adyacentes del anillo forman, junto con esos átomos del anillo, un sistema de anillo monocíclico fusionado insaturado no aromático de cinco a siete miembros, el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo a su vez puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₈, y en donde cada R₈ es independientemente halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, o dos R₈ en el mismo átomo del anillo son juntos oxo;

50 2. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A es un sistema de anillo aromático monocíclico de cinco a seis miembros, en donde este sistema de anillo contiene de 1 a 3 átomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₅.

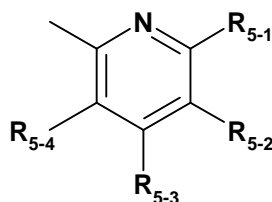
3. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde p es 1 y q es 1; o una sal del

mismo.

4. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R₁ es isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, y m es 1; o una sal del mismo.

5. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde A es un sistema de anillo aromático monocíclico de seis miembros, en donde este sistema de anillo contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno, y en donde este sistema de anillo puede estar sustituido una vez o más de una vez por R₅; o una sal del mismo.

6. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₁ es isopropilo; m es 1; X₁ es oxígeno; p es 1 y q es 1; n es 0; p es 1 y q es 1; A es:



10. cada uno de R₅₋₁, R₅₋₃ y R₅₋₄ es hidrógeno;

R₅₋₂ es halógeno; ciano; -C(O)NH₂; o -X₂-R₆; X₂ se selecciona a partir de un enlace; carbonilo; oxígeno; -C(O)-NH-; y -C(O)-O-; R₆ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

15. o una sal del mismo.

7. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto mencionado se selecciona a partir del grupo que consiste en:

4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(5-carbamoilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo;

4-ciclobutilpiperazin-1-carboxilato de 1-(5-carbamoilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo;

20. 4-ciclopentilpiperazin-1-carboxilato de 1-(5-carbamoilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo;

4-ciclopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(5-carbamoilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo;

4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(5-(dimetilcarbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-ilo;

4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(5-cianopiridin-2-il)piperidin-4-ilo;

4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(5-(metilcarbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-ilo;

25. 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(piridin-2-il)piperidin-4-ilo;

4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(5-fluoropiridin-2-il)piperidin-4-ilo;

4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-ilo;

4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(5-metilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo;

4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(5-(metoxicarbonil)piridin-2-il)piperidin-4-ilo;

30. 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(4-(isopropoxicarbonil)piridin-2-il)piperidin-4-ilo;

4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(5-(etoxicarbonil)piridin-2-il)piperidin-4-ilo;

4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(5-carbamoilpirazin-2-il)piperidin-4-ilo;

4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(5-acetilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo;

4-isopropil-1,4-diazepan-1-carboxilato de 1-(5-carbamoilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo;

35. 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(5-(hidroximetil)piridin-2-il)piperidin-4-ilo;

- 4-ciclobutilpiperazin-1-carboxilato de 1-(piridin-2-il)piperidin-4-ilo;
- 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(3-fluoropiridin-2-il)piperidin-4-ilo;
- 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-ilo;
- 4-ciclobutilpiperazin-1-carboxilato de 1-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-ilo;
- 5 4-ciclobutilpiperazin-1-carboxilato de 1-(3-cianopiridin-2-il)piperidin-4-ilo;
- 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(3-(metoxicarbonil)piridin-2-il)piperidin-4-ilo;
- 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(4-fluoropiridin-2-il)piperidin-4-ilo;
- 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(4-cianopiridin-2-il)piperidin-4-ilo;
- 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-ilo;
- 10 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(4-(metoxicarbonil)piridin-2-il)piperidin-4-ilo;
- 4-ciclobutilpiperazin-1-carboxilato de 1-(4-(metoxicarbonil)piridin-2-il)piperidin-4-ilo;
- 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(4-metoxipiridin-2-il)piperidin-4-ilo;
- 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(4-(metoximetil)piridin-2-il)piperidin-4-ilo;
- 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(4-(hidroximetil)piridin-2-il)piperidin-4-ilo;
- 15 4-ciclobutilpiperazin-1-carboxilato de 1-(5-fluoropiridin-2-il)piperidin-4-ilo;
- 4-ciclobutilpiperazin-1-carboxilato de 1-(5-(metoxicarbonil)piridin-2-il)piperidin-4-ilo;
- 4-ciclopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(5-metoxipiridin-2-il)piperidin-4-ilo;
- 4-etilpiperazin-1-carboxilato de 1-(5-metoxipiridin-2-il)piperidin-4-ilo;
- 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(5-metoxipiridin-2-il)piperidin-4-ilo;
- 20 4-ciclobutilpiperazin-1-carboxilato de 1-(5-metoxipiridin-2-il)piperidin-4-ilo;
- ácido 6-(4-(4-isopropilpiperazin-1-carboniloxi)piperidin-1-il)nicotínico
- 4-ciclobutilpiperazin-1-carboxilato de 1-(5-acetilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo;
- 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(5-(ciclobutilcarbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-ilo;
- 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(5-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-2-il)piperidin-4-ilo;
- 25 4-ciclobutilpiperazin-1-carboxilato de 1-(5-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il)piperidin-4-ilo;
- 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(5-(2-oxopirrolidin-1-il)piridin-2-il)piperidin-4-ilo;
- 4-(1-hidroxiopropan-2-il)piperazin-1-carboxilato de 1-(5-carbamoilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo;
- 4-(1-hidroxiopropan-2-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-1-(5-carbamoilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo;
- 4-(1-hidroxiopropan-2-il)piperazin-1-carboxilato de (S)-1-(5-carbamoilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo;
- 30 4-(1-metoxipropan-2-il)piperazin-1-carboxilato de 1-(5-carbamoilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo;
- 4-(1-metoxipropan-2-il)piperazin-1-carboxilato de (R)-1-(5-carbamoilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo;
- 4-(1-metoxipropan-2-il)piperazin-1-carboxilato de (S)-1-(5-carbamoilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo;
- 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-carboxilato de 1-(5-carbamoilpiridin-2-il)piperidin-4-ilo;
- 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(5-(tiazol-2-il)piridin-2-il)piperidin-4-ilo;
- 35 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-ilo;
- 4-ciclobutilpiperazin-1-carboxilato de 1-(6-cianopiridin-2-il)piperidin-4-ilo;
- 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(6-(metoxicarbonil)piridin-2-il)piperidin-4-ilo;

- 4-ciclobutilpiperazin-1-carboxilato de 1-(6-(metoxicarbonil)piridin-2-il)piperidin-4-ilo;
 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(6-(metoximetil)piridin-2-il)piperidin-4-ilo;
 4-ciclobutilpiperazin-1-carboxilato de 1-(6-(metoximetil)piridin-2-il)piperidin-4-ilo;
 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(6-(hidroximetil)piridin-2-il)piperidin-4-ilo;
 5 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(6-metoxipiridin-2-il)piperidin-4-ilo;
 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(6-cianopiridin-2-il)piperidin-4-ilo;
 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(6-carbamoilpiridin-3-il)piperidin-4-ilo;
 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(6-(metoxicarbonil)piridin-3-il)piperidin-4-ilo;
 4-ciclobutilpiperazin-1-carboxilato de 1-(6-(metoxicarbonil)piridin-3-il)piperidin-4-ilo;
 10 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)piperidin-4-ilo;
 4-ciclobutilpiperazin-1-carboxilato de 1-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)piperidin-4-ilo;
 4-ciclobutilpiperazin-1-carboxilato de 1-(6-(metoximetil)piridin-3-il)piperidin-4-ilo;
 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(6-(metoximetil)piridin-3-il)piperidin-4-ilo;
 4-ciclobutilpiperazin-1-carboxilato de 1-(6-carbamoilpiridin-3-il)piperidin-4-ilo;
 15 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(piridin-4-il)piperidin-4-ilo;
 4-ciclobutilpiperazin-1-carboxilato de 1-(piridin-4-il)piperidin-4-ilo;
 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(6-metoxipiridazin-3-il)piperidin-4-ilo;
 4-ciclobutilpiperazin-1-carboxilato de 1-(6-metoxipiridazin-3-il)piperidin-4-ilo;
 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(6-metoxipirazin-2-il)piperidin-4-ilo;
 20 4-ciclobutilpiperazin-1-carboxilato de 1-(6-metoxipirazin-2-il)piperidin-4-ilo;
 4-ciclobutilpiperazin-1-carboxilato de 1-(4-carbamoilfenil)piperidin-4-ilo;
 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(tiazol-4-il)piperidin-4-ilo;
 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(tiazol-5-il)piperidin-4-ilo;
 4-ciclobutilpiperazin-1-carboxilato de 1-(tiazol-5-il)piperidin-4-ilo;
 25 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(tiazol-2-il)piperidin-4-ilo;
 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(5-metiltiazol-2-il)piperidin-4-ilo;
 2-(4-(4-isopropilpiperazin-1-carboniloxi)piperidin-1-il)tiazole-5-carboxilato de metilo
 2-(4-(4-ciclobutilpiperazin-1-carboniloxi)piperidin-1-il)tiazole-5-carboxilato de metilo
 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(5-carbamoiltiazol-2-il)piperidin-4-ilo;
 30 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(5-(hidroximetil)tiazol-2-il)piperidin-4-ilo;
 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(4-metiltiazol-2-il)piperidin-4-ilo;
 4-ciclobutilpiperazin-1-carboxilato de 1-(4-metiltiazol-2-il)piperidin-4-ilo;
 2-(4-(4-isopropilpiperazin-1-carboniloxi)piperidin-1-il)tiazole-4-carboxilato de metilo
 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(4-(hidroximetil)tiazol-2-il)piperidin-4-ilo;
 35 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(4-carbamoiltiazol-2-il)piperidin-4-ilo;
 2-(4-(4-ciclobutilpiperazin-1-carboniloxi)piperidin-1-il)tiazole-4-carboxilato de metilo
 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(1,3,4-tiadiazol-2-il)piperidin-4-ilo;

- 4-ciclobutilpiperazin-1-carboxilato de 1-(1,3,4-tiadiazol-2-il)piperidin-4-ilo;
- 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piperidin-4-ilo;
- 4-ciclobutilpiperazin-1-carboxilato de 1-(5-morfolino-1,3,4-tiadiazol-2-il)piperidin-4-ilo;
- 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(5-morfolino-1,3,4-tiadiazol-2-il)piperidin-4-ilo;
- 5 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(5-carbamoilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo;
- 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-1-(5-carbamoilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo;
- 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (S)-1-(5-carbamoilpiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo;
- 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirrolidin-3-ilo;
- 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirrolidin-3-ilo;
- 10 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (S)-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)pirrolidin-3-ilo;
- 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(5-cianopiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo;
- 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-1-(5-cianopiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo;
- 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (S)-1-(5-cianopiridin-2-il)pirrolidin-3-ilo;
- 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(6-carbamoilpiridin-3-il)pirrolidin-3-ilo;
- 15 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-1-(6-carbamoilpiridin-3-il)pirrolidin-3-ilo;
- 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (S)-1-(6-carbamoilpiridin-3-il)pirrolidin-3-ilo;
- 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(5-carbamoilpiridin-2-il)azetidin-3-ilo;
- 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(5-cianopiridin-2-il)azetidin-3-ilo;
- 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)azetidin-3-ilo;
- 20 o las sales de estos compuestos.
8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en
- 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)piperidin-4-ilo;
- 4-ciclobutilpiperazin-1-carboxilato de 1-(imidazo[1,2-a]piridin-7-il)piperidin-4-ilo; y
- 25 4-isopropilpiperazin-1-carboxilato de 1-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-7-il)piperidin-4-ilo;
- o sales de estos compuestos.
9. Una composición farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal del mismo, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 30 10. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal del mismo, y uno o más agentes terapéuticamente activos.
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal del mismo, para uso como un medicamento.
- 35 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediado por receptores H3.
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto caracterizado por una actividad anormal de los receptores H3.