

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 695 350**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 401/14</b>	(2006.01) <b>A61K 31/506</b>	(2006.01)
<b>C07D 213/72</b>	(2006.01) <b>A61K 31/5377</b>	(2006.01)
<b>C07D 239/42</b>	(2006.01) <b>A61K 31/5386</b>	(2006.01)
<b>C07D 403/14</b>	(2006.01) <b>A61K 31/541</b>	(2006.01)
<b>C07D 405/14</b>	(2006.01) <b>A61K 31/55</b>	(2006.01)
<b>C07D 413/14</b>	(2006.01) <b>A61P 25/08</b>	(2006.01)
<b>C07D 417/14</b>	(2006.01) <b>A61P 25/14</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/444</b>	(2006.01) <b>A61P 25/16</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/46</b>	(2006.01) <b>A61P 25/28</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/496</b>	(2006.01) <b>A61P 43/00</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.12.2013 PCT/JP2013/083140**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.06.2014 WO14092100**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2013 E 13862252 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 2933247**

54 Título: **Compuesto heterocíclico**

30 Prioridad:

**11.12.2012 JP 2012270445**  
**07.10.2013 JP 2013210439**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**03.01.2019**

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**  
**(100.0%)**  
**1-1 Doshomachi 4-chome, Chuo-ku**  
**Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**KOIKE, TATSUKI;**  
**KAJITA, YUICHI;**  
**YOSHIKAWA, MASATO;**  
**IKEDA, SHUHEI;**  
**KIMURA, EIJI;**  
**HASUI, TOMOAKI;**  
**NISHI, TOSHIYA y**  
**FUKUDA, HIROMI**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 695 350 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

Compuesto heterocíclico

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico que tiene una acción inhibitoria sobre colesterol 24-hidroxilasa (en la presente memoria descriptiva se designa a veces de manera abreviada como «CH24H») y una composición farmacéutica que lo comprende.

**Antecedentes de la invención**

10 La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa progresiva caracterizada por la deposición de la proteína  $\beta$ -amiloide (A $\beta$ ), la acumulación de tau fosforilada en una célula nerviosa (ovillo neurofibrilar) y la muerte de las células nerviosas. En los últimos años, el número de pacientes con enfermedad de Alzheimer está aumentando debido al envejecimiento, pero aún no se ha desarrollado un método de tratamiento efectivo. Los fármacos para fines terapéuticos para la enfermedad de Alzheimer que se utilizan actualmente en la práctica médica son principalmente inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE). Aunque se confirma que los inhibidores de la AChE proporcionan un determinado grado de utilidad, ya que se utilizan con el objetivo de complementar la acetilcolina disminuida, el tratamiento con inhibidor de la AChE es simplemente una terapia sintomática. Por lo tanto, ha sido muy deseado el rápido desarrollo de un remedio básico y un fármaco para fines preventivos.

15 Se ha aclarado que la presencia del alelo  $\epsilon 4$  de la apolipoproteína E (ApoE) que controla el metabolismo del colesterol es un fuerte factor de riesgo de la enfermedad de Alzheimer [documento no de patente 1: *Science*, vol. 261, 921–923, 1993]. Después de este descubrimiento, se ha demostrado la correlación entre una pluralidad de polimorfismos de genes que desempeñan una función en la expresión de la proteína que controla el metabolismo del colesterol y la frecuencia de la aparición de la enfermedad de Alzheimer, lo que sugiere una correlación entre el metabolismo del colesterol y la enfermedad de Alzheimer [documento no de patente 2: *Neurobiol. Aging*, vol. 24, 421–426, 2003, documento no de patente 3: *Mol. Psychiatry*, vol. 8, 635–638, 2003]. Por otra parte, se ha informado que Cyp46 (igual a la «colesterol 24-hidroxilasa (CH24H)»), que es colesterol oxidasa específicamente expresada en el cerebro, es un factor de riesgo de la enfermedad de Alzheimer [documento no de patente 4: *Neurosci. Lett.*, vol. 328, páginas 9–12, 2002]. Además, también se ha informado que la Cyp46 (CH24H) se expresa en la periferia del amiloide depositado en los pacientes de enfermedad de Alzheimer [documento no de patente 5: *J. Biol. Chem.*, vol. 279, páginas 34674–34681, 2004], el 24S-hidroxicolesterol (24-HC), que es uno de sus metabolitos, aumenta en el líquido cefalorraquídeo (LCR) del cerebro de los pacientes con la enfermedad de Alzheimer [documento no de patente 6: *Neurosci. Lett.*, vol. 324, páginas 83–85, 2002, documento no de patente 7: *Neurosci. Lett.*, vol. 397, páginas 83–87, 2006], el 24-HC induce la muerte celular de la célula SH-SY5Y, que es una cepa de neuroblastos humana [documento no de patente 8: *Brain Res.*, vol. 818, páginas 171–175, 1999] y unas ratas en las que se inyectó 24-HC en el ventrículo lateral cerebral mostraron un deterioro de la memoria a corto plazo, que se observa comúnmente en la enfermedad de Alzheimer, lo que sugiere que las neuronas de hipocampo se habían dañado por el 24-HC [documento no de patente 9: *Neuroscience*, vol. 164, páginas 398–403, 2009]. Estos descubrimientos sugieren que la Cyp46 (CH24H) interviene en un grado elevado en la patología de la enfermedad de Alzheimer. Por ello, un compuesto que inhiba la actividad de la Cyp46 (CH24H) (es decir, el inhibidor de Cyp46 (CH24H) suprimirá la muerte de las células neuronales, el aumento de A $\beta$  y la inflamación intracerebral observados en la enfermedad de Alzheimer, mediante la disminución del 24-HC intracerebral y será prometedor como fármaco para fin terapéutico o preventivo que muestre no solamente una mejoría en los síntomas sino también una supresión de la progresión. Por otra parte, se ha informado que un inhibidor de la AChE utilizado clínicamente como fármaco para fin terapéutico para la enfermedad de Alzheimer muestra un efecto de mejoría sobre los trastornos de memoria inducidos por la A $\beta$  en ratones [documento no de patente 10: *British Journal of Pharmacology*, vol. 149, páginas 998–1012, 2006]. Por lo tanto, un inhibidor de la Cyp46 (CH24H) que muestre un efecto de mejoría para los trastornos de la memoria en el modelo animal de sobreexpresión de A $\beta$  (ratón transgénico que sobreexpresa APP, ratón doble transgénico APP/PS1, etc.) es prometedor como fármaco para fin terapéutico para la enfermedad de Alzheimer.

50 Como un concepto de la fase preclínica de la enfermedad de Alzheimer se ha propuesto un deterioro cognitivo leve y se afirma que aproximadamente la mitad de los que tienen este trastorno progresarán hacia la enfermedad de Alzheimer en el futuro. En los últimos años, se ha informado que el 24-HC aumenta no sólo en pacientes con enfermedad de Alzheimer, sino también en el LCR de pacientes con deterioro cognitivo leve [documento no de patente 7: *Neurosci. Lett.*, vol. 397, páginas 83–87, 2006]. Este descubrimiento sugiere que la Cyp46 (CH24H) interviene en la patología del deterioro cognitivo leve y, por ello, un inhibidor de la Cyp46 (CH24H) promete como nuevo fármaco para fin terapéutico para la enfermedad de Alzheimer o como un fármaco para fin preventivo para la progresión hacia la enfermedad de Alzheimer.

55 Por otra parte, en los últimos años, se ha informado que el 24-HC en la sangre aumenta antes de la expresión del síntoma en un modelo de encefalomiелitis autoinmune, que es un modelo animal de la esclerosis múltiple, que es una de las enfermedades de desmielinización en el sistema nervioso central [documento no de patente 11: *J. Neurosci. Res.*, vol. 85, páginas 1499–1505, 2007]. La esclerosis múltiple se desarrolla frecuentemente en personas más jóvenes de aproximadamente 30 años y apenas se desarrolla en personas mayores de 60 años o

más. También se ha informado que el 24-HC en la sangre aumenta en los pacientes con esclerosis múltiple con edades en el intervalo de 21 a 50 años [documento no de patente 12: *Neurosci. Lett.*, vol. 331, páginas 163-166, 2002]. Estos descubrimientos sugieren que la Cyp46 (CH24H) interviene en la patología de la esclerosis múltiple y, por ello, un inhibidor de la Cyp46 (CH24H) promete como nuevo fármaco para fin terapéutico o preventivo para la esclerosis múltiple.

La lesión cerebral traumática (también referida como LCT en la presente memoria descriptiva) es una afección que tiene una influencia extremadamente perjudicial sobre la salud personal, para la que no se ha establecido ninguna cura efectiva. En el proceso de reparación después de daño tisular por LCT, se sugiere que se activa la reconstrucción de la membrana celular neuronal y la distribución de colesterol intracerebral junto con el crecimiento de las células gliales [documento no de patente 13: *Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU.*, vol. 102, páginas 8333-8338, 2005]. En un modelo de rata de LCT, se ha informado sobre un aumento de la expresión de Cyp46 (CH24H) después de un traumatismo [documento no de patente 14: *J. Neurotrauma*, vol. 25, páginas 1087-1098, 2008]. Por otra parte, también se ha informado que el 24-HC es perjudicial para las células neuronales [documento no de patente 8: *Brain Res.*, vol. 818, páginas 171-175, 1999]. Por ello, un inhibidor de la Cyp46 (CH24H) es prometedor como nuevo fármaco para fin terapéutico o preventivo para la LCT.

Como un significado patológico del 24-HC en las enfermedades neurodegenerativas, se ha informado sobre una acción inflamatoria reforzadora de la expresión de genes en las células neuronales [documento no de patente 15: *NeuroReport*, vol. 16, páginas 909-913, 2005]. Asimismo, se sugiere que una reacción de inflamación intracerebral acompañada por la activación de células gliales es un cambio patológico característico de las enfermedades neurodegenerativas [documento no de patente 16: *Glia*, vol. 50, páginas 427-434, 2005]. En los últimos años, también se ha informado sobre una efectividad de la terapia consistente en la supresión de la inflamación intracerebral para enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica [documento no de patente 17: *Mol. Neurodegeneration*, vol. 4, páginas 47-59, 2009]. Por ello, la supresión de la inflamación intracerebral mediante una disminución de 24-HC por medio de la inhibición de la Cyp46 (CH24H) es prometedor como nuevo fármaco para fin terapéutico o preventivo para enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, infarto cerebral, glaucoma y esclerosis lateral amiotrófica.

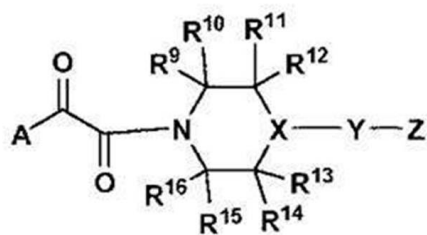
El glaucoma es la causa principal de la ceguera y se considera que es un grave problema social. Sin embargo, no existe una cura efectiva para una constricción del campo visual de tipo presión intraocular normal, que es el principal síntoma de la enfermedad. En los últimos años, se ha informado que los polimorfismos de genes de Cyp46 (CH24H) asociados a un alto valor de 24-HC en la sangre están relacionados con el riesgo de la aparición de glaucoma [documento no de patente 18: *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 50, páginas 5712-5717, 2009]. Por lo tanto, un inhibidor de la Cyp46 (CH24H) es prometedor como fármaco para fin terapéutico o preventivo para el glaucoma.

Los espasmos son un trastorno que se produce convulsivamente con una excitación eléctrica anormal de las células neuronales en el cerebro. Los espasmos son uno de los descubrimientos clínicos característicos de la enfermedad de Alzheimer [documento no de patente 19: *Epilepsia*, vol. 47, páginas 867-872, 2006] y se ha indicado la relación entre la epilepsia y la aparición de la enfermedad de Alzheimer [documento no de patente 20: *Epilepsia*, vol. 52, suplemento 1, páginas 39-46, 2011]. Se ha informado que los espasmos se presentan con elevada frecuencia en ratones dobles transgénicos APP/PS1 que es uno de los modelos de la enfermedad de Alzheimer debido a la sobreexpresión de A $\beta$  [documento no de patente 21: *J. Neurosci*, vol. 29, páginas 3453-3462, 2012]. Además, dado que los astrocitos del hipocampo inducen la expresión de Cyp46 (CH24H) en un modelo de rata de lesión por ácido caínico, que es uno de los modelos de epilepsia, se ha indicado la relación entre esta enzima y la patología de la epilepsia [documento no de patente 22: *J. Neurol.*, vol. 65, páginas 652-663, 2006]. Se ha informado de que un fármaco para fin terapéutico para los espasmos, la carbamazepina, muestra un efecto de mejoría en la memoria a corto plazo en la prueba del laberinto Y en un modelo de ratón de espasmo epiléptico [documento no de patente 23: *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 48, páginas 459-468, 1985]. Por ello, un inhibidor de CH24H, que muestra un efecto de mejoría en la memoria a corto plazo en un modelo animal que muestra un síntoma de espasmos, es prometedor como un novedoso fármaco para fin terapéutico o fármaco para fin preventivo para los espasmos y la epilepsia.

Dado que la esquizofrenia muestra una variedad de síntomas psicológicos tales como alucinaciones, delirio, excitación y estado maniaco-depresivo, se han desarrollado fármacos para fines terapéuticos con diversos enfoques. En los últimos años, se ha señalado que los cambios en el metabolismo del colesterol intervienen en la anomalía de la actividad neuronal observada en la esquizofrenia [documento no de patente 24: *J. Psychiatry Neurosci.*, vol. 36, páginas 47-55, 2011]. Dado que los factores citotóxicos tales como el estrés oxidativo también contribuyen a la patología de la esquizofrenia, la toxicidad del 24-HC sobre las células neuronales puede agravar los síntomas [documento no de patente 25: *Psychoneuroendocrinology*, vol. 28, páginas 83-96, 2003]. Por ello, un inhibidor de Cyp46 (CH24H) que inhibe la metabolización del colesterol a 24-HC en el cerebro es prometedor como fármaco para fin terapéutico o preventivo para la esquizofrenia.

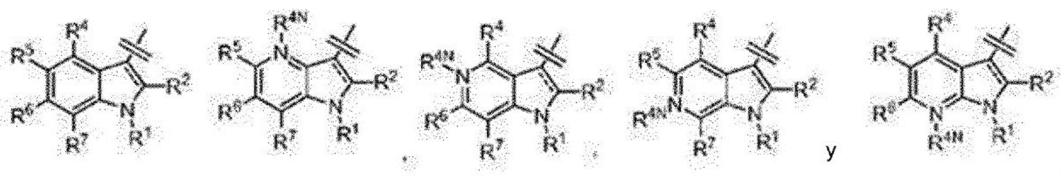
Los ejemplos del compuesto que tienen una estructura similar a la del compuesto descrito en la presente memoria descriptiva incluyen los siguientes compuestos.

El documento de patente 1 revela el siguiente compuesto como un agente para el tratamiento del VIH y el sida.



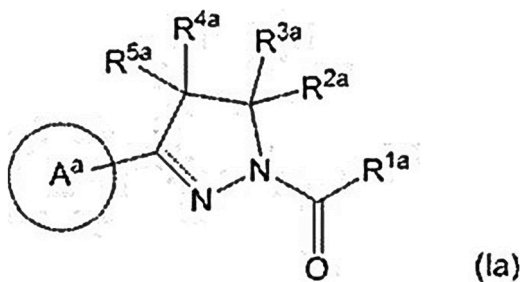
en donde

el anillo A es



- 5 R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno;  
 R<sup>4</sup>-R<sup>7</sup> son, de modo independiente, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;  
 X es N o CH;  
 Y es un heterociclo aromático monocíclico de 5 a 7 miembros;
- 10 Z es arilo o un grupo heterocíclico aromático y  
 R<sup>9</sup>-R<sup>16</sup> son, de modo independiente, un átomo de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

El documento de patente 2 revela el siguiente compuesto con una acción inhibitoria de CH24H como agente para el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, trastorno cognitivo leve y esclerosis múltiple).



- 15 en donde  
 el anillo A<sup>a</sup> es un anillo opcionalmente sustituido;  
 R<sup>1a</sup> es
- (1) un grupo representado por la fórmula: -X<sup>1a</sup>-R<sup>6a</sup>
- 20 en donde X<sup>1a</sup> es un grupo alquileo C<sub>1-6</sub>, un grupo alquenileno C<sub>2-6</sub> o un grupo cicloalquileo C<sub>3-6</sub> y R<sup>6a</sup> es un grupo arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido, un grupo aril C<sub>6-14</sub>-oxi opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido,
- (2) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido,  
 (3) un grupo aril C<sub>6-14</sub>-oxi opcionalmente sustituido o
- 25 (4) un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido;
- R<sup>2a</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido o un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido,

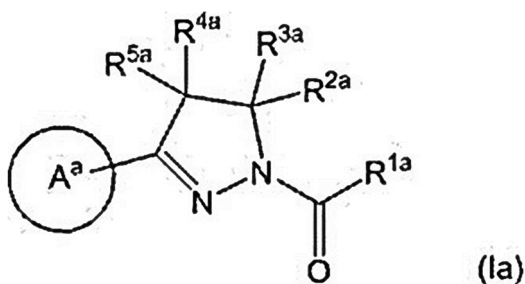
R<sup>3a</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido o un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido o

R<sup>2a</sup> y R<sup>3a</sup> en combinación forman opcionalmente un grupo oxo, un grupo alquilideno C<sub>1-3</sub> o un anillo opcionalmente sustituido y

- 5 R<sup>4a</sup> y R<sup>5a</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido o un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido o

R<sup>4a</sup> y R<sup>5a</sup> en combinación forman opcionalmente un grupo oxo, un grupo alquilideno C<sub>1-3</sub> o un anillo opcionalmente sustituido.

- 10 El documento de patente 3 revela que el siguiente compuesto tiene una acción antagonista del receptor sensible al calcio (CaSR) como un agente para el tratamiento de una enfermedad ósea (por ejemplo, osteoporosis, fractura ósea).



en donde

- 15 el anillo A<sup>a</sup> es un anillo opcionalmente sustituido;

R<sup>1a</sup> es

- (1) un grupo representado por la fórmula: -X<sup>1a</sup>-R<sup>6a</sup>

- 20 en donde X<sup>1a</sup> es un grupo alquilenilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alquilenilo C<sub>2-6</sub> o un grupo cicloalquilenilo C<sub>3-6</sub> y R<sup>6a</sup> es un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquil C<sub>3-6</sub>-oxi opcionalmente sustituido, un grupo arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido, un grupo aril C<sub>6-14</sub>-oxi opcionalmente sustituido, un grupo aralquil C<sub>7-14</sub>-oxi opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo heterocicliloxi opcionalmente sustituido o grupo amino opcionalmente sustituido,

- (2) un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido,  
 (3) un grupo cicloalquil C<sub>3-6</sub>-oxi opcionalmente sustituido,  
 25 (4) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido,  
 (5) un grupo aril C<sub>6-14</sub>-oxi opcionalmente sustituido,  
 (6) un grupo aralquil C<sub>7-14</sub>-oxi opcionalmente sustituido,  
 (7) un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido,  
 (8) un grupo heterocicliloxi opcionalmente sustituido o  
 30 (9) un grupo amino opcionalmente sustituido;

R<sup>2a</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido o un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido,

R<sup>3a</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido o un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido o

- 35 R<sup>2a</sup> y R<sup>3a</sup> en combinación forman opcionalmente un grupo alquilideno C<sub>1-3</sub> o un anillo opcionalmente sustituido y

R<sup>4a</sup> y R<sup>5a</sup> son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido o un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido o

R<sup>4a</sup> y R<sup>5a</sup> en combinación forman opcionalmente un grupo oxo, un grupo alquilideno C<sub>1-3</sub> o un anillo opcionalmente sustituido.

#### Listado de documentos

##### Documento de patente

- 5 Documento de patente 1: patente internacional WO 2007/127635  
 Documento de patente 2: patente internacional WO 2010/110400  
 Documento de patente 3: patente japonesa JP 2010-248183

##### Documento no de patente

- Documento no de patente 1: *Science*, vol. 261, páginas 921-923, 1993.
- 10 Documento no de patente 2: *Neurobiology of Aging (Neurobiol. Aging)*, vol. 24, páginas 421-426, 2003.  
 Documento no de patente 3: *Molecular Psychiatry (Mol. Psychiatry)*, vol. 8, páginas 635-638, 2003.  
 Documento no de patente 4: *Neuroscience Letters (Neurosci. Lett.)*, vol. 328, páginas 9-12, 2002.  
 Documento no de patente 5: *Journal of the Biological Chemistry (J. Biol. Chem.)*, vol. 279, páginas 34674-34681, 2004.
- 15 Documento no de patente 6: *Neuroscience Letters (Neurosci. Lett.)*, vol. 324, páginas 83-85, 2002.  
 Documento no de patente 7: *Neuroscience Letters (Neurosci. Lett.)*, vol. 397, páginas 83-87, 2006.  
 Documento no de patente 8: *Brain Research (Brain Res.)*, vol. 818, páginas 171-175, 1999.  
 Documento no de patente 9: *Neuroscience*, vol. 164, páginas 398-403, 2009.  
 Documento no de patente 10: *British Journal of Pharmacology*, vol. 149, páginas 998-1012, 2006.
- 20 Documento no de patente 11: *Journal of Neuroscience Research (J. Neurosci. Res.)*, vol. 85, páginas 1499-1505, 2007.  
 Documento no de patente 12: *Neuroscience Letters (Neurosci. Lett.)*, vol. 331, páginas 163-166, 2002.  
 Documento no de patente 13: *Proceedings of the National Academy of Sciences USA (Proc. Natl. Acad. Sci. USA)*, vol. 102, páginas 8333-8338, 2005.
- 25 Documento no de patente 14: *Journal of Neurotrauma (J. Neurotrauma)*, vol. 25, páginas 1087-1098, 2008.  
 Documento no de patente 15: *NeuroReport*, vol. 16, páginas 909-913, 2005.  
 Documento no de patente 16: *Glia*, vol. 50, páginas 427-434, 2005.  
 Documento no de patente 17: *Molecular Neurodegeneration (Mol. Neurodegeneration)*, vol. 4, páginas 47-59, 2009.
- 30 Documento no de patente 18: *Investigative Ophthalmology & Visual Science (Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.)*, vol. 50, páginas 5712-5717, 2009.  
 Documento no de patente 19: *Epilepsia*, vol. 47, páginas 867-872, 2006.  
 Documento no de patente 20: *Epilepsia*, vol. 52, Supplement 1, páginas 39-46, 2011.  
 Documento no de patente 21: *Journal of Neuroscience (J. Neurosci.)*, vol. 29, páginas 3453-3462, 2012.
- 35 Documento no de patente 22: *Journal of Neurology (J. Neurol.)*, vol. 65, páginas 652-663, 2006.  
 Documento no de patente 23: *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry (J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry)*, vol. 48, páginas 459-468, 1985.  
 Documento no de patente 24: *Journal of Psychiatry Neuroscience (J. Psychiatry Neurosci.)*, vol. 36, páginas 47-55, 2011.
- 40 Documento no de patente 25: *Psychoneuroendocrinology*, vol. 28, páginas 83-96, 2003.

**Sumario de la invención**

**Problemas para solucionar por medio de la invención**

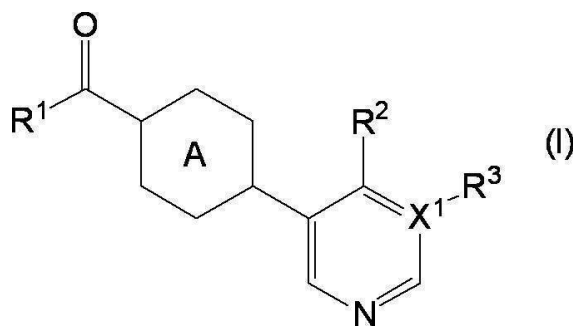
5 Un objeto de la presente invención es el de proveer un compuesto que tenga una acción inhibitoria superior de CH24H, que sea útil como agente para la prevención o el tratamiento de la epilepsia, enfermedad neurodegenerativa (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, trastorno cognitivo leve, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, lesión cerebral traumática, infarto cerebral y glaucoma) y esquizofrenia.

**Medios para resolver los problemas**

10 Los presentes autores han realizado intensos estudios en un intento de resolver el problema arriba mencionado y han descubierto que un compuesto (I) representado por la siguiente fórmula tiene una acción inhibitoria superior de CH24H, que dio como resultado la culminación de la presente invención.

Conforme a ello, la presente invención proporciona lo siguiente, solo compuestos que se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas forman parte de la invención.

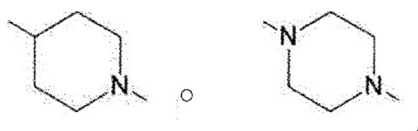
[1] Un compuesto representado por la fórmula (I):



15 en donde

X<sup>1</sup> es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

el anillo A es



20 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido además por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> y
- (c) un grupo oxo o

25 (2) un anillo 8-azabicyclo[3.2.1]octano, un anillo 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano o un anillo 3-azabicyclo[3.1.0]hexano,

R<sup>1</sup> es

(1) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

- (a) un grupo ciano,
- (b) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alcoxi C<sub>1-6</sub>,
- 30 (c) un grupo aril C<sub>6-14</sub>-oxi,
- (d) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>,
- (e) un grupo pirazolilo,

- (f) un grupo indazolilo y
- (g) un grupo dihidropiridilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos oxo,
- (2) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos arilo C<sub>6-14</sub>,
- (3) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido por sustituyentes seleccionados de:
  - 5 (a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:
    - (i) un átomo de halógeno,
    - (ii) un grupo ciano,
    - (iii) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>,
    - 10 (iv) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>,
    - (v) un grupo piridilo y
    - (vi) un grupo oxetanilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1-6</sub>,
  - (b) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,
  - (c) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> y
  - 15 (d) un grupo tetrahidropiraniilo, un grupo oxetanilo, un grupo tetrahidrofurilo y un grupo pirrolidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1-6</sub>,
  - (4) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos arilo C<sub>6-14</sub>,
  - (5) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> o
  - 20 (6) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros o un grupo 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de:
    - (a) un átomo de halógeno,
    - (b) un grupo ciano,
    - (c) un grupo hidroxilo,
    - 25 (d) un grupo oxo,
    - (e) un grupo carbamoilo opcionalmente mono- o disustituido por grupos alquilo C<sub>1-6</sub>,
    - (f) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:
      - (i) un grupo hidroxilo y
      - (ii) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>,
    - 30 (g) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,
    - (h) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo y
    - (i) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno o

R<sup>1</sup> está ligado al átomo en el anillo A para formar, junto con el anillo A, un anillo 2,8-diaespiro[4.5]decano sustituido por oxo y está opcionalmente sustituido además por 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1-6</sub>.

35 R<sup>2</sup> es

- (1) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:
  - (a) un átomo de halógeno y
  - (b) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno o
- (2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros o un grupo heterocíclico aromático fusionado



de 8 a 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo ciano,
- 5 (c) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno y
- (d) un grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$ ;

$R^3$  es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno cuando  $X^1$  es un átomo de carbono o está ausente cuando  $X^1$  es un átomo de nitrógeno,

(se excluye 4-(4-fenilpirimidin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo) o una sal del mismo.

10 [2] El compuesto o sal de [1], en donde  $R^1$  es:

(1) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

- (a) un grupo ciano,
- (b) un grupo arilo  $C_{6-14}$  opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alcoxi  $C_{1-6}$ ,
- (c) un grupo aril  $C_{6-14}$ -oxi,
- 15 (d) un grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$ ,
- (e) un grupo pirazolilo,
- (f) un grupo indazolilo y
- (g) un grupo dihidropiridilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos oxo,

(2) un grupo alcoxi  $C_{1-3}$  opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos arilo  $C_{6-14}$ ,

20 (3) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido por sustituyentes seleccionados de:

- (a) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:
  - (i) un átomo de halógeno,
  - (ii) un grupo ciano,
  - (iii) un grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$ ,
  - 25 (iv) un grupo arilo  $C_{6-14}$  opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ ,
  - (v) un grupo piridilo y
  - (vi) un grupo oxetanilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alquilo  $C_{1-6}$ ,
- (b) un grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$  opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,
- 30 (c) un grupo arilo  $C_{6-14}$  y
- (d) un grupo tetrahidropiraniilo, un grupo oxetanilo, un grupo tetrahidrofurilo y un grupo pirrolidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alquilo  $C_{1-6}$ ,

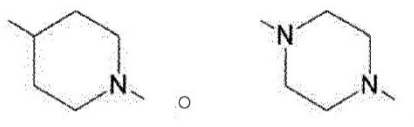
(4) un grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$  opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos arilo  $C_{6-14}$ ,

(5) un grupo arilo  $C_{6-14}$  o

35 (6) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros o un grupo 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de:

- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo ciano,

- (c) un grupo hidroxilo,
  - (d) un grupo oxo,
  - (e) un grupo carbamoilo opcionalmente mono—o disustituido por grupos alquilo C<sub>1-6</sub>,
  - (f) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:
    - 5 (i) un grupo hidroxilo y
    - (ii) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>,
    - (g) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,
    - (h) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo y
    - (i) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno o
- 10 R<sup>1</sup> está ligado al átomo en el anillo A para formar, junto con el anillo A, un anillo 2,8-diazaespiro[4.5]decano sustituido por oxo y opcionalmente sustituido además por 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1-6</sub>.
- [3] El compuesto o sal de [1], en donde
- R<sup>1</sup> es
- (1) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido por sustituyentes seleccionados de:
    - 15 (a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:
      - (i) un átomo de halógeno y
      - (ii) un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,
    - (b) un grupo tetrahidropirano y
    - (c) un grupo tetrahydrofurilo o
  - 20 (2) un grupo azetidino o un grupo pirrolidino, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de:
    - (a) un átomo de halógeno,
    - (b) un grupo ciano,
    - (c) un grupo carbamoilo,
    - 25 (d) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> y
    - (e) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>;
- R<sup>2</sup> es
- (1) un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno o
  - (2) un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo o un grupo tiadiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente
- 30 sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:
- (a) un átomo de halógeno,
  - (b) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> y
  - (c) un grupo ciclopropilo;
- X<sup>1</sup> es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;
- 35 R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno y
- el anillo A es



[4] El compuesto o sal de [1], en donde

R<sup>1</sup> es un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de:

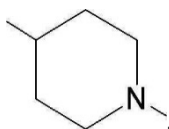
- 5 (a) un átomo de halógeno y  
 (b) un grupo ciano;

R<sup>2</sup> es un grupo pirazolilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

- (a) un átomo de halógeno y  
 (b) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>;

X<sup>1</sup> es un átomo de carbono;

- 10 R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno y  
 el anillo A es



[5]

El compuesto o sal de [1], que se selecciona de:

- 15 (2R)-1-((1-(4-(4-metil-1H—pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo o una de sus sales,  
 (2R)-1-((1-(4-(4-cloro-1H—pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo o una de sus sales,  
 (2R)-4,4-difluoro-1-((1-(4-(4-metil-1H—pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo o una de sus sales,  
 (3-fluoroazetidín-1-il)(1-(4-(4-fluorofenil)pirimidín-5-il)piperidin-4-il)metanona o una de sus sales,  
 20 (1-(4-(4-cloro-1H—pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)(3-fluoroazetidín-1-il)metanona o una de sus sales,  
 (1-(4-(4-cloro-1H—pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)((3S)-3-fluoropirrolidin-1-il)metanona o una de sus sales,  
 (1-(4-(4-fluorofenil)pirimidín-5-il)piperidin-4-il)((3S)-3-fluoropirrolidin-1-il)metanona o una de sus sales,  
 N—bencil—N-(2-fluoroetil)-4-(4-fenilpirimidín-5-il)piperazin-1-carboxamida o una de sus sales,  
 25 N-(4-fluorobencil)-N-(2-fluoroetil)-4-(4-(4-metil-1H—pirazol-1-il)piridin-3-il)piperazin-1-carboxamida o una de sus sales,  
 ((3S)-3-fluoropirrolidin-1-il)(1-(4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanona o una de sus sales,  
 (3-fluoroazetidín-1-il)(1-(4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanona o una de sus sales,  
 (1-(4-(4-bromo-1H—pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)(3-fluoroazetidín-1-il)metanona o una de sus sales o  
 (1-(4-(4-ciclopropil-1H—pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)(3-fluoroazetidín-1-il)metanona o una de sus sales.

- 30 [6] El compuesto o sal de [1], que es:

(2R)-1-((1-(4-(4-metil-1H—pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo o una de sus sales.

[7] El compuesto o sal de [1] que es:

(2R)-1-((1-(4-(4-cloro-1H—pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo o una de sus sales.

[8] El compuesto o sal de [1] que es:

5 (2R)-4,4-difluoro-1-((1-(4-(4-metil-1H—pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo o una de sus sales.

[9] Un medicamento que comprende el compuesto o sal de [1].

[10] El medicamento de [9], para uso como un inhibidor de la colesterol 24-hidroxilasa.

[11] El medicamento de [9], para uso en la prevención o el tratamiento de epilepsia o enfermedad neurodegenerativa.

10 [12] El medicamento para uso según [11], en donde la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Alzheimer, trastorno cognitivo leve, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson o esclerosis múltiple.

[13] El compuesto o sal de [1] para uso en la prevención o el tratamiento de epilepsia o enfermedad neurodegenerativa.

15 [14] El compuesto o sal para uso según [13], en donde la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Alzheimer, trastorno cognitivo leve, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson o esclerosis múltiple.

[15] Una composición que comprende: (2R)-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo, (2R)-1-((1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo o (2R)-4,4-difluoro-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo o una de sus sales y otro ingrediente activo.

## 20 Efecto de la invención

El compuesto (I) tiene una acción inhibitoria de CH24H superior que es de utilidad como agente para la prevención o el tratamiento de epilepsia, enfermedad neurodegenerativa (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, trastorno cognitivo leve, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, lesión cerebral traumática, infarto cerebral y glaucoma) y esquizofrenia.

## 25 (Descripción detallada de la invención)

En la presente memoria descriptiva, el «átomo de halógeno» significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

30 En la presente memoria descriptiva, el «grupo alquilo C<sub>1-10</sub>» significa, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, 2-metilpropilo, 1-metilpropilo, terc—butilo, pentilo, isopentilo, neo—pentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, heptilo, octilo, nonilo o decilo. Entre ellos, se prefiere un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>.

En la presente memoria descriptiva, el «alquilo C<sub>1-6</sub> (grupo)» significa, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec—butilo, terc—butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo o 2-etilbutilo.

35 En la presente memoria descriptiva, el «grupo alqueno C<sub>2-10</sub>» significa, por ejemplo, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 3-hexenilo, 5-hexenilo, 1-heptenilo o 1-octenilo. Entre ellos, se prefiere un grupo alqueno C<sub>2-6</sub>.

40 En la presente memoria descriptiva, el «alqueno C<sub>2-6</sub> (grupo)» significa, por ejemplo, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 3-hexenilo o 5-hexenilo.

En la presente memoria descriptiva, el «grupo alquínico C<sub>2-10</sub>» significa, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1,1-dimetilprop-2-in-1-ilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 1-heptinilo o 1-octinilo. Entre ellos, se prefiere un grupo alquínico C<sub>2-6</sub>.

45 En la presente memoria descriptiva, el «alquínico C<sub>2-6</sub> (grupo)» significa, por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1,1-dimetilprop-2-in-1-ilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo o 5-hexinilo.

En la presente memoria descriptiva, el «alcoxi C<sub>1-6</sub> (grupo)» significa, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi o hexiloxi.

En la presente memoria descriptiva, el «grupo alcoxi C<sub>1-3</sub>» significa, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

En la presente memoria descriptiva, el «alquenil C<sub>2-6</sub>-oxi (grupo)» significa, por ejemplo, viniloxi, 1-propeniloxi, 2-propeniloxi, 2-metil-1-propeniloxi, 1-buteniloxi, 2-buteniloxi, 3-buteniloxi, 3-metil-2-buteniloxi, 1-penteniloxi, 2-penteniloxi, 3-penteniloxi, 4-penteniloxi, 4-metil-3-penteniloxi, 1-hexeniloxi, 3-hexeniloxi o 5-hexeniloxi.

- 5 En la presente memoria descriptiva, el «alquiniil C<sub>2-6</sub>-oxi (grupo)» significa, por ejemplo, etiniloxi, 1-propiniloxi, 2-propiniloxi, 1-butiniloxi, 2-butiniloxi, 3-butiniloxi, 1-pentiniloxi, 2-pentiniloxi, 3-pentiniloxi, 4-pentiniloxi, 1,1-dimetilprop-2-in-1-iloxi, 1-hexiniloxi, 2-hexiniloxi, 3-hexiniloxi, 4-hexiniloxi o 5-hexiniloxi.

En la presente memoria descriptiva, el «alquilen C<sub>1-6</sub>-dioxi (grupo)» significa, por ejemplo, metilendioxo o etilendioxo.

- 10 En la presente memoria descriptiva, el «grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo (grupo)» significa, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo o terc-butoxicarbonilo.

En la presente memoria descriptiva, el «alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo (grupo)» significa, por ejemplo, acetilo, propanoilo, butanoilo o 2-metilpropanoilo.

En la presente memoria descriptiva, el «grupo monoalquil C<sub>1-6</sub>-amino (grupo)» significa, por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, isobutilamino o terc-butilamino.

- 15 En la presente memoria descriptiva, el «dialquil C<sub>1-6</sub>-amino (grupo)» significa, por ejemplo, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, dibutilamino, diisobutilamino o diterc-butilamino.

En la presente memoria descriptiva, el «grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>» significa, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoililo o ciclodecilo. Entre ellos, se prefiere un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub>.

- 20 En la presente memoria descriptiva, el «cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (grupo)» significa, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

En la presente memoria descriptiva, el «grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> (grupo)» significa, por ejemplo, aquellos que tienen de 3 a 6 átomos de carbono de entre el cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (grupo) antes mencionado.

- 25 En la presente memoria descriptiva, el «cicloalquil C<sub>3-8</sub>-oxi (grupo)» significa, por ejemplo, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi o ciclooctiloxi.

En la presente memoria descriptiva, el «cicloalquil C<sub>3-6</sub>-oxi (grupo)» significa, por ejemplo, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi o ciclohexiloxi.

- 30 En la presente memoria descriptiva, el «cicloalquenilo C<sub>3-10</sub> (grupo)» significa, por ejemplo, ciclopropenilo (por ejemplo, 2-ciclopropen-1-ilo), ciclobutenilo (por ejemplo, 2-ciclobuten-1-ilo), ciclopentenilo (por ejemplo, 2-ciclopenten-1-ilo, 3-ciclopenten-1-ilo), ciclohexenilo (por ejemplo, 1-ciclohexen-1-ilo, 2-ciclohexen-1-ilo, 3-ciclohexen-1-ilo), cicloheptenilo (por ejemplo, 1-ciclohepten-1-ilo, 2-ciclohepten-1-ilo, 3-ciclohepten-1-ilo), ciclooctenilo (por ejemplo, 1-cicloocten-1-ilo, 2-cicloocten-1-ilo, 3-cicloocten-1-ilo) o ciclonoenilo (por ejemplo, 1-ciclonoen-1-ilo, 2-ciclonoen-1-ilo, 3-ciclonoen-1-ilo). Entre ellos, se prefiere un grupo cicloalquenilo C<sub>3-8</sub>.

- 35 En la presente memoria descriptiva, el «cicloalquenilo C<sub>3-8</sub> (grupo)» significa, por ejemplo, ciclopropenilo (por ejemplo, 2-ciclopropen-1-ilo), ciclobutenilo (por ejemplo, 2-ciclobuten-1-ilo), ciclopentenilo (por ejemplo, 2-ciclopenten-1-ilo, 3-ciclopenten-1-ilo) o ciclohexenilo (por ejemplo, 2-ciclohexen-1-ilo, 3-ciclohexen-1-ilo).

En la presente memoria descriptiva, el «cicloalquenil C<sub>3-8</sub>-oxi (grupo)» significa, por ejemplo, ciclopropeniloxi (por ejemplo, 2-ciclopropen-1-iloxi), ciclobuteniloxi (por ejemplo, 2-ciclobuten-1-iloxi), ciclopenteniloxi (por ejemplo, 2-ciclopenten-1-iloxi, 3-ciclopenten-1-iloxi) o ciclohexeniloxi (por ejemplo, 2-ciclohexen-1-iloxi, 3-ciclohexen-1-ilox).

- 40 En la presente memoria descriptiva, el «grupo cicloalcadienilo C<sub>4-10</sub>» significa, por ejemplo, 1,3-ciclobutadien-1-ilo, 1,3-ciclopentadien-1-ilo, 1,4-ciclopentadien-1-ilo, 2,4-ciclopentadien-1-ilo, 1,3-ciclohexadien-1-ilo, 1,4-ciclohexadien-1-ilo, 1,5-ciclohexadien-1-ilo, 2,4-ciclohexadien-1-ilo, 2,5-ciclohexadien-1-ilo, 1,3-ciclooctadien-1-ilo, 1,4-ciclooctadien-1-ilo, 1,5-ciclooctadien-1-ilo, 1,6-ciclooctadien-1-ilo, 1,7-ciclooctadien-1-ilo, 2,4-ciclooctadien-1-ilo, 2,5-ciclooctadien-1-ilo, 2,6-ciclooctadien-1-ilo, 2,7-ciclooctadien-1-ilo, 3,5-ciclooctadien-1-ilo o 3,6-ciclooctadien-1-ilo. Entre ellos, se prefiere un grupo cicloalcadienilo C<sub>4-6</sub>.

- 45 En la presente memoria descriptiva, el «grupo cicloalcadienilo C<sub>4-6</sub>» significa, por ejemplo, 1,3-ciclobutadien-1-ilo, 1,3-ciclopentadien-1-ilo, 1,4-ciclopentadien-1-ilo, 2,4-ciclopentadien-1-ilo, 1,3-ciclohexadien-1-ilo, 1,4-ciclohexadien-1-ilo, 1,5-ciclohexadien-1-ilo, 2,4-ciclohexadien-1-ilo o 2,5-ciclohexadien-1-ilo.

- 50 Los grupos cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>3-10</sub> y cicloalcadienilo C<sub>4-10</sub> antes mencionados están cada uno fusionados opcionalmente con un anillo de benceno para formar un grupo de anillo fusionado y los ejemplos del grupo anillo fusionado incluyen indanilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo y fluorenilo.

Los grupos cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>3-10</sub> y cicloalcadienilo C<sub>4-10</sub> antes mencionados pueden ser un grupo hidrocarbonado C<sub>7-10</sub> en puente. Los ejemplos del grupo hidrocarbonado C<sub>7-10</sub> en puente incluyen biciclo[2.2.1]heptilo (norbornilo), biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[3.2.2]nonilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[4.2.1]nonilo, biciclo[4.3.1]deciilo y adamantilo.

5 Los grupos cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>3-10</sub> y cicloalcadienilo C<sub>4-10</sub> antes mencionados forman cada uno opcionalmente un grupo de anillo espiro con un cicloalcano C<sub>3-10</sub>, un cicloalqueno C<sub>3-10</sub> o un cicloalcadieno C<sub>4-10</sub>. Los ejemplos del cicloalcano C<sub>3-10</sub>, cicloalqueno C<sub>3-10</sub> y cicloalcadieno C<sub>4-10</sub> incluyen anillos correspondientes al grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, cicloalquenilo C<sub>3-10</sub> y cicloalcadienilo C<sub>4-10</sub> antes mencionados. Los ejemplos del grupo de anillo espiro incluyen espiro[4.5]decan-8-ilo.

10 En la presente memoria descriptiva, el «arilo C<sub>6-14</sub> (grupo)» significa, por ejemplo, fenilo, 1-naftilo o 2-naftilo.

En la presente memoria descriptiva, el «aril C<sub>6-14</sub>-oxi (grupo)» significa, por ejemplo, fenoxi, 1-naftiloxi o 2-naftiloxi.

En la presente memoria descriptiva, el «aralquilo C<sub>7-14</sub> (grupo)» significa, por ejemplo, bencilo o fenetilo.

En la presente memoria descriptiva, el «aralquil C<sub>7-14</sub>-oxi (grupo)» significa, por ejemplo, benciloxi o fenetiloxi.

En la presente memoria descriptiva, el «arilalquenilo C<sub>8-13</sub> (grupo)» significa, por ejemplo, estililo.

15 En la presente memoria descriptiva, el grupo hidrocarbonado significa, por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-10</sub>, un grupo alquenilo C<sub>2-10</sub>, un grupo alquinilo C<sub>2-10</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, un grupo cicloalquenilo C<sub>3-10</sub>, un grupo cicloalcadienilo C<sub>4-10</sub>, un grupo arilo C<sub>6-14</sub>, un grupo aralquilo C<sub>7-14</sub> o un grupo arilalquenilo C<sub>8-13</sub>.

En la presente memoria descriptiva, el grupo heterocíclico significa un grupo heterocíclico aromático o un grupo heterocíclico no aromático.

20 En la presente memoria descriptiva, el grupo heterocíclico aromático significa un grupo heterocíclico aromático monocíclico o un grupo heterocíclico aromático fusionado, por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 12 miembros, específicamente un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 7 miembros o un grupo heterocíclico aromático fusionado de 8 a 12 miembros.

25 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del grupo heterocíclico aromático monocíclico incluyen un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 7 miembros (con preferencia, de 5 o 6 miembros) que contiene, como un átomo constituyente de anillo además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (opcionalmente oxidado) y un átomo de nitrógeno (opcionalmente oxidado). Sus ejemplos incluyen furilo (por ejemplo, 2-furilo, 3-furilo), tienilo (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo), piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo), pirimidinilo (por ejemplo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo), piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo), pirazinilo (por ejemplo, 2-pirazinilo), pirrolilo (por ejemplo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo), imidazolilo (por ejemplo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo), pirazolilo (por ejemplo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo), isotiazolilo (por ejemplo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo), oxazolilo (por ejemplo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo), isoxazolilo (por ejemplo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo),

30 tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo), triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-1-ilo, tetrazol-5-ilo) y triazinilo (por ejemplo, 1,2,4-triazin-1-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo).

35 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del «grupo heterocíclico aromático fusionado» incluyen un grupo heterocíclico aromático fusionado de 8 a 12 miembros, específicamente, un grupo derivado de un anillo fusionado en donde un anillo correspondiente al grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 7 miembros antes mencionado se fusiona con un hidrocarburo aromático C<sub>6-14</sub>; y un grupo derivado de un anillo fusionado en donde los anillos correspondientes a los grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 5 a 7 miembros antes mencionados están fusionados. Sus ejemplos incluyen quinolilo (por ejemplo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 6-quinolilo), isoquinolilo (por ejemplo, 3-isoquinolilo), quinazolilo (por ejemplo, 2-quinazolilo, 4-quinazolilo), quinoxalilo (por ejemplo, 2-quinoxalilo, 6-quinoxalilo), benzofuranilo (por ejemplo, 2-benzofuranilo, 3-benzofuranilo), benzotienilo (por ejemplo, 2-benzotienilo, 3-benzotienilo), benzoxazolilo (por ejemplo, 2-benzoxazolilo), benzisoxazolilo (por ejemplo, 7-benzisoxazolilo), benzotiazolilo (por ejemplo, 2-benzotiazolilo), bencimidazolilo (por ejemplo, bencimidazol-1-ilo, bencimidazol-2-ilo, bencimidazol-5-ilo), benzotriazolilo (por ejemplo, 1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilo), indolilo (por ejemplo, indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-5-ilo), indazolilo (por ejemplo, 1H-indazol-3-ilo), pirrolopirazinilo (por ejemplo, 1H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-ilo), imidazopiridilo (por ejemplo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, 2H-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo), tienopiridilo (por ejemplo, tieno[2,3-b]piridin-3-ilo), imidazopirazinilo (por ejemplo, 1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ilo), pirazolopiridilo (por ejemplo, 1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ilo), pirazolotienilo (por ejemplo, 2H-pirazolo[3,4-b]tiofen-2-ilo) y pirazolotriazinilo (por ejemplo, pirazolo[5,1-c][1.2.4]triazin-3-ilo).

40 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del «grupo heterocíclico aromático fusionado» incluyen un grupo heterocíclico aromático fusionado de 8 a 12 miembros, específicamente, un grupo derivado de un anillo fusionado en donde un anillo correspondiente al grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 7 miembros antes mencionado se fusiona con un hidrocarburo aromático C<sub>6-14</sub>; y un grupo derivado de un anillo fusionado en donde los anillos correspondientes a los grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 5 a 7 miembros antes mencionados están fusionados. Sus ejemplos incluyen quinolilo (por ejemplo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 6-quinolilo), isoquinolilo (por ejemplo, 3-isoquinolilo), quinazolilo (por ejemplo, 2-quinazolilo, 4-quinazolilo), quinoxalilo (por ejemplo, 2-quinoxalilo, 6-quinoxalilo), benzofuranilo (por ejemplo, 2-benzofuranilo, 3-benzofuranilo), benzotienilo (por ejemplo, 2-benzotienilo, 3-benzotienilo), benzoxazolilo (por ejemplo, 2-benzoxazolilo), benzisoxazolilo (por ejemplo, 7-benzisoxazolilo), benzotiazolilo (por ejemplo, 2-benzotiazolilo), bencimidazolilo (por ejemplo, bencimidazol-1-ilo, bencimidazol-2-ilo, bencimidazol-5-ilo), benzotriazolilo (por ejemplo, 1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilo), indolilo (por ejemplo, indol-1-ilo, indol-2-ilo, indol-3-ilo, indol-5-ilo), indazolilo (por ejemplo, 1H-indazol-3-ilo), pirrolopirazinilo (por ejemplo, 1H-pirrolo[2,3-b]pirazin-2-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-ilo), imidazopiridilo (por ejemplo, 1H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ilo, 2H-imidazo[1,2-a]piridin-3-ilo), tienopiridilo (por ejemplo, tieno[2,3-b]piridin-3-ilo), imidazopirazinilo (por ejemplo, 1H-imidazo[4,5-b]pirazin-2-ilo), pirazolopiridilo (por ejemplo, 1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ilo), pirazolotienilo (por ejemplo, 2H-pirazolo[3,4-b]tiofen-2-ilo) y pirazolotriazinilo (por ejemplo, pirazolo[5,1-c][1.2.4]triazin-3-ilo).

55 En la presente memoria descriptiva, el «grupo heterocíclico no aromático» significa un grupo heterocíclico monocíclico no aromático o un grupo heterocíclico no aromático fusionado, por ejemplo, un grupo heterocíclico no aromático de 3

a 12 miembros, específicamente un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros o un grupo heterocíclico no aromático fusionado de 8 a 12 miembros.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del «grupo heterocíclico heterocíclico no aromático monocíclico» incluyen un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (con preferencia de 5 o 6 miembros) que contiene, como un átomo constituyente de anillo además de átomos de carbono, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre (opcionalmente oxidado) y un átomo de nitrógeno (opcionalmente oxidado). Sus ejemplos incluyen azetidino (por ejemplo, 1-azetidino, 2-azetidino), pirrolidino (por ejemplo, 1-pirrolidino, 2-pirrolidino), piperidino (por ejemplo, piperidino, 2-piperidino, 3-piperidino, 4-piperidino), morfolino (por ejemplo, morfolino), tiomorfolino (por ejemplo, tiomorfolino), piperazino (por ejemplo, 1-piperazino, 2-piperazino, 3-piperazino), oxazolidino (por ejemplo, oxazolidino-2-ilo), tiazolidino (por ejemplo, tiazolidino-2-ilo), dihidrotiopirano (por ejemplo, dihidrotiopirano-3-ilo, dihidrotiopirano-4-ilo), imidazolidino (por ejemplo, imidazolidino-2-ilo, imidazolidino-3-ilo), oxazolino (por ejemplo, oxazolino-2-ilo), tiazolino (por ejemplo, tiazolino-2-ilo), imidazolino (por ejemplo, imidazolino-2-ilo, imidazolino-3-ilo), dioxolano (por ejemplo, 1,3-dioxolano-4-ilo), dioxolano (por ejemplo, 1,3-dioxolano-4-ilo), dihidrooxadiazolilo (por ejemplo, 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo), pirano (por ejemplo, 2-pirano, 4-pirano), tetrahidropirano (por ejemplo, 2-tetrahidropirano, 3-tetrahidropirano, 4-tetrahidropirano), tiopirano (por ejemplo, 4-tiopirano), tetrahidrotiopirano (por ejemplo, 2-tetrahidrotiopirano, 3-tetrahidrotiopirano, 4-tetrahidrotiopirano), 1-oxidotetrahidrotiopirano (por ejemplo, 1-oxidotetrahidrotiopirano-4-ilo), 1,1-dioxidotetrahidrotiopirano (por ejemplo, 1,1-dioxidotetrahidrotiopirano-4-ilo), tetrahidrofuranilo (por ejemplo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo), oxetano (por ejemplo, oxetano-2-ilo, oxetano-3-ilo), pirazolidino (por ejemplo, pirazolidino-1-ilo, pirazolidino-3-ilo), pirazolino (por ejemplo, pirazolino-1-ilo), tetrahidropirimidino (por ejemplo, tetrahidropirimidino-1-ilo), dihidrotriazolilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-1,2,3-triazol-1-ilo), tetrahidrotriazolilo (por ejemplo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,2,3-triazol-1-ilo), azepano (por ejemplo, 1-azepano, 2-azepano, 3-azepano, 4-azepano), dihidropiridilo (por ejemplo, dihidropiridino-1-ilo, dihidropiridino-2-ilo, dihidropiridino-3-ilo, dihidropiridino-4-ilo) y tetrahidropiridilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidropiridino-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridino-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridino-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridino-4-ilo).

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del «grupo heterocíclico no aromático fusionado» incluyen un grupo heterocíclico no aromático fusionado de 8 a 12 miembros, específicamente, un grupo derivado de un anillo fusionado en donde un anillo correspondiente al grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros antes mencionado está fusionado con un hidrocarburo aromático  $C_{6-14}$ ; un grupo derivado de un anillo fusionado en donde los anillos correspondientes a los grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos de 3 a 8 miembros están fusionados; un grupo derivado de un anillo fusionado en donde un anillo correspondiente al grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros antes mencionado está fusionado con un anillo correspondiente al grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 7 miembros antes mencionado y un grupo en donde el grupo antes mencionado está parcialmente saturado. Sus ejemplos incluyen dihidroindolilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-indol-1-ilo), dihidroisoindolilo (por ejemplo, 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilo), dihidrobenzofuranilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilo), tetrahidrobenzofuranilo (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-3-ilo), dihidrobenzodioxinilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilo), dihidrobenzodioxepinilo (por ejemplo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-2-ilo), cromenilo (por ejemplo, 4H-cromen-2-ilo, 2H-cromen-3-ilo), dihidrocromenilo (por ejemplo, 3,4-dihidro-2H-cromen-2-ilo), dihidroquinolilo (por ejemplo, 1,2-dihidroquinolin-4-ilo), tetrahidroquinolilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-ilo), dihidroisoquinolilo (por ejemplo, 1,2-dihidroisoquinolin-4-ilo), tetrahidroisoquinolilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-ilo) y dihidroftalazinilo (por ejemplo, 1,4-dihidroftalazin-4-ilo).

El «grupo heterocíclico no aromático monocíclico» y «grupo heterocíclico no aromático fusionado» antes mencionados pueden estar en puente y sus ejemplos incluyen 3-oxa-6-azabicyclo[3.1.1]heptilo, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octilo y 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptilo.

En la presente memoria descriptiva, el «grupo carbocíclico» significa un grupo arilo  $C_{6-14}$ , un grupo cicloalquilo  $C_{3-10}$ , un grupo cicloalqueno  $C_{3-10}$  o un grupo cicloalcadieno  $C_{4-10}$ . El «grupo carbocíclico» está opcionalmente fusionado con un hidrocarburo aromático  $C_{6-14}$ , un cicloalcano  $C_{3-10}$ , un cicloalqueno  $C_{3-10}$  o un cicloalcadieno  $C_{4-10}$  u opcionalmente forman un anillo espiro con un cicloalcano  $C_{3-10}$ , un cicloalqueno  $C_{3-10}$  o un cicloalcadieno  $C_{4-10}$  u opcionalmente en puente.

En la presente memoria descriptiva, el «hidrocarburo aromático  $C_{6-14}$ » significa, por ejemplo, benceno o naftaleno.

En la presente memoria descriptiva, el «cicloalcano  $C_{3-10}$ » significa, por ejemplo, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano, cyclononano o ciclodecano.

En la presente memoria descriptiva, el «cicloalqueno  $C_{3-10}$ » significa, por ejemplo, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, cicloocteno, cyclononeno o ciclodeceno.

En la presente memoria descriptiva, el «cicloalcadieno  $C_{4-10}$ » significa, por ejemplo, 1,3-ciclobutadieno, 1,3-ciclopentadieno, 1,4-ciclopentadieno, 2,4-ciclopentadieno, 1,3-ciclohexadieno, 1,4-ciclohexadieno, 1,5-ciclohexadieno, 2,4-ciclohexadieno, 2,5-ciclohexadieno, 1,3-ciclooctadieno, 1,4-ciclooctadieno, 1,5-ciclooctadieno, 1,6-ciclooctadieno, 1,7-ciclooctadieno, 2,4-ciclooctadieno, 2,5-ciclooctadieno, 2,6-ciclooctadieno, 2,7-ciclooctadieno, 3,5-ciclooctadieno o 3,6-ciclooctadieno.

Cada símbolo de la fórmula (I) se explica más abajo.

Cuando el número de los sustituyentes es plural, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

En la fórmula (I), R<sup>1</sup> es:

(1) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

- 5 (a) un grupo ciano,  
 (b) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi),  
 (c) un grupo aril C<sub>6-14</sub>-oxi (por ejemplo, fenoxi),  
 (d) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (por ejemplo, ciclopropilo),  
 10 (e) un grupo pirazolilo,  
 (f) un grupo indazolilo y  
 (g) un grupo dihidropiridilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos oxo,

(2) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, terc-butoxi, con preferencia, un grupo alcoxi C<sub>1-3</sub> (por ejemplo, metoxi)) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo),

15 (3) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con sustituyentes seleccionados de:

(a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

- (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),  
 (ii) un grupo ciano,  
 20 (iii) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo),  
 (iv) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi),  
 (v) un grupo piridilo y  
 (vi) un grupo oxetanilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo),

25 (b) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(c) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) y

(d) un grupo tetrahidropirano, un grupo oxetanilo, un grupo tetrahidrofurilo y un grupo pirrolidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo),

30 (4) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (por ejemplo, ciclopropilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo),

(5) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) o

35 (6) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, azetidino, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,1-dioxidotiormofolinilo, tetrahidropirano, 3-oxa-6-azabicyclo[3.1.1]heptilo, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octilo, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptilo) o un grupo 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de:

- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),  
 (b) un grupo ciano,  
 40 (c) un grupo hidroxilo,  
 (d) un grupo oxo,



- (e) un grupo carbamoilo opcionalmente mono- o disustituido por grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo),
- (f) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:
- (i) un grupo hidroxilo y
- 5 (ii) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi),
- (g) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, isopropoxi) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), (h) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo) y
- (i) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o
- 10 R<sup>1</sup> está ligado al átomo en el anillo A para formar, junto con el anillo A, un anillo 2,8-diazaespiro[4.5]decano sustituido por oxo y está opcionalmente sustituido además por 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo).
- R<sup>1</sup> es, preferiblemente,
- (1) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:
- (a) un grupo ciano,
- 15 (b) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi),
- (c) un grupo aril C<sub>6-14</sub>-oxi (por ejemplo, fenoxi),
- (d) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (por ejemplo, ciclopropilo),
- (e) un grupo pirazolilo,
- 20 (f) un grupo indazolilo y
- (g) un grupo dihidropiridilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos oxo,
- (2) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, terc-butoxi, preferiblemente, un grupo alcoxi C<sub>1-3</sub> (por ejemplo, metoxi)) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo),
- (3) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido por sustituyentes seleccionados de:
- 25 (a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:
- (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (ii) un grupo ciano,
- (iii) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo),
- 30 (iv) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (v) un grupo piridilo y
- (vi) un grupo oxetanilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo),
- (b) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- 35 (c) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) y
- (d) un grupo tetrahidropiridilo, un grupo oxetanilo, un grupo tetrahidrofurilo y un grupo pirrolidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo),
- (4) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (por ejemplo, ciclopropilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo),
- 40 (5) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) o

(6) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 1,1-dioxidotiormolino, tetrahidropirano, 3-oxa-6-azabicyclo[3.1.1]heptilo, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octilo, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de:

- 5 (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),  
 (b) un grupo ciano,  
 (c) un grupo hidroxilo,  
 (d) un grupo oxo,  
 (e) un grupo carbamilo,
- 10 (f) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:  
 (i) un grupo hidroxilo y  
 (ii) un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  (por ejemplo, metoxi),  
 (g) un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  (por ejemplo, metoxi, etoxi, isopropoxi),
- 15 (h) un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ -carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo) y  
 (i) un grupo arilo  $C_{6-14}$  (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o

$R^1$  está ligado al átomo en el anillo A para formar, junto con el anillo A, un anillo 2,8-diazaespiro[4.5]decano sustituido por oxo y está opcionalmente sustituido además por 1 a 3 grupos alquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, metilo).

- 20  $R^1$  es más preferiblemente  
 (1) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:  
 (a) un grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$  (por ejemplo, ciclopropilo) y  
 (b) un grupo indazolilo,
- 25 (2) un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  (preferiblemente, un grupo alcoxi  $C_{1-3}$  (por ejemplo, metoxi)) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos arilo  $C_{6-14}$  (por ejemplo, fenilo),  
 (3) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido por sustituyentes seleccionados de:  
 (a) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:  
 (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),  
 30 (ii) un grupo arilo  $C_{6-14}$  (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),  
 (iii) un grupo piridilo y  
 (iv) un grupo oxetanilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, metilo),  
 (b) un grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$  (por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo),
- 35 (c) un grupo tetrahidropirano y un grupo tetrahidrofurilo y  
 (d) un grupo arilo  $C_{6-14}$  (por ejemplo, fenilo),  
 (4) un grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$  (por ejemplo, ciclopropilo) o
- 40 (5) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, azetidino, pirrolidino, 1,1-dioxidotiormolino, 3-oxa-6-azabicyclo[3.1.1]heptilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de:  
 (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

- (b) un grupo ciano,
  - (c) un grupo carbamoilo,
  - (d) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, isopropilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi),
- 5 (e) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi) y
- (f) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o
- R<sup>1</sup> está ligado al átomo en el anillo A para formar, junto con el anillo A, un anillo 2,8-diazaespiro[4.5]decano) sustituido por oxo y está opcionalmente sustituido además por 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo).
- 10 En otra realización, R<sup>1</sup> es preferiblemente
- (1) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:
    - (a) un grupo ciano,
    - (b) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi),
- 15 (c) un grupo aril C<sub>6-14</sub>-oxi (por ejemplo, fenoxi),
- (d) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (por ejemplo, ciclopropilo),
  - (e) un grupo pirazolilo,
  - (f) un grupo indazolilo y
  - (g) un grupo dihidropiridilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos oxo,
- 20 (2) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, terc-butoxi, preferiblemente un grupo alcoxi C<sub>1-3</sub> (por ejemplo, metoxi)) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo),
- (3) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido por sustituyentes seleccionados de:
    - (a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:
      - 25 (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
      - (ii) un grupo ciano,
      - (iii) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo),
      - (iv) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi),
- 30 (v) un grupo piridilo y
- (vi) un grupo oxetanilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo),
  - (b) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
  - (c) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) y
- 35 (d) un grupo tetrahidropiridilo, un grupo oxetanilo, un grupo tetrahidrofurilo y un grupo pirrolidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo),
- (4) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (por ejemplo, ciclopropilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo),
  - (5) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) o
- 40 (6) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, 1,1-dioxidotiormolino, tetrahidropiridino, 3-oxa-6-azabicyclo[3.1.1]heptilo, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octilo, 6-oxa-3-

azabicyclo[3.1.1]heptilo) o un grupo 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de:

- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (b) un grupo ciano,
- 5 (c) un grupo hidroxilo,
- (d) un grupo oxo,
- (e) un grupo carbamoilo opcionalmente mono- o disustituido por grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo),
- (f) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:
- 10 (i) un grupo hidroxilo y
- (ii) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi),
- (g) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, isopropoxi) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (h) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo) y
- 15 (i) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).

R<sup>1</sup> es más preferiblemente un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidinilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de:

- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- 20 (b) un grupo ciano,
- (c) un grupo carbamoilo,
- (d) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi) y
- (e) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi).
- 25 R<sup>1</sup> es más preferiblemente aún un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidinilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 (preferiblemente de 1 a 3) sustituyentes seleccionados de:
- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (b) un grupo ciano,
- (c) un grupo carbamoilo y
- 30 (d) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi).

En otra realización, R<sup>1</sup> es más preferiblemente

- (1) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido por sustituyentes seleccionados de:
- 35 (a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:
- (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y
- (ii) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y
- (b) un grupo tetrahidropirranilo y un grupo tetrahidrofurilo o
- 40 (2) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, azetidínulo, pirrolidinilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de:

- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (b) un grupo ciano,
- (c) un grupo carbamoilo,
- (d) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) y

5 (e) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi).

R<sup>1</sup> es más preferiblemente aún

(1) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido por sustituyentes seleccionados de:

(a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

- 10 (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y
- (ii) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y

(b) un grupo tetrahidropirano y un grupo tetrahidrofurilo o

15 (2) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, azetidino, pirrolidino) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de:

- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y
- (b) un grupo ciano.

R<sup>1</sup> es preferiblemente en particular,

(1) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido por sustituyentes seleccionados de:

20 (a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

- (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y
- (ii) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y

25 (b) un grupo tetrahidropirano y un grupo tetrahidrofurilo o

(2) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, azetidino, pirrolidino) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).

En otra realización, R<sup>1</sup> es más preferiblemente además un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidino) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de:

- 30 (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (b) un grupo ciano,
- (c) un grupo carbamoilo,
- (d) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) y
- (e) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi).

35 R<sup>1</sup> es más preferiblemente aún un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidino) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de:

- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y
- (b) un grupo ciano.

En la fórmula (I), R<sup>2</sup> es

40 (1) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro) y

(b) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o

5 (2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridilo) o un grupo heterocíclico aromático fusionado de 8 a 12 miembros (por ejemplo, indazolilo, benzotiazolilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de bromo),

(b) un grupo ciano,

10 (c) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y

(d) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (por ejemplo, ciclopropilo).

R<sup>2</sup> es preferiblemente

(1) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro) y

15 (b) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o

(2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, pirazolilo, tiadiazolilo, piridilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro) y

20 (b) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo).

En otra realización, R<sup>2</sup> es preferiblemente

(1) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y

(b) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) o

25 (2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridilo) o un grupo heterocíclico aromático fusionado de 8 a 12 miembros (por ejemplo, benzotiazolilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de bromo),

(b) un grupo ciano,

30 (c) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y

(d) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (por ejemplo, ciclopropilo).

R<sup>2</sup> es más preferiblemente un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridilo (preferiblemente, pirazolilo, tiadiazolilo, más preferiblemente pirazolilo)) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

35 (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro) y

(b) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo).

En otra realización, R<sup>2</sup> es más preferiblemente

40 (1) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o

(2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo (preferiblemente pirazolilo, tiazolilo)) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de bromo),
- (b) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) y
- (c) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (por ejemplo, ciclopropilo).

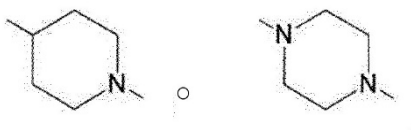
En la fórmula (I), X<sup>1</sup> es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno.

5 X<sup>1</sup> es preferiblemente un átomo de carbono.

En la fórmula (I), R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) cuando X<sup>1</sup> es un átomo de carbono o está ausente cuando X<sup>1</sup> es un átomo de nitrógeno.

R<sup>3</sup> es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

En la fórmula (I), el anillo A es (1)

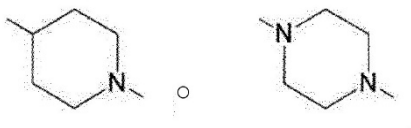


cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido además por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (b) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) y
- (c) un grupo oxo o

15 (2) un anillo 8-azabicyclo[3.2.1]octano, un anillo 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano o un anillo 3-azabicyclo[3.1.0]hexano.

El anillo A es preferiblemente (1)



cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido además por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

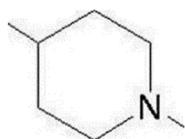
- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y
- (b) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) o

20 (2) un anillo 8-azabicyclo[3.2.1]octano o un anillo 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.

El anillo A es más preferiblemente



El anillo A es preferiblemente en particular



Los ejemplos preferibles del compuesto (I) incluyen los siguientes compuestos.

[Compuesto B-4]

Compuesto (I), en donde

R<sup>1</sup> es

(1) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

- 5 (a) un grupo ciano,  
 (b) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi),  
 (c) un grupo aril C<sub>6-14</sub>-oxi (por ejemplo, fenoxi),  
 (d) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (por ejemplo, ciclopropilo),  
 10 (e) un grupo pirazolilo,  
 (f) un grupo indazolilo y  
 (g) un grupo dihidropiridilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos oxo,

(2) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, terc-butoxi, preferiblemente, un grupo alcoxi C<sub>1-3</sub> (por ejemplo, metoxi)) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo),

15 (3) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido por sustituyentes seleccionados de:

(a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

- (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),  
 (ii) un grupo ciano,  
 20 (iii) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo),  
 (iv) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi),  
 (v) un grupo piridilo y  
 (vi) un grupo oxetanilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo),  
 25 (b) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),  
 (c) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) y  
 (d) un grupo tetrahidropirano, un grupo oxetanilo, un grupo tetrahidrofurilo y un grupo pirrolidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo),

30 (4) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (por ejemplo, ciclopropilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo),

(5) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) o

35 (6) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, azetidino, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,1-dioxidotiormorfolinilo, tetrahidropirano, 3-oxa-6-azabicyclo[3.1.1]heptilo, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octilo, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptilo) o un grupo 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de:

- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),  
 (b) un grupo ciano,  
 40 (c) un grupo hidroxilo,  
 (d) un grupo oxo,



(e) un grupo carbamoilo opcionalmente mono- o disustituido por grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo),

(f) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

(i) un grupo hidroxilo y

5 (ii) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi),

(g) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, isopropoxi) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(h) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo) y

10 (i) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o

R<sup>1</sup> está ligado al átomo en el anillo A para formar, junto con el anillo A, un anillo 2,8-diazaespiro[4.5]decano sustituido por oxo y está opcionalmente sustituido además por 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo);

R<sup>2</sup> es

(1) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

15 (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro) y

(b) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o

20 (2) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridilo) o un grupo heterocíclico aromático fusionado de 8 a 12 miembros (por ejemplo, indazolilo, benzotiazolilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de bromo),

(b) un grupo ciano,

(c) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y

25 (d) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (por ejemplo, ciclopropilo);

X<sup>1</sup> es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) cuando X<sup>1</sup> es un átomo de carbono o no existe cuando X<sup>1</sup> es un átomo de nitrógeno y

el anillo A es

30 (1)



cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido además por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) y

35 (c) un grupo oxo o

(2) un anillo 8-azabicyclo[3.2.1]octano, un anillo 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano o un anillo 3-azabicyclo[3.1.0]hexano.

[Compuesto B-5]

Compuesto (I), en donde

R<sup>1</sup> es

- (1) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:
- (a) un grupo ciano,
  - 5 (b) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi),
  - (c) un grupo aril C<sub>6-14</sub>-oxi (por ejemplo, fenoxi),
  - (d) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (por ejemplo, ciclopropilo),
  - (e) un grupo pirazolilo,
  - (f) un grupo indazolilo y
  - 10 (g) un grupo dihidropiridilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos oxo,
- (2) un grupo alcoxi C<sub>1-3</sub> (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo),
- (3) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido por sustituyentes seleccionados de:
- (a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:
  - 15 (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
  - (ii) un grupo ciano,
  - (iii) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo),
  - (iv) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi),
  - 20 (v) un grupo piridilo y
  - (vi) un grupo oxetanilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo),
  - (b) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
  - (c) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) y
  - 25 (d) un grupo tetrahidropirranilo, un grupo oxetanilo, un grupo tetrahidrofurilo y un grupo pirrolidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo),
- (4) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (por ejemplo, ciclopropilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo),
- (5) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) o
- 30 (6) un grupo heterocíclico no aromático, monocíclico, de 3 a 8 miembros (por ejemplo, azetidino, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, 1,1-dioxidotiormorfolinilo, tetrahidropirranilo, 3-oxa-6-azabicyclo[3.1.1]heptilo, 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octilo, 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptilo) o un grupo 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de:
- 35 (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
  - (b) un grupo ciano,
  - (c) un grupo hidroxilo,
  - (d) un grupo oxo,
  - (e) un grupo carbamoilo opcionalmente mono- o disustituido por grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo),
  - 40 (f) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

- (i) un grupo hidroxilo y
- (ii) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi),

(g) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, isopropoxi) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

5 (h) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo) y

(i) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o

R<sup>1</sup> está ligado al átomo en el anillo A para formar, junto con el anillo A, un anillo 2,8-diazaespiro[4.5]decano sustituido por oxo y está opcionalmente sustituido además por 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo);

10 R<sup>2</sup> es

(1) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro) y

(b) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o

15 (2) un grupo heterocíclico aromático, monocíclico, de 5 o 6 miembros (por ejemplo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridilo) o un grupo heterocíclico aromático, fusionado, de 8 a 12 miembros (por ejemplo, indazolilo, benzotiazolilo), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de bromo),

(b) un grupo ciano,

20 (c) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y

(d) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (por ejemplo, ciclopropilo);

X<sup>1</sup> es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

25 R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) cuando X<sup>1</sup> es un átomo de carbono o está ausente cuando X<sup>1</sup> es un átomo de nitrógeno y

el anillo A es

(1)



cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido además por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

30 (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) y

(c) un grupo oxo o

(2) un anillo 8-azabicyclo[3.2.1]octano, un anillo 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano o un anillo 3-azabicyclo[3.1.0]hexano.

[Compuesto B-6]

35 Compuesto (I), en donde

R<sup>1</sup> es

(1) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

(a) un grupo ciano,

- (b) un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi),
- (c) un grupo fenoxi,
- (d) un grupo ciclopropilo,
- (e) un grupo pirazolilo,
- 5 (f) un grupo indazolilo y
- (g) un grupo dihidropiridilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos oxo,
- (2) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, terc-butoxi, preferiblemente un grupo alcoxi C<sub>1-3</sub> (por ejemplo, metoxi)) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos fenilo,
- (3) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido por sustituyentes seleccionados de:
- 10 (a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:
  - (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
  - (ii) un grupo ciano,
  - (iii) un grupo ciclopropilo,
  - 15 (iv) un grupo ciclobutilo,
  - (v) un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi),
  - (vi) un grupo piridilo y
  - (vii) un grupo oxetanilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo),
- 20 (b) un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo y un grupo ciclopentilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (c) un grupo fenilo y
- (d) un grupo tetrahidropirranilo, un grupo oxetanilo, un grupo tetrahidrofurilo y un grupo pirrolidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo),
- 25 (4) un grupo ciclopropilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos fenilo,
- (5) un grupo fenilo o
- (6) un grupo azetidínico, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolínico, un grupo 1,1-dioxidotiormorfolínico, un grupo tetrahidropirranilo, un grupo 3-oxa-6-azabicyclo[3.1.1]heptilo, un grupo 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octilo, un grupo 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptilo, un grupo 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octilo, un grupo 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptilo o un grupo 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonilo, cada uno de los cuales está
- 30 opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de:
  - (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
  - (b) un grupo ciano,
  - (c) un grupo hidroxilo,
  - 35 (d) un grupo oxo,
  - (e) un grupo carbamoilo opcionalmente mono- o disustituido por grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo),
  - (f) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:
    - (i) un grupo hidroxilo y
    - 40 (ii) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi),
  - (g) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, isopropoxi) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de

halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(h) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo) y

(i) un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o

5 R<sup>1</sup> está ligado al átomo en el anillo A para formar, junto con el anillo A, un anillo 2,8-diazaespiro[4.5]decano sustituido por oxo y está opcionalmente sustituido además por 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo);

R<sup>2</sup> es

(1) un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro) y

10 (b) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o

(2) un grupo pirazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo piridilo, un grupo indazolilo o un grupo benzotiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de bromo),

15 (b) un grupo ciano,

(c) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y

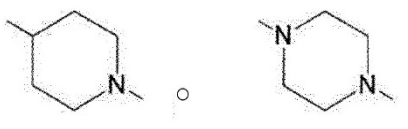
(d) un grupo ciclopropilo;

X<sup>1</sup> es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

20 R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) cuando X<sup>1</sup> es un átomo de carbono o está ausente cuando X<sup>1</sup> es un átomo de nitrógeno y

el anillo A es

(1)



25 ,[0001]cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido además por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) y

(c) un grupo oxo

(2) un anillo 8-azabicyclo[3.2.1]octano, un anillo 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano o un anillo 3-azabicyclo[3.1.0]hexano.

30 [Compuesto B-7]

Compuesto (I), en donde

R<sup>1</sup> es

(1) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

(a) un grupo ciano,

35 (b) un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi),

(c) un grupo fenoxi,

(d) un grupo ciclopropilo,

- (e) un grupo pirazolilo,
  - (f) un grupo indazolilo y
  - (g) un grupo dihidropiridilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos oxo,
- (2) un grupo alcoxi C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos fenilo (por ejemplo, metoxi),
- 5 (3) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido por sustituyentes seleccionados de:
- (a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:
    - (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
    - (ii) un grupo ciano,
  - 10 (iii) un grupo ciclopropilo,
  - (iv) un grupo ciclobutilo,
  - (v) un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi),
  - (vi) un grupo piridilo y
  - 15 (vii) un grupo oxetanilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo),
  - (b) un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo y un grupo ciclopentilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
  - (c) un grupo fenilo y
  - 20 (d) un grupo tetrahidropirranilo, un grupo oxetanilo, un grupo tetrahydrofurilo y un grupo pirrolidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo),
- (4) un grupo ciclopropilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos fenilo,
- (5) un grupo fenilo o
- 25 (6) un grupo azetidínico, un grupo pirrolidinilo, un grupo piperidilo, un grupo piperazinilo, un grupo morfolínico, un grupo 1,1-dioxidotiormorfolínico, un grupo tetrahidropirranilo, un grupo 3-oxa-6-azabicyclo[3.1.1]heptilo, un grupo 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octilo, un grupo 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptilo, un grupo 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octilo, un grupo 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.1]heptilo o un grupo 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de:
- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
  - (b) un grupo ciano,
  - 30 (c) un grupo hidroxilo,
  - (d) un grupo oxo,
  - (e) un grupo carbamoilo opcionalmente mono- o disustituido por grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo),
  - (f) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:
    - 35 (i) un grupo hidroxilo y
    - (ii) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi),
    - (g) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, isopropoxi) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
    - (h) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo) y
    - 40 (i) un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o

R<sup>1</sup> está ligado al átomo en el anillo A para formar, junto con el anillo A, un anillo 2,8-diazaespiro[4.5]decano

sustituido por oxo y está opcionalmente sustituido además por 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo);

R<sup>2</sup> es

(1) un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro) y

5 (b) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o

(2) un grupo pirazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo piridilo, un grupo indazolilo o un grupo benzotiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

10 (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de bromo),

(b) un grupo ciano,

(c) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y

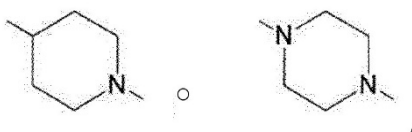
(d) un grupo ciclopropilo;

15 X<sup>1</sup> es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) cuando X<sup>1</sup> es un átomo de carbono o está ausente cuando X<sup>1</sup> es un átomo de nitrógeno y

el anillo A es

(1)



20

cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido además por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) y

(c) un grupo oxo o

25 (2) un anillo 8-azabicyclo[3.2.1]octano, un anillo 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano o un anillo 3-azabicyclo[3.1.0]hexano.

[Compuesto C-1]

Compuesto (I), en donde

R<sup>1</sup> es

(1) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido por sustituyentes seleccionados de:

30 (a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y

(ii) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y

35 (b) un grupo tetrahidropiranilo y un grupo tetrahydrofurilo o

(2) un grupo heterocíclico no aromático, monocíclico, de 3 a 8 miembros (por ejemplo, azetidino, pirrolidino) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de:

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

- (b) un grupo ciano,
- (c) un grupo carbamoilo,
- (d) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) y
- (e) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi);

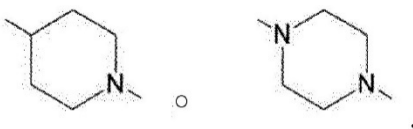
5 R<sup>2</sup> es

- (1) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o
- (2) un grupo heterocíclico aromático, monocíclico, de 5 o 6 miembros (por ejemplo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo (preferiblemente pirazolilo, tiazolilo)) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

- 10
- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de bromo),
  - (b) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) y
  - (c) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (por ejemplo, ciclopropilo);

X<sup>1</sup> es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

- 15 R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno y  
el anillo A es



[Compuesto C-2]

20 Compuesto (I), en donde

R<sup>1</sup> es

- (1) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido por sustituyentes seleccionados de:
  - (a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

- 25
- (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y
  - (ii) un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
  - (b) un grupo tetrahidropirranilo y
  - (c) un grupo tetrahydrofurilo o

30 (2) un grupo azetidínilo o un grupo pirrolidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de:

- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (b) un grupo ciano,
- (c) un grupo carbamoilo,
- (d) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) y

- 35 (e) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi);

R<sup>2</sup> es

- (1) un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o



(2) un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo o un grupo tiadiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de bromo),

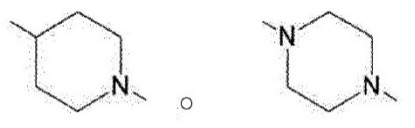
(b) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) y

5 (c) un grupo ciclopropilo;

X<sup>1</sup> es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno y

el anillo A es



10 [Compuesto D-1]

Compuesto (I), en donde

R<sup>1</sup> es

(1) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido por sustituyentes seleccionados de:

15 (a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y

(ii) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y

20 (b) un grupo tetrahidropiranylo y un grupo tetrahidrofurilo o

(2) un grupo heterocíclico no aromático, monocíclico, de 3 a 8 miembros (por ejemplo, azetidino, pirrolidino) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de:

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y

(b) un grupo ciano;

25 R<sup>2</sup> es

(1) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o

(2) un grupo heterocíclico aromático, monocíclico, de 5 o 6 miembros (por ejemplo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo (preferiblemente, pirazolilo, tiazolilo)) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

30 (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de bromo),

(b) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) y

(c) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (por ejemplo, ciclopropilo);

X<sup>1</sup> es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

35 R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno y

el anillo A es



[Compuesto D-2]

Compuesto (I), en donde

5 R<sup>1</sup> es

(1) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido por sustituyentes seleccionados de:

(a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y

10 (ii) un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo tetrahidropiraniilo y

(c) un grupo tetrahidrofurilo o

(2) un grupo azetidiniilo o un grupo pirrolidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de:

15 (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y

(b) un grupo ciano;

R<sup>2</sup> es

(1) un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o

20 (2) un grupo pirazolilo o un grupo tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de bromo),

(b) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) y

(c) un grupo ciclopropilo;

X<sup>1</sup> es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

25 R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno y

el anillo A es



[Compuesto E-1]

Compuesto (I), en donde

30 R<sup>1</sup> es

(1) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido por sustituyentes seleccionados de:

(a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y

(ii) un grupo arilo  $C_{6-14}$  (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y

(b) un grupo tetrahidropiraniilo y un grupo tetrahidrofurilo o

5 (2) un grupo heterocíclico no aromático, monocíclico, de 3 a 8 miembros (por ejemplo, azetidiniilo, pirrolidiniilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

$R^2$  es

(1) un grupo arilo  $C_{6-14}$  (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o

10 (2) un grupo heterocíclico aromático, monocíclico, de 5 o 6 miembros (por ejemplo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo (preferiblemente pirazolilo, tiazolilo)) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de bromo),

(b) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, metilo) y

(c) un grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$  (por ejemplo, ciclopropilo);

$X^1$  es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

15  $R^3$  es un átomo de hidrógeno y

el anillo A es



[Compuesto E-2]

Compuesto (I), en donde

20  $R^1$  es

(1) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido por sustituyentes seleccionados de:

(a) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y

25 (ii) un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo tetrahidropiraniilo y

(c) un grupo tetrahidrofurilo o

(2) un grupo azetidiniilo o un grupo pirrolidiniilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

30  $R^2$  es

(1) un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o

(2) un grupo pirazolilo o un grupo tiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de bromo),

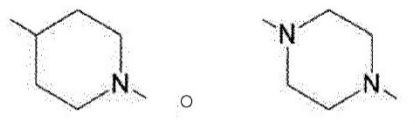
35 (b) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, metilo) y

(c) un grupo ciclopropilo;

X<sup>1</sup> es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno y

el anillo A es



5 [Compuesto F-1]

Compuesto (I), en donde

R<sup>1</sup> es un grupo heterocíclico no aromático, monocíclico, de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidinilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de:

- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- 10 (b) un grupo ciano,
- (c) un grupo carbamoilo,
- (d) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) y
- (e) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi);

15 R<sup>2</sup> es un grupo heterocíclico aromático, monocíclico, de 5 o 6 miembros (por ejemplo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridilo (preferiblemente pirazolilo, tiadiazolilo, más preferiblemente pirazolilo)) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro) y
- (b) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo);

X<sup>1</sup> es un átomo de carbono;

20 R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno y

el anillo A es



[Compuesto F-2]

Compuesto (I), en donde

25 R<sup>1</sup> es un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de:

- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (b) un grupo ciano,
- (c) un grupo carbamoilo,
- (d) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) y
- 30 (e) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi);

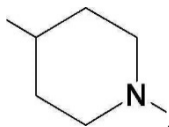
R<sup>2</sup> es un grupo pirazolilo o un grupo tiadiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro) y
- (b) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo);

X<sup>1</sup> es un átomo de carbono;

R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno y

el anillo A es



5 [Compuesto G-1]

Compuesto (I), en donde

R<sup>1</sup> es un grupo heterocíclico no aromático, monocíclico, de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidinilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de:

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y

10 (b) un grupo ciano;

R<sup>2</sup> es un grupo heterocíclico aromático, monocíclico, de 5 o 6 miembros (por ejemplo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridilo (preferiblemente pirazolilo, tiadiazolilo, más preferiblemente pirazolilo)) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

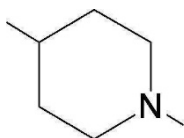
(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro) y

15 (b) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo);

X<sup>1</sup> es un átomo de carbono;

R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno y

el anillo A es



20 [Compuesto G-2]

Compuesto (I), en donde

R<sup>1</sup> es un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de:

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y

(b) un grupo ciano;

25 R<sup>2</sup> es un grupo pirazolilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

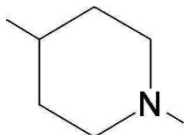
(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro) y

(b) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo);

X<sup>1</sup> es un átomo de carbono;

R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno y

30 el anillo A es



[Compuesto H-1]

Compuesto (I), en donde

R<sup>1</sup> es

- (1) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:
- 5 (a) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (por ejemplo, ciclopropilo) y  
(b) un grupo indazolilo,
- (2) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (preferiblemente un grupo alcoxi C<sub>1-3</sub> (por ejemplo, metoxi)) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo),
- (3) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido por sustituyentes seleccionados de:
- 10 (a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:  
(i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),  
(ii) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- 15 (iii) un grupo piridilo y  
(iv) un grupo oxetanilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo),  
(b) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo),  
(c) un grupo tetrahidropirano y un grupo tetrahidrofurilo y  
(d) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo),
- 20 (4) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (por ejemplo, ciclopropilo) o
- (5) un grupo heterocíclico no aromático, monocíclico, de 3 a 8 miembros (por ejemplo, azetidino, pirrolidino, 1,1-dioxidotiormofolinilo, 3-oxa-6-azabicyclo[3.1.1]heptilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de:
- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- 25 (b) un grupo ciano,  
(c) un grupo carbamoilo,  
(d) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, isopropilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi),  
(e) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi) y
- 30 (f) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o

R<sup>1</sup> está ligado al átomo en el anillo A para formar, junto con el anillo A, un anillo 2,8-diazaespiro[4.5]decano sustituido por oxo y está opcionalmente sustituido además por 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo);

R<sup>2</sup> es

- 35 (1) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:  
(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y  
(b) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) o
- (2) un grupo heterocíclico aromático, monocíclico, de 5 o 6 miembros (por ejemplo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridilo) o un grupo heterocíclico aromático fusionado de 8 a 12 miembros (por ejemplo, benzotiazolilo),
- 40 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:  
(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de bromo),

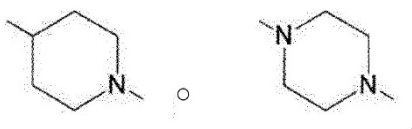
- (b) un grupo ciano,
- (c) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y
- (d) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> (por ejemplo, ciclopropilo);

5 X<sup>1</sup> es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) cuando X<sup>1</sup> es un átomo de carbono o está ausente cuando X<sup>1</sup> es un átomo de nitrógeno y

el anillo A es

(1)



10

cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido además por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y
- (b) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) o

(2) un anillo 8-azabicyclo[3.2.1]octano o un anillo 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.

15 [Compuesto H-2]

Compuesto (I), en donde

R<sup>1</sup> es

(1) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

- (a) un grupo ciclopropilo y

20

- (b) un grupo indazolilo,

(2) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos fenilo (preferiblemente grupo alcoxi C<sub>1-3</sub> (por ejemplo, metoxi)),

(3) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido por sustituyentes seleccionados de:

25

(a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

- (i) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (ii) un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (iii) un grupo piridilo y
- (iv) un grupo oxetaniilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo),

30

- (b) un grupo ciclopropilo,
- (c) un grupo ciclopentilo,
- (d) un grupo tetrahidropiraniilo,
- (e) un grupo tetrahidrofurilo y
- (f) un grupo fenilo,

35

(4) un grupo ciclopropilo o

(5) un grupo azetidiniilo, un grupo pirrolidiniilo, un grupo 1,1-dioxidotiormofoliniilo o un grupo 3-oxa-6-

azabicyclo[3.1.1]heptilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de:

- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (b) un grupo ciano,
- 5 (c) un grupo carbamilo,
- (d) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, isopropilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi),
- (e) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi) y
- (f) un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o

10 R<sup>1</sup> está ligado al átomo en el anillo A para formar, junto con el anillo A, un anillo 2,8-diazaespiro[4.5]decano sustituido por oxo y está opcionalmente sustituido además por 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo);

R<sup>2</sup> es

(1) un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y
  - 15 (b) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) o
- (2) un grupo pirazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo piridilo o un grupo benzotiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

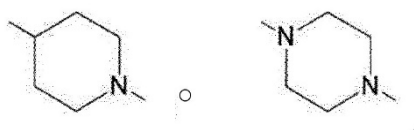
- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de bromo),
- (b) un grupo ciano,
- 20 (c) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y
- (d) un grupo ciclopropilo;

X<sup>1</sup> es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

25 R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) cuando X<sup>1</sup> es un átomo de carbono o está ausente cuando X<sup>1</sup> es un átomo de nitrógeno y

el anillo A es

(1)



cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido además por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

- 30 (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y
  - (b) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) o
- (2) un anillo 8-azabicyclo[3.2.1]octano o un anillo 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano.

[Compuesto I-1]

Compuesto (I), en donde

35 R<sup>1</sup> es un grupo heterocíclico no aromático, monocíclico, de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidinilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 (preferiblemente de 1 a 3) sustituyentes seleccionados de:

- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),



(b) un grupo ciano,

(c) un grupo carbamoilo y

(d) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi);

5 R<sup>2</sup> es un grupo heterocíclico aromático, monocíclico, de 5 o 6 miembros (por ejemplo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridilo (preferiblemente pirazolilo, tiadiazolilo, más preferiblemente pirazolilo)) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro) y

(b) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo);

10 X<sup>1</sup> es un átomo de carbono;

R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno y

el anillo A es



[Compuesto I-2]

15 Compuesto (I), en donde

R<sup>1</sup> es un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(b) un grupo ciano,

(c) un grupo carbamoilo y

20 (d) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi);

R<sup>2</sup> es un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo tiadiazolilo o un grupo piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

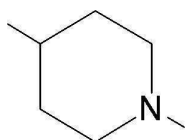
(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro) y

25 (b) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo);

X<sup>1</sup> es un átomo de carbono;

R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno y

el anillo A es



30 [Compuesto J-1]

Compuesto (I), en donde

R<sup>1</sup> es un grupo heterocíclico no aromático, monocíclico, de 3 a 8 miembros (por ejemplo, pirrolidinilo) opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de:

(a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

35 (b) un grupo ciano,

- (c) un grupo carbamoilo,
- (d) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi) y
- (e) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi);

5 R<sup>2</sup> es

- (1) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:
  - (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro) y
  - (b) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o

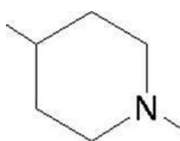
10 (2) un grupo heterocíclico aromático, monocíclico, de 5 o 6 miembros (por ejemplo, pirazolilo, tiadiazolilo, piridilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro) y
- (b) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo);

X<sup>1</sup> es un átomo de carbono;

15 R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno y

el anillo A es



[Compuesto J-2]

Compuesto (I), en donde

20 R<sup>1</sup> es un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de:

- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (b) un grupo ciano,
- (c) un grupo carbamoilo,
- (d) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi) y
- (e) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi);

25

R<sup>2</sup> es

(1) un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro) y

30 (b) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o

(2) un grupo pirazolilo, un grupo tiadiazolilo o un grupo piridilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

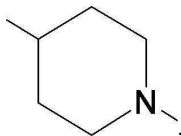
- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro) y

35 (b) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo);

X<sup>1</sup> es un átomo de carbono;

R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno y

el anillo A es



[Compuesto K-1]

Compuesto (I) que se selecciona de:

- 5 (2R)-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo,  
 (2R)-1-((1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo,  
 (2R)-4,4-difluoro-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo,  
 (3-fluoroazetidín-1-il)(1-(4-(4-fluorofenil)pirimidín-5-il)piperidin-4-il)metanona,  
 (1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)(3-fluoroazetidín-1-il)metanona,  
 10 (1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)((3S)-3-fluoropirrolidin-1-il)metanona,  
 (1-(4-(4-fluorofenil)pirimidín-5-il)piperidin-4-il)((3S)-3-fluoropirrolidin-1-il)metanona,  
 N-bencil-N-(2-fluoroetil)-4-(4-fenilpirimidín-5-il)piperazin-1-carboxamida,  
 N-(4-fluorobencil)-N-(2-fluoroetil)-4-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperazin-1-carboxamida,  
 ((3S)-3-fluoropirrolidin-1-il)(1-(4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanona,  
 15 (3-fluoroazetidín-1-il)(1-(4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanona,  
 (1-(4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)(3-fluoroazetidín-1-il)metanona y  
 (1-(4-(4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)(3-fluoroazetidín-1-il)metanona.

[Compuesto K-2]

(2R)-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo

20 [Compuesto K-3]

(2R)-1-((1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo

[Compuesto K-4]

(2R)-4,4-difluoro-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo

- 25 Cuando el compuesto (I) está en forma de sal, los ejemplos de esta incluyen sales de metal, una sal de amonio, sales obtenidas con bases orgánicas, sales obtenidas con ácidos inorgánicos, sales obtenidas con ácido orgánico y sales obtenidas con aminoácidos básicos o ácidos. Los ejemplos preferibles de la sal de metal incluyen sales de metales alcalinos tales como sal de sodio y sal de potasio; sales de metales alcalino-térreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y sal de bario y una sal de aluminio. Los ejemplos preferibles de la sal obtenida con una base orgánica incluyen sales obtenidas con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dicitlohexilamina y N,N'-dibenciletilendiamina. Los ejemplos preferibles de la sal obtenida con ácido inorgánico incluyen sales obtenidas con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Los ejemplos preferibles de la sal obtenida con ácido orgánico incluyen sales obtenidas con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. Los ejemplos preferibles de la sal obtenida con aminoácido básico incluyen sales obtenidas con arginina, lisina y ornitina. Los ejemplos preferibles de la sal obtenida con aminoácido ácido incluyen sales obtenidas con ácido aspártico y ácido glutámico.

- Entre estas, es preferible una sal farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, cuando un compuesto tiene un grupo funcional ácido, sus ejemplos incluyen sales inorgánicas tales como sales de metales alcalinos (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio, etc.), sales de metales alcalino-térreos (por ejemplo, sal de calcio, sal de magnesio, etc.), sal de amonio, etc., y cuando un compuesto tiene un grupo funcional básico, sus ejemplos incluyen sales obtenidas con ácido inorgánico tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y sales

40

obtenidas con ácido orgánico tales como ácido acético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico.

[Método de producción]

5 El compuesto de la presente invención y los compuestos de partida pueden producirse mediante un método de por sí conocido, por ejemplo, mediante el método que se muestra en el siguiente esquema. En lo que sigue, la expresión «temperatura ambiente» significa generalmente de 0°C a 40°C y, a menos que se especifique otra cosa, cada símbolo en las fórmulas químicas descritas en los esquemas es como se define en lo que precede. En las fórmulas cada compuesto incluye sales y los ejemplos de tales sales incluyen los similares a las sales del compuesto de la presente  
10 invención. El compuesto obtenido en cada etapa puede utilizarse directamente como la mezcla de reacción o como un producto en bruto para la siguiente reacción. También se puede aislar a partir de una mezcla de reacción mediante un método convencional y se puede purificar fácilmente mediante un medio de separación como recristalización, destilación y cromatografía. Cuando el compuesto en la fórmula está disponible en el comercio, también es posible utilizar directamente un producto disponible en el comercio. Cuando cada anillo en la fórmula (I) tenga un sustituyente, el precursor correspondiente también tendrá un sustituyente similar.

20 Cuando el compuesto de partida tenga un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo o un grupo heterocíclico, estos grupos pueden estar protegidos por un grupo protector generalmente usado en la química de los péptidos. Mediante la eliminación del grupo protector según sea necesario después de la reacción, puede obtenerse el compuesto objetivo. La protección y la desprotección pueden realizarse de acuerdo con un método de por sí conocido, por ejemplo, el método descrito en «*Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed.», John Wiley and Sons, Inc. (1999) (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts). Los ejemplos preferibles del grupo protector incluyen un grupo terc-butilcarbamato, un grupo bencilcarbamato, un grupo bencilo, un grupo metilo, un grupo etilo y un grupo terc-butilo.

25 Los ejemplos del «grupo saliente» para LG<sup>1</sup> a LG<sup>3</sup> incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, etc.), alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, etc.) y alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, etc.). Además, hay un sustituyente capaz de convertirse en un grupo saliente comprendido en LG<sup>1</sup>-LG<sup>3</sup> y este sustituyente puede convertirse en un grupo saliente de acuerdo con una reacción de por sí conocida en una etapa deseada. Por ejemplo, cuando LG<sup>1</sup>-LG<sup>3</sup> es un grupo metilsulfonilo, se convierte en un grupo metanosulfonilo por reacción de oxidación.

30 La siguiente etapa puede llevarse a cabo sin disolvente o disolviendo o suspendiendo el compuesto de material de partida en un disolvente adecuado antes de la reacción. En este caso, el disolvente puede usarse solo o es posible mezclar dos o más clases de estos disolventes en una relación apropiada y utilizarse. Los ejemplos específicos del disolvente utilizado para el método de producción del compuesto de la presente invención incluyen los siguientes:

35 alcoholes: metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, alcohol terc-butílico, alcohol terc-amílico, 2-metoxietanol, etc.

éteres: éter dietílico, éter diisopropílico, éter difenílico, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, etc.

hidrocarburos aromáticos: benceno, clorobenceno, tolueno, xileno, etc.

hidrocarburos saturados: ciclohexano, hexano, etc.

40 amidas: N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida de ácido hexametilfosfórico, N-metilpirrolidona, etc.

hidrocarburos halogenados: diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, etc.

nitrilos: acetonitrilo, propionitrilo, etc.

sulfóxidos: dimetilsulfóxido, etc.

bases orgánicas: trietilamina, piridina, lutidina, etc.

45 anhídridos de ácido: anhídrido acético, etc.

ácidos orgánicos: ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, etc.

ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.

ésteres: acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de butilo, etc.

50 cetonas: acetona, metil etil cetona, etc.

agua

Los ejemplos específicos del agente eliminador de base o ácido utilizado para el método de producción del compuesto de la presente invención incluyen los siguientes:

bases inorgánicas: hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, etc.

- 5 sales básicas: carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de calcio, hidrogenocarbonato de sodio, etc.

bases orgánicas: trietilamina, diisopropilamina, tributilamina, ciclohexildimetilamina, piridina, lutidina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-5-noneno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, imidazol, etc.

- 10 alcóxidos de metal: metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, etc.

hidruros de metales alcalinos: hidruro de sodio, hidruro de potasio, etc.

amidas de metal: amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, etc.

reactivos de litio orgánicos: metillitio, n-butillitio, sec-butillitio, terc-butillitio, etc.

- 15 Los ejemplos específicos del ácido o catalizador ácido utilizado para el método de producción del compuesto de la presente invención incluyen los siguientes.

ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, etc.

ácidos orgánicos: ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido 10-alcanforsulfónico, etc.

- 20 ácido de Lewis: complejo trifluoruro de boro-éter, yoduro de cinc, cloruro de aluminio anhidro, cloruro de cinc anhidro, cloruro de hierro anhidro, etc.

El compuesto (I) puede producirse de acuerdo con el método de producción A.

- 25 A menos que se especifique otra cosa, cada símbolo en las fórmulas generales en los esquemas es como se define en lo que precede. Cada R<sup>a</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. Cuando cada R<sup>a</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, dos R<sup>a</sup> en combinación forman opcionalmente un anillo tal como 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. R<sup>4</sup> es un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido o un átomo de hidrógeno. X<sup>2</sup> es un átomo de carbono opcionalmente sustituido o un átomo de nitrógeno.

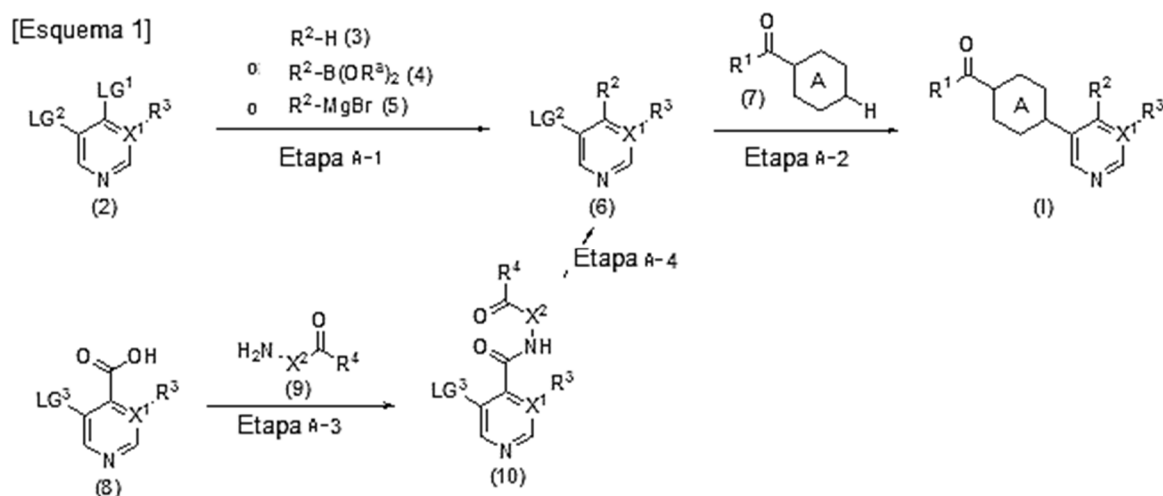
X<sup>3</sup> es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre.

- 30 Los ejemplos del grupo «alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido» para R<sup>a</sup> incluyen aquellos similares al «grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido» para R<sup>1</sup>.

Los ejemplos del «grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido» y del «grupo heterocíclico opcionalmente sustituido» para R<sup>4</sup> incluyen aquellos similares al «grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido» y «grupo heterocíclico opcionalmente sustituido» para R<sup>A</sup>, R<sup>A'</sup> o R<sup>B'</sup>.

- 35 Los ejemplos del sustituyente del «átomo de carbono opcionalmente sustituido» para X<sup>2</sup> incluyen aquellos similares al sustituyente del «grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido» para R<sup>2</sup>.

[Método de producción A]



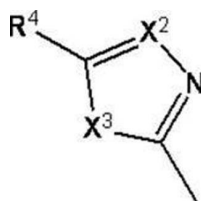
(Etapa A-1)

- El compuesto (6) se puede producir haciendo reaccionar el compuesto (2) con el compuesto (3) o el compuesto (2) con el compuesto (4) o el compuesto (2) con el compuesto (5). La reacción se lleva a cabo usando el compuesto (2) y el compuesto (3) o el compuesto (2) y el compuesto (4) o el compuesto (2) y el compuesto (5) en presencia de un catalizador ácido, una base o un catalizador metálico. Los ejemplos del catalizador ácido incluyen ácidos orgánicos. El catalizador ácido se usa en una cantidad de aproximadamente 0,05 a 2 moles por 1 mol de compuesto (2). Los ejemplos de la base incluyen sales básicas, bases orgánicas, hidruros de metal alcalino y reactivos de litio orgánico. La base se usa en una cantidad de aproximadamente 1 a 20 moles por 1 mol de compuesto (2). Los ejemplos del catalizador metálico incluyen compuestos de paladio [por ejemplo: acetato de paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), diclorobis(trietilfosfina)paladio (II), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), un complejo de acetato de paladio (II) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] y compuestos de cobre [por ejemplo: yoduro de cobre (I) y bromuro de cobre (I)]. El catalizador metálico se usa en una cantidad de aproximadamente 0.000001 a 10 moles por 1 mol de compuesto (2). El catalizador metálico se puede usar junto con un ligando de fosfina [por ejemplo: trifenilfosfina, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, tri-terc-butilfosfina y tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfina] o un ligando de amina [por ejemplo: 8-metilquinolin-1-ol, 1,10-fenantrolina, 1,2-diaminociclohexano, N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina]. El ligando de fosfina o ligando de amina se usa en una cantidad de aproximadamente 0.01 a 5 moles por 1 mol de compuesto (2). Se usa el compuesto (3), el compuesto (4) o el compuesto (5) en una cantidad de aproximadamente 0.8 a 10 moles por 1 mol de compuesto (2). Cuando la reacción se lleva a cabo usando un catalizador metálico, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base. Los ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas y sales básicas. La base se usa en una cantidad de aproximadamente 1 a 20 moles por 1 mol de compuesto (2). Cuando la reacción se lleva a cabo usando un catalizador metálico inestable al oxígeno, por ejemplo, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en un gas inerte tal como gas argón y gas nitrógeno. Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente inerte a la reacción. El disolvente no está limitado en particular siempre que transcurra la reacción. Sus ejemplos preferibles incluyen alcoholes, éteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados, amidas, hidrocarburos halogenados, nitrilos, ésteres, sulfóxidos, agua y sus disolventes mixtos. Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo de reactivo y el disolvente que se tengan que usar, es, en general, de 1 min a 200 h. La temperatura de reacción es, preferiblemente, de 0°C a 200°C. Además, se pueden irradiar microondas para promover la reacción. El compuesto (2), el compuesto (3), el compuesto (4) y el compuesto (5) pueden ser un producto comercialmente disponible o también se pueden producir de acuerdo con un método conocido de por sí o un método análogo al mismo.

(Etapa A-2)

- El compuesto (I) se puede producir haciendo reaccionar compuesto (6) con compuesto (7). La reacción se lleva a cabo del mismo modo que en el método en la Etapa A-1. El compuesto (7) puede ser un producto comercialmente disponible o también se puede producir de acuerdo con un método conocido de por sí o un método análogo al mismo.

El compuesto (6), en donde R<sup>2</sup> es



también se puede producir a partir del compuesto (8) de acuerdo con una etapa de reacción de secuencia de la etapa A-3 a la etapa A-4.

(Etapa A-3)

- 5 El compuesto (10) se puede producir sometiendo el compuesto (8) a condensación con el compuesto (9). La reacción de condensación se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto (8) o uno de sus derivados reactivos con el compuesto (9). Los ejemplos del derivado reactivo incluyen haluros de ácidos tales como cloruros de ácido y bromuros de ácido; amidas de ácidos con pirazol, imidazol y benzotriazol; anhídrido mixto con ácido acético, ácido propiónico y ácido butírico; azidas de ácidos; ésteres activados tales como éster de ácido dietoxifosfórico, éster de ácido difenoxifosfórico, éster p-nitrofenílico, éster 2,4-dinitrofenílico, éster cianometílico, éster pentaclorofenílico, un éster con N-hidroxisuccinimida, un éster con N-hidroxifalimida, un éster con 1-hidroxibenzotriazol, un éster con 6-cloro-1-hidroxibenzotriazol y un éster con 1-hidroxi-1H-2-piridona y tioésteres activados tales como éster de 2-piridiltio y éster de 2-benzotiazoliltio. De modo alternativo, en vez de usar el derivado reactivo, el compuesto (8) se puede hacer reaccionar directamente con el compuesto (9) en presencia de un agente de condensación apropiado. Los ejemplos del agente de condensación incluyen carbodiimidas N,N'-di-sustituidas tales como N,N'-diciclohexilcarbodiimida y hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC) y azolidas tales como N,N'-carbonildiimidazol; agentes deshidratantes tales como N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina, oxicloruro de fósforo y alcoxiacetileno; sales de 2-halogenopiridinio tales como yoduro de 2-clorometilpiridinio y yoduro de 2-fluoro-1-metilpiridinio; cianuros de fosforilo tales como cianuro de dietilfosforilo; hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) y tetrafluoroborato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TATU). Se considera que la reacción transcurre por medio de un derivado reactivo del compuesto (8) usando un agente de condensación. El compuesto (9) se usa, en general, en una cantidad de aproximadamente 0.8 a 5 moles por 1 mol de compuesto (8) o uno de sus derivados reactivos. Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente inerte a la reacción. El disolvente no está limitado en particular siempre que transcurra la reacción. Sus ejemplos preferibles incluyen éteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados, amidas, hidrocarburos halogenados, nitrilos, sulfóxidos, bases orgánicas aromáticas y su disolvente mixto. Además, cuando se genera una sustancia ácida debido a la reacción, se puede llevar a cabo la reacción en presencia de un eliminador de ácido para retirar la sustancia ácida del sistema de reacción. Los ejemplos del eliminador de ácido incluyen sales básicas y bases orgánicas. Además, por ejemplo, también se pueden usar sales básicas y bases orgánicas para promover la reacción. Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo de reactivo y el disolvente que se tengan que usar, es, en general, de 1 min a 72 h. La temperatura de reacción es, preferiblemente, de 0°C a 100°C. El compuesto (8) y el compuesto (9) pueden ser un producto comercialmente disponible o también se pueden producir de acuerdo con un método conocido de por sí o un método análogo al mismo.

(Etapa A-4)

- 35 El compuesto (6) se puede producir tratando el compuesto (10) con un ácido o un agente deshidratante. Los ejemplos del ácido incluyen ácidos orgánicos y ácidos inorgánicos. El ácido se usa en una cantidad de aproximadamente 1 a 50 moles por 1 mol de compuesto (10). Los ejemplos del agente deshidratante incluyen oxicloruro de fósforo y N-(trietilamoniosulfonil)carbamato de metilo (reactivo de Burgess). El agente deshidratante se usa en una cantidad de aproximadamente 1 a 10 moles por 1 mol de compuesto (10). Cuando se desea, la reacción también se puede llevar a cabo en presencia de un agente sulfurante. Los ejemplos del agente sulfurante incluyen 2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano- (reactivo de Lawesson). El agente sulfurante se usa en una cantidad de aproximadamente 1 a 10 moles por 1 mol de compuesto (10). Esta reacción se lleva a cabo ventajosamente en un disolvente inerte a la reacción. El disolvente no está limitado en particular siempre que transcurra la reacción. Sus ejemplos preferibles incluyen éteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados, amidas, hidrocarburos halogenados, nitrilos, sulfóxidos, bases orgánicas aromáticas y su disolvente mixto. Además, cuando se genera una sustancia ácida debido a la reacción, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un eliminador de ácido para retirar la sustancia ácida del sistema de reacción. Los ejemplos del eliminador de ácido incluyen sales básicas y bases orgánicas. Además, por ejemplo, también se pueden usar sales básicas y bases orgánicas para promover la reacción. Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo de reactivo y el disolvente que se tengan que usar, es, en general, de 1 min a 72 h. La temperatura de reacción es, preferiblemente, de 0°C a 150°C.

En el compuesto (I), por ejemplo, el compuesto (Ic) se puede producir también a partir del compuesto (Ia) de acuerdo con el método de producción B explicado más abajo. Además, en el compuesto (I), por ejemplo, el compuesto (Ie) también se puede producir a partir del compuesto (Id) de acuerdo con el método de producción B explicado más abajo.

R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido.

$R^6$  y  $R^7$  son cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-10}$ , un grupo alqueno  $C_{2-10}$ , un grupo cicloalquilo  $C_{3-10}$ , un grupo cicloalqueno  $C_{3-10}$ , un grupo arilo  $C_{6-14}$ , un grupo aralquilo  $C_{7-14}$ , un grupo arilalqueno  $C_{8-13}$  o un grupo heterocíclico (por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático, un grupo heterocíclico no aromático), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido o grupo acilo o  $R^6$  y  $R^7$  en combinación forman opcionalmente un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido.

$A^1$  es un anillo de piperidina opcionalmente sustituido además y opcionalmente en puente y  $A^2$  es un anillo de piperazina opcionalmente sustituido además y opcionalmente en puente.

El anillo  $A^1$  y el anillo  $A^2$  opcionalmente tienen de 1 a 5 (preferiblemente de 1 a 3) sustituyentes en posiciones sustituibles. Los ejemplos del sustituyente incluyen sustituyentes seleccionados del grupo B sustituyente antes mencionado. Cuando el número de los sustituyentes es plural, los respectivos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Los ejemplos del «anillo de piperidina en puente y anillo de piperazina en puente» incluyen 8-azabicyclo[3.2.1]octano, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano y 3-azabicyclo[3.1.0]hexano.

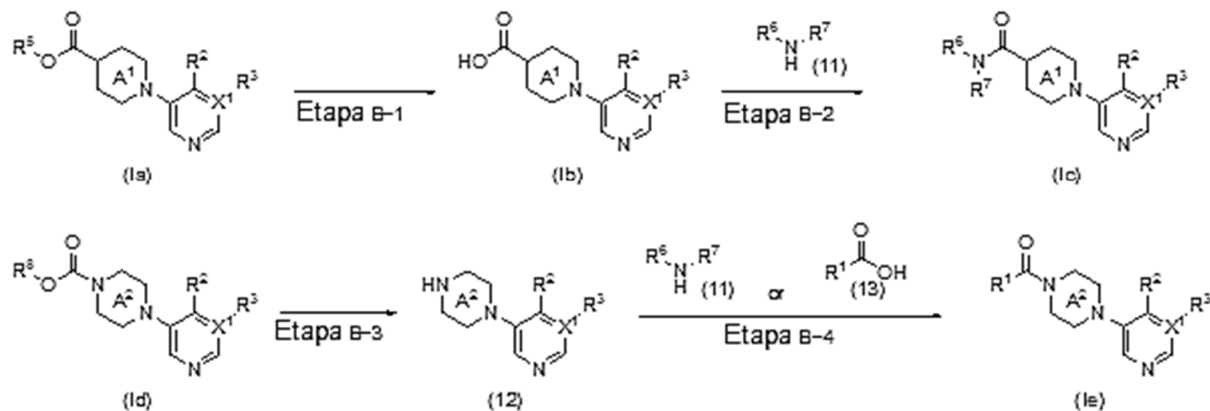
Los ejemplos del «grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido» para  $R^5$  o  $R^8$  incluyen aquellos similares al «grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido» para  $R^A$ ,  $R^{A'}$  o  $R^{B'}$ .

Los ejemplos del «grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido» y «grupo heterocíclico opcionalmente sustituido» para  $R^6$  o  $R^7$  incluyen aquellos similares al «grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido» y «grupo heterocíclico opcionalmente sustituido» para  $R^A$ ,  $R^{A'}$  o  $R^{B'}$ .

Los ejemplos del «grupo heterocíclico opcionalmente sustituido» formado por  $R^6$  y  $R^7$  en combinación incluyen aquellos similares al «grupo heterocíclico opcionalmente sustituido» para  $R^A$ ,  $R^{A'}$  o  $R^{B'}$ .

[Método de producción B]

(Esquema 2)



(Etapa B-1)

Se puede producir compuesto (1b) sometiendo el compuesto (1a) a hidrólisis. La reacción de hidrólisis puede llevarse a cabo usando una base inorgánica o un ácido inorgánico, en unas condiciones de reacción utilizadas generalmente para una reacción de hidrólisis. Se puede llevar a cabo de acuerdo con un método conocido de por sí, por ejemplo, el método descrito en «*Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed.», Wiley-Interscience (1999) (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts).

(Etapa B-2)

Se puede producir compuesto (1c) sometiendo el compuesto (1b) a condensación junto con el compuesto (11). La reacción se lleva a cabo de la misma manera que en el método en la etapa A-3. El compuesto (11) puede ser un producto comercialmente disponible o también puede producirse de acuerdo con un método conocido de por sí o mediante un método análogo al mismo.

(Etapa B-3)

Se puede producir compuesto (12) retirando el grupo carbamato del compuesto (1d). La retirada del grupo carbamato puede llevarse a cabo de acuerdo con un método conocido de por sí, por ejemplo, el método descrito en «*Protective*



Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed.», Wiley-Interscience (1999) (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts).

(Etapa B-4)

Se puede producir compuesto (Ie) sometiendo compuesto (12) a condensación junto con compuesto (11) ( $R^1 = N(R^6)(R^7)$ ) o compuesto (13).

- 5 Cuando se condensa compuesto (12) con compuesto (13), la reacción se lleva a cabo de la misma manera que en el método en la etapa A-3.

10 Cuando se condensa compuesto (12) con compuesto (11), la reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar el derivado reactivo del compuesto (12) con el compuesto (11), haciendo reaccionar directamente el compuesto (12) con el compuesto (11) en presencia de un agente de condensación adecuado. Los ejemplos del derivado reactivo incluyen carboxamida con imidazol. Los ejemplos del agente de condensación incluyen fosgenos tales como fosgeno y trifosgeno y azolidas tales como N,N'-carbonildiimidazol. Se considera que la reacción transcurre por medio de un derivado reactivo del compuesto (12) mediante el uso de un agente de condensación. Se utiliza el compuesto (11) generalmente en una cantidad de aproximadamente 0.8 a 5 moles por 1 mol del compuesto (12) o de un derivado reactivo del mismo. Esta reacción se lleva a cabo de manera ventajosa en un disolvente inerte a la reacción. El disolvente no está limitado en particular siempre que transcurra la reacción. Los ejemplos preferibles del mismo incluyen éteres, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos saturados, amidas, hidrocarburos halogenados, nitrilos, sulfóxidos, bases orgánicas aromáticas y disolventes mixtos de los mismos. Además, cuando se genera una sustancia ácida debido a la reacción, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un eliminador de ácido para retirar la sustancia ácida del sistema de reacción. Los ejemplos del eliminador de ácido incluyen sales básicas y bases orgánicas. Además, por ejemplo, también pueden utilizarse sales básicas y bases orgánicas para promover la reacción. Si bien el tiempo de reacción varía dependiendo del tipo de reactivo y el disolvente que se tenga que utilizar, es, por lo general, de 1 min a 72 h. La temperatura de reacción es preferiblemente de 0°C a 100°C. El compuesto (13) puede ser un producto comercialmente disponible o también se puede producir de acuerdo con un método conocido de por sí o mediante un método análogo al mismo.

- 25 El compuesto de partida y/o el compuesto de producción intermedio para el compuesto (I) pueden formar una sal. Si bien la sal no está limitada en particular siempre que la reacción pueda realizarse, los ejemplos de la misma incluyen los similares a las sales opcionalmente formadas por el compuesto (I).

30 En cuanto a los isómeros de configuración (formas E, Z) del compuesto (I), se pueden aislar y purificar cuando se produce isomerización, por ejemplo, de acuerdo con un medio de separación convencional tal como extracción, recristalización, destilación y cromatografía, para obtener un compuesto puro. Además, el correspondiente isómero puro puede obtenerse mediante isomerización de un doble enlace utilizando calentamiento, un catalizador ácido, un complejo de metal de transición, un catalizador metálico, un catalizador de radicales, irradiación de luz o un catalizador básico fuerte, de acuerdo con el método que se describe en: Jikken Kagaku Kouza (*Courses in Experimental Chemistry*) 14 (*The Chemical Society of Japan ed.*), páginas 251 a 253, 4ª Edición Jikken Kagaku Kouza 19 (*The Chemical Society of Japan ed.*), páginas 273 a 274 o un método análogo al mismo.

35 El compuesto (I) contiene un estereoisómero dependiendo del tipo de sustituyente y cada estereoisómero y una mezcla del mismo se hallan comprendidos en la presente invención.

El compuesto (I) puede ser un hidrato o un no hidrato.

40 Cuando se desee, el compuesto (I) puede ser sintetizado mediante la realización de una reacción de desprotección, reacción de acilación, reacción de alquilación, reacción de hidrogenación, reacción de oxidación, reacción de reducción, reacción de extensión de la cadena de carbono, reacción de intercambio de sustituyente individual o de dos o más de los mismos en combinación.

45 Cuando el producto objetivo se obtiene como una forma libre mediante la reacción mencionada anteriormente, se puede convertir en una sal de acuerdo con un método convencional o cuando se obtiene el producto objetivo como una sal se puede convertir en una forma libre o en otra sal de acuerdo con un método convencional. El compuesto (I) así obtenido también puede ser aislado y purificado a partir de una mezcla de reacción de acuerdo con un método conocido tal como transferencia de fase, concentración, extracción con disolvente, destilación, cristalización, recristalización y cromatografía.

50 Cuando el compuesto (I) contiene un isómero de configuración, un diastereómero y un confórmero, cada uno puede ser aislado de acuerdo con los métodos de separación y purificación arriba mencionados, si se desea. Además, cuando el compuesto (I) es racémico, la forma D y la forma L se pueden aislar de acuerdo con una resolución óptica convencional.

55 En cada una de las reacciones arriba mencionadas, cuando el compuesto tiene un grupo funcional tal como un grupo amino, un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo, la reacción puede llevarse a cabo después de haberse introducido en estos grupos un grupo protector utilizado generalmente en la química de los péptidos. Mediante la retirada del grupo protector según sea necesario después de la reacción, se puede obtener el compuesto objetivo.

Los ejemplos del grupo protector incluyen formilo, alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, etc.), fenilcarbonilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, etc.), feniloxicarbonilo, aralquiloxi C<sub>7-10</sub>-carbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo, etc.), tritilo y ftaloilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. Los ejemplos del sustituyente incluyen un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo, etc.), alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propionilo, valerilo, etc.) y nitro. El número de sustituyentes es, por ejemplo, de 1 a 3.

El método de retirada del grupo protector puede llevarse a cabo de acuerdo con un método conocido de por sí, y, por ejemplo, puede utilizarse un método que utilice un ácido, una base, rayos ultravioleta, hidrazina, fenilhidrazina, N-metiliditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutamonio, acetato de paladio y un método de reducción.

El compuesto (I) así obtenido, otro compuesto de reacción intermedio del mismo y sus compuestos de partida pueden ser aislados y purificados a partir de una mezcla de reacción de acuerdo con un método conocido de por sí, por ejemplo, extracción, concentración, neutralización, filtración, destilación, recristalización, cromatografía de columna, cromatografía en capa fina, cromatografía líquida de alta resolución preparativa (HPLC preparativa) y cromatografía líquida preparativa de presión moderada (LC preparativa de presión moderada).

Se puede producir una sal del compuesto (I) de acuerdo con un método conocido de por sí. Por ejemplo, cuando el compuesto (I) es un compuesto básico, se puede producir mediante la adición de un ácido inorgánico o ácido orgánico o cuando el compuesto (I) es un compuesto ácido, se puede producir mediante la adición de una base orgánica o base inorgánica.

Cuando el compuesto (I) contiene un isómero óptico, cada isómero óptico y una mezcla del mismo están comprendidos dentro del alcance de la presente invención y estos isómeros pueden ser sometidos a resolución óptica, o se pueden producir, respectivamente, de acuerdo con un método conocido de por sí, si se desea.

Cuando el compuesto (I) contiene un isómero configuracional, un diastereómero o un confórmero, cada uno puede ser aislado de acuerdo con los métodos de separación y purificación arriba mencionados, si se desea. Además, cuando el compuesto (I) es racémico, las formas S y R se pueden aislar de acuerdo con una resolución óptica convencional.

Cuando el compuesto (I) contiene un estereoisómero, cada isómero y una mezcla del mismo están comprendidos en la presente invención.

El compuesto (I) puede ser un profármaco y la expresión «profármaco del compuesto (I)» se refiere a un compuesto que se convierte en el compuesto (I) como resultado de una reacción con una enzima, ácido gástrico, etc., en condiciones fisiológicas *in vivo*, por tanto, un compuesto que experimenta oxidación enzimática, reducción, hidrólisis, etc., para convertirse en el compuesto (I) y un compuesto que experimenta hidrólisis por ácido gástrico, etc., para convertirse en el compuesto (I).

Los ejemplos del profármaco para el compuesto (I) incluyen:

(1) un compuesto obtenido sometiendo un grupo amino en el compuesto (I) a acilación, alquilación o fosforilación (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo amino en el compuesto (I) a eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilación, tetrahidrofurilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación, terc-butilación, etoxicarbonilación, terc-butoxicarbonilación, acetilación o ciclopropilcarbonilación);

(2) un compuesto obtenido sometiendo un grupo hidroxilo en el compuesto (I) a acilación, alquilación, fosforilación o boración (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo hidroxilo en el compuesto (I) a acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación o dimetilaminometilcarbonilación);

(3) un compuesto obtenido sometiendo un grupo carboxilo en el compuesto (I) a esterificación o amidación (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo un grupo carboxilo en el compuesto (I) a etilesterificación, fenilesterificación, carboximetilesterificación, dimetilaminometilesterificación, pivaloiloximetilesterificación, etoxicarboniloxietilesterificación, ftalidilesterificación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilesterificación, ciclohexiloxicarboniletilesterificación o metilamidación). Cualquiera de estos compuestos puede producirse a partir del compuesto (I) de acuerdo con un método conocido de por sí.

Un profármaco del compuesto (I) también puede ser uno que se convierta en el compuesto (I) en condiciones fisiológicas como se describe en «IYAKUHIN no KAIHATSU (*Development of Pharmaceuticals*)», vol. 7, *Design of Molecules*, p. 163-198, publicado por HIROKAWA SHOTEN (1990).

En la presente memoria descriptiva, el compuesto (I) y un profármaco del mismo reciben, a veces, la designación colectiva abreviada del «compuesto de la presente invención».

Cuando el compuesto (I) tiene isómeros tales como isómeros ópticos, estereoisómeros, isómeros posicionales y rotámeros, esos isómeros y una mezcla de los mismos también están comprendidos en el compuesto (I). Por ejemplo, cuando el compuesto (I) tiene isómeros ópticos, un isómero óptico resuelto a partir de este compuesto se halla también

comprendido en compuesto (I). Estos isómeros pueden obtenerse en forma de un único producto de acuerdo con métodos de síntesis o métodos de separación conocidos de por sí (por ejemplo, concentración, extracción con disolvente, cromatografía de columna, recristalización, etc.).

5 El compuesto (I) puede ser un cristal y una forma cristalina simple y una mezcla de formas cristalinas están comprendidas, ambas, en compuesto (I). El cristal puede ser producido mediante cristalización de acuerdo con un método de cristalización conocido de por sí.

El compuesto (I) puede ser un hidrato, un no hidrato, un solvato o un no solvato.

El compuesto (I) puede estar etiquetado con un isótopo (por ejemplo,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{125}\text{I}$ , etc.).

El compuesto (I) comprende también una forma de conversión en deuterio en donde  $^1\text{H}$  se convierte en  $^2\text{H}$  (D).

10 El compuesto (I) puede ser un cocrystal farmacéuticamente aceptable o una sal del mismo. La expresión «cocrystal o una sal del mismo» se refiere a una sustancia cristalina constituida por dos o más sólidos especiales a temperatura ambiente, teniendo cada una de ellas diferentes propiedades físicas (por ejemplo, estructura, punto de fusión, calor de fusión, higroscopicidad, solubilidad y estabilidad, etc.). El cocrystal o una sal del mismo pueden producirse de acuerdo con un método de cocrystalización conocido de por sí.

15 El compuesto (I) también puede utilizarse como un trazador de PET.

El compuesto de la presente invención tiene una baja toxicidad y se puede utilizar tal como está o en la forma de una composición farmacéutica mediante su mezcla con un vehículo farmacológicamente aceptable, etc., para mamíferos (por ejemplo, ser humano, ratón, rata, conejo, perro, gato, bovino, caballo, cerdo, mono) como agente para la prevención o el tratamiento de diversas enfermedades mencionadas en lo que sigue.

20 Como vehículos farmacológicamente aceptables, pueden utilizarse diversas sustancias vehículo orgánicas o inorgánicas convencionalmente utilizadas como materiales preparativos. Estos se incorporan como excipientes, lubricantes, aglutinantes y disgregantes para preparaciones sólidas o disolvente, agente solubilizante, agente de suspensión, agente de isotonicidad, tampón y agente calmante para preparaciones líquidas y pueden añadirse aditivos preparativos tales como conservante, antioxidante, colorante, edulcorante, según sea necesario.

25 Los ejemplos preferibles de excipiente incluyen lactosa, sacarosa, D-manitol, D-sorbitol, almidón, almidón gelatinizado, dextrina, celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, carboximetilcelulosa de sodio, goma arábica, pululano, ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio de síntesis y metasilicato de magnesio y aluminio.

Los ejemplos preferibles del lubricante incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, talco y sílice coloidal.

30 Los ejemplos preferibles del aglomerante incluyen almidón gelatinizado, sacarosa, gelatina, goma arábica, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, trehalosa, dextrina, pululano, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona.

Los ejemplos preferibles del agente disgregante incluyen: lactosa, sacarosa, almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa sódica, carboximetilalmidón sódico, ácido silícico anhidro ligero e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución.

35 Los ejemplos preferibles del disolvente incluyen agua para inyección, solución salina fisiológica, solución de Ringer, alcohol, propilenglicol, polietilenglicol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva y aceite de semilla de algodón.

Los ejemplos preferibles de los agentes solubilizantes incluyen polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, trehalosa, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, salicilato de sodio y acetato de sodio.

40 Los ejemplos preferibles del agente de suspensión incluyen surfactantes tales como esteariltrietanolamina, laurilsulfato de sodio, aminopropionato de laurilo, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y monoestearato de glicerol; polímeros hidrófilos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; polisorbatos y aceite de ricino hidrogenado y polioxi-etileno.

45 Los ejemplos preferibles de agente de isotonicidad incluyen cloruro de sodio, glicerol, D-manitol, D-sorbitol y glucosa.

Los ejemplos preferibles de tampón incluyen tampones tales como fosfato, acetato, carbonato.

Los ejemplos preferibles de agente calmante incluyen alcohol bencílico.

Los ejemplos preferibles del conservante incluyen p-oxibenzoatos, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenético, ácido deshidroacético y ácido sórbico.

50 Los ejemplos preferibles de agente antioxidante incluyen sulfito y ascorbato.

- Los ejemplos preferibles del colorante incluyen colores acuosos de alquitrán para alimentos, solubles en agua (por ejemplo, colorantes para alimentos tales como color rojo para alimentos números 2 y 3, color amarillo para alimentos números 4 y 5, color azul para alimentos números 1 y 2), colorantes laca insolubles en agua (por ejemplo, sal de aluminio del color de alquitrán para alimentos, soluble en agua, anteriormente mencionada) y colorantes naturales (por ejemplo,  $\beta$ -caroteno, clorofila, rojo de óxido férrico).
- Los ejemplos preferibles de edulcorante incluyen sacarina de sodio, glicirricinato dipotásico, aspartamo y estevia.
- Los ejemplos de la forma farmacéutica de la composición farmacéutica incluyen preparaciones orales tales como comprimidos (inclusive comprimidos recubiertos de azúcar, comprimidos recubiertos con película, comprimidos sublinguales, comprimidos de disgregación oral), cápsulas (inclusive cápsulas blandas, microcápsulas), gránulos, polvos, pastillas, jarabes, emulsiones, suspensiones y películas (por ejemplo, películas oralmente disgregables) y agentes parenterales tales como inyecciones (por ejemplo, inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, infusión por goteo), preparados externos (por ejemplo, preparaciones dérmicas, pomadas), supositorios (por ejemplo, supositorio rectal, supositorio vaginal), grageas, preparaciones nasales, preparación pulmonar (inhalante) y colirios.
- Los mismos pueden ser, respectivamente, administrados de forma segura por vía oral o parenteral (por ejemplo, por vía tópica, por vía rectal, administrado por vía intravenosa).
- Estas preparaciones pueden ser una preparación de control de liberación (por ejemplo, una microcápsula de liberación prolongada) tal como una preparación de liberación inmediata y una preparación de liberación prolongada.
- La composición farmacéutica puede producirse de acuerdo con un método utilizado convencionalmente en el campo de la formulación farmacéutica, por ejemplo, el método descrito en la Farmacopea Japonesa.
- Si bien el contenido del compuesto de la presente invención en la composición farmacéutica varía dependiendo de la forma farmacéutica y la dosis del compuesto de la presente invención, es, por ejemplo, de aproximadamente 0.1 % a 100 % en peso.
- Durante la producción de una preparación oral puede aplicarse el recubrimiento cuando sea necesario para el propósito de enmascarar el sabor, la propiedad entérica o la durabilidad.
- Los ejemplos de la base de recubrimiento que se tiene que utilizar para el recubrimiento incluyen una base de recubrimiento de azúcar, una base de recubrimiento de película soluble en agua, una base de recubrimiento de película entérica y una base de recubrimiento de película de liberación prolongada.
- Como base de recubrimiento de azúcar, se utiliza sacarosa. Por otra parte, puede utilizarse una combinación de uno o más tipos seleccionados de talco, carbonato de calcio precipitado, gelatina, goma arábica, pululano y cera de carnauba.
- Los ejemplos de base de recubrimiento de película soluble en agua incluyen polímeros de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, etc.; polímeros sintéticos tales como dietilaminoacetato de polivinilacetato, copolímero E de metacrilato de aminoalquilo [Eudragit E (nombre comercial)], polivinilpirrolidona, etc., y polisacáridos tales como pululano, etc.
- Los ejemplos de base de recubrimiento de película entérica incluyen polímeros de celulosa tales como ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, etc.; polímeros acrílicos tales como copolímero L de ácido metacrílico [Eudragit L (nombre comercial)], copolímero de ácido metacrílico LD [Eudragit L-30D55 (nombre comercial)], copolímero S de ácido metacrílico [Eudragit S (nombre comercial)], etc., y sustancias naturales tales como goma laca, etc.
- Los ejemplos de base de recubrimiento de película de liberación prolongada incluyen polímeros de celulosa tales como etilcelulosa, etc., y polímeros acrílicos, tales como copolímero RS de metacrilato de aminoalquilo [Eudragit RS (nombre comercial)], suspensión de copolímero de acrilato de etilo - metacrilato de metilo [Eudragit NE (nombre comercial)], etc.
- Las bases de recubrimiento arriba mencionadas pueden utilizarse después de la mezcla de dos o más tipos de las mismas en proporciones adecuadas. Para el recubrimiento, por ejemplo, puede utilizarse un agente de protección contra la luz tal como óxido de titanio y óxido férrico rojo.
- El compuesto de la presente invención muestra una baja toxicidad (por ejemplo, toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductiva, cardiotoxicidad, carcinogenicidad) y algunos efectos secundarios. Por ello, se puede utilizar como agente para la prevención o el tratamiento o para un diagnóstico de diversas enfermedades en un mamífero (por ejemplo, ser humano, bovino, caballo, perro, gato, mono, ratón, rata).
- El compuesto de la presente invención tiene una superior acción inhibidora de la CH24H y puede suprimir la muerte de las células nerviosas, el incremento de A $\beta$  y la inflamación intracerebral.

Conforme a ello, el compuesto de la presente invención es útil para la prevención, la mejoría de los síntomas, la supresión de la progresión o el tratamiento de enfermedades que implican una función reforzada de la CH24H, por ejemplo, una enfermedad neurodegenerativa.

5 En la presente memoria descriptiva, la expresión «enfermedad neurodegenerativa» se refiere a una enfermedad asociada a la desnaturalización de los tejidos neuronales.

Los ejemplos específicos de la enfermedad neurodegenerativa incluyen enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, lesión cerebral traumática, infarto cerebral y glaucoma.

10 Además, el compuesto de la presente invención es útil para la prevención, la mejoría de los síntomas, la supresión de la progresión o el tratamiento de enfermedades que implican una función reforzada del CH24H, por ejemplo, epilepsia, esquizofrenia y espasmos.

15 La dosis del compuesto de la presente invención varía dependiendo del sujeto de la administración, vía de administración, enfermedad objetivo, síntomas, etc. Por ejemplo, cuando se administra por vía oral a un paciente adulto (peso corporal 60 kg), su dosis es de aproximadamente 0.01 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal por dosis, preferentemente de 0.05 mg/kg a 30 mg/kg de peso corporal por dosis, más preferiblemente, de 0.1 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal por dosis y esta cantidad se administra deseablemente a razón de 1 a 3 porciones al día.

Cuando se aplica el compuesto de la presente invención a cada una de las enfermedades mencionadas anteriormente, se puede utilizar en una combinación adecuada con un medicamento o con un método de tratamiento generalmente empleado para la enfermedad.

20 Los ejemplos del medicamento (abreviado de ahora en adelante como «fármaco concomitante») que se tiene que utilizar en combinación con el compuesto de la presente invención, incluyen inhibidores de la acetilcolina esterasa (por ejemplo, donepezil, rivastigmina, galantamina, zanapezil, etc.), agentes antidemencia (por ejemplo, memantina), inhibidores de la producción, secreción, acumulación, coagulación y/o deposición de la proteína  $\beta$ -amiloide, inhibidores de la  $\beta$ -secretasa (por ejemplo, 6-(4-bifenil)metoxi-2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]tetralina, 6-(4-bifenil)metoxi-2-(N,N-dimetilamino)metiltetralina, 6-(4-bifenil)metoxi-2-(N,N-dipropilamino)metiltetralina, 2-(N,N-dimetilamino)metil-6-(4'-metoxibifenil-4-il)metoxitetralina, 6-(4-bifenil)metoxi-2-[2-(N,N-dietilamino)etil]tetralina, 2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-6-(4'-metilbifenil-4-il)metoxitetralina, 2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-6-(4'-metoxibifenil-4-il)metoxitetralina, 6-(2',4'-dimetoxibifenil-4-il)metoxi-2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]tetralina, 6-[4-(1,3-benzodioxol-5-il)fenil]metoxi-2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]tetralina, 6-(3',4'-dimetoxibifenil-4-il)metoxi-2-[2-(N,N-dimetilamino)etil]tetralina, una forma ópticamente activa de la misma, una sal de la misma y un hidrato de la misma, OM99-2 (patente internacional WO01/00663)), agente inhibidor de la  $\gamma$ -secretasa, agente inhibidor de la coagulación de la proteína  $\beta$ -amiloide (por ejemplo, PTI-00703, ALZHEMED (NC-531), PPI-368 (patente japonesa JP-A-11-514333), PPI-558 (patente japonesa JP-A-2001-500852), SKF-74652 (Biochem. J. (1999), 340 (1), 283-289)), vacuna contra  $\beta$ -amiloide y enzima degradadora de  $\beta$ -amiloide, activadores de la función cerebral (por ejemplo, aniracetam, nicergolina), otro fármaco terapéutico para la enfermedad de Parkinson [(por ejemplo, agonistas del receptor de la dopamina (por ejemplo, L-DOPA, bromocriptina, pergolida, talipexol, pramipexol, cabergolina, amantadina), inhibidores de monoamina oxidasa (MAO) (por ejemplo, deprenil, selgilina (selegilina), remacemida, riluzol), agentes anticolinérgicos (por ejemplo, trihexifenidilo, biperideno), inhibidores de la COMT (por ejemplo, entacapona)], un fármaco terapéutico para la esclerosis lateral amiotrófica (por ejemplo, riluzol, etc., factor neurotrófico), un fármaco terapéutico para variación anormal del comportamiento debido al progreso de la demencia (por ejemplo, fármacos sedantes, fármaco ansiolítico), inhibidores de la apoptosis (por ejemplo, CPI-1189, IDN-6556, CEP-1347), promotores de la diferenciación o regeneración neuronal (por ejemplo, leteprinim, xaliprodeno (SR-57746-A), SB-216763, Y-128, VX-853, prosaptida, 5,6-dimetoxi-2-[2,2,4,6,7-pentametil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]isoindolina, 5,6-dimetoxi-2-[3-(4-isopropilfenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]isoindolina 6-[3-(4-isopropilfenil)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il]-6,7-dihidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol y sus formas, sales e hidratos ópticamente activos), agentes antidepresivos (por ejemplo, desipramina, amitriptilina, imipramina, tramadol), fármaco antiepiléptico (por ejemplo, lamotrigina), fármacos ansiolíticos (por ejemplo, benzodiazepina), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, meloxicam, tenoxicam, indometacina, ibuprofeno, celecoxib, rofecoxib, aspirina, indometacina), fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (los DMARD), fármacos anticitocina (por ejemplo, inhibidor de TNF inhibidor de la MAP cinasa), fármacos esteroideos (por ejemplo, dexametasona, hexestrol, acetato de cortisona), agentes terapéuticos para la incontinencia o micción frecuente (por ejemplo, hidrocloreuro de flavoxato, hidrocloreuro de oxibutinina, hidrocloreuro de propiverina), inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo, sildenafil (citrato)), agonistas de la dopamina (por ejemplo, apomorfin, etc.), agentes antiarrítmicos (por ejemplo, mexiletina), hormonas sexuales o sus derivados (por ejemplo, progesterona, estradiol, benzoato de estradiol), agentes terapéuticos para la osteoporosis (por ejemplo, alfacalcidol, calcitriol, elcatonina, calcitonina de salmón, estriol, ipriflavona, pamidronato disódico, alendronato de sodio hidratado, incadronato disódico), hormona paratiroidea (PTH), antagonistas de los receptores del calcio, fármacos terapéuticos para el insomnio (por ejemplo, medicamento benzodiazepina, medicamento no benzodiazepina, agonista de la melatonina) y fármacos para fines terapéuticos para la esquizofrenia (por ejemplo, agentes antipsicóticos típicos tales como haloperidol; agentes atípicos atípicos tales como clozapina, olanzapina, risperidona y aripiprazol; un medicamento que actúa sobre el receptor de glutamato metabotrópico o receptor de glutamato conjugado por canal iónico; inhibidor de la fosfodiesterasa.

Además, un uso combinado con un método de trasplante de células madre neuronales o de células precursoras neuronales preparadas a partir de células madre embrionarias o tejido nervioso, o tejido neuronal fetal, y un uso combinado con un agente farmacéutico tal como un inmunosupresor después de trasplante.

5 Se puede usar una combinación de dos o más tipos de los fármacos concomitantes arriba mencionados en una proporción adecuada.

También es posible aplicar a cada una de las enfermedades mencionadas anteriormente una combinación del compuesto de la presente invención y un agente biológico (por ejemplo, anticuerpo, preparación de vacuna, etc.), o como una combinación de terapia combinada y el método de la terapia génica.

10 Los ejemplos de la preparación de vacuna y anticuerpo incluyen la preparación de vacuna contra la angiotensina II, la preparación de vacuna contra la CETP, anticuerpo contra la CETP, anticuerpo contra el TNF $\alpha$  y anticuerpo contra otra citocina, la preparación de la vacuna contra  $\beta$ -amiloides, la vacuna contra la diabetes de tipo 1 (por ejemplo, DIAPEP-277 producido por Peptor Ltd.), la preparación de anticuerpo anti-VIH y vacuna contra el VIH, la preparación de anticuerpo o de vacuna contra citocina, la enzima renina-angiotensina y un producto, la preparación de anticuerpo o vacuna contra la enzima o proteína que interviene en el metabolismo de los lípidos en la sangre, de anticuerpo o  
15 vacuna contra la enzima o proteína que interviene en la coagulación de la sangre o en el sistema fibrinolítico, la preparación de anticuerpo o de vacuna contra la proteína que interviene en el sacarometabolismo o en la resistencia a la insulina.

Además, es posible un uso combinado con una preparación biológica que intervenga en un factor de crecimiento tal como GH e IGF.

20 Los ejemplos del método de la terapia génica incluyen un método de tratamiento en el que se utiliza un gen relacionado con la citocina, enzima renina-angiotensina y un producto de la misma, proteína G, receptor conjugado de la proteína G y su enzima de fosforilación, un método de tratamiento en el que se utiliza sefueno de ADN tal como sefueno de NF $\kappa$ B, un método de tratamiento en el que se utiliza una hebra complementaria, un método de tratamiento en el que se utiliza un gen relacionado con una enzima o proteína que interviene en el metabolismo de los lípidos en la sangre  
25 (por ejemplo, un gen relacionado con el metabolismo, excreción o absorción de colesterol o de triglicéridos o de colesterol-HDL o fosfolípidos en la sangre), un método de tratamiento en el que se utiliza un gen relacionado con una enzima o proteína que interviene en la terapia de angiogénesis que fija como objetivo la obstrucción de vasos periféricos (por ejemplo, factores de crecimiento tales como HGF, VEGF, etc.), un método de tratamiento en el que se utiliza un gen relacionado con una proteína que interviene en el sacarometabolismo o en la resistencia a la insulina y  
30 una hebra complementaria para citocinas tales como TNF.

Además, es posible utilizar una combinación de diversos métodos de regeneración de órganos tales como la regeneración del corazón, la regeneración renal, la regeneración del páncreas, la regeneración de los vasos sanguíneos o la terapia de trasplante de células en la que se utilizan células de médula ósea (células mielomonocíticas, células madre mieloides) o un órgano artificial utilizando ingeniería de tejidos (por ejemplo, vasos sanguíneos  
35 artificiales y lámina de células de músculo cardíaco).

El momento de la administración del compuesto de la presente invención y el de la administración del fármaco concomitante no presenta limitaciones, y se pueden administrar simultáneamente o de una manera escalonada al sujeto de administración. Además, el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante pueden administrarse como dos tipos de preparaciones, conteniendo cada una principio activo o como una única preparación  
40 que contiene ambos principios activos.

La dosis del fármaco concomitante puede determinarse adecuadamente sobre la base de la dosis empleada en situaciones clínicas. La relación de mezcla del compuesto de la presente invención y un fármaco concomitante puede determinarse adecuadamente dependiendo del sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad objetivo, los síntomas y la combinación. Cuando el sujeto de la administración es un ser humano, por ejemplo, puede  
45 utilizarse un fármaco concomitante con de 0.01 a 100 partes en peso con respecto a 1 parte en peso del compuesto de la presente invención.

### Ejemplos

La presente invención se explica en detalle, a continuación, haciendo referencia a los ejemplos, ejemplos experimentales y ejemplos de formulación, que no se deben interpretar como limitativos y puede cambiarse la invención dentro del alcance de la presente invención.  
50

En los siguientes ejemplos, la «temperatura ambiente» implica, en general, de aproximadamente 10°C a aproximadamente 35°C. Las relacionadas indicadas para disolventes mixtos son relaciones de mezcla en volumen, a menos que se especifique otra cosa. % implica % en peso, a menos que se especifique otra cosa.

55 En la cromatografía en columna de gel de sílice, NH implica el uso de gel de sílice ligado a aminopropilsilano. En HPLC (cromatografía líquida de alta eficacia), C18 implica el uso de gel de sílice ligado a octadecilo. Las relaciones de disolventes de elución son relaciones de mezcla en volumen, a menos que se especifique otra cosa.

Las abreviaturas usadas en la memoria descriptiva implican lo siguiente.

THF: tetrahidrofurano

DME: 1,2-dimetoxietano

DMF: N,N-dimetilformamida

5 DMA: N,N-dimetilacetamida

DMSO: dimetilsulfóxido

ESI: método de electroespray

APCI: ionización química a presión atmosférica

[M+H]<sup>+</sup> : pico iónico molecular

10 M: concentración molar

IPE: éter diisopropílico

WSC: 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida

HATU: hexafluorofosfato de 2-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

HOBt: 1-hidroxibenzotriazol

15 HPLC: cromatografía líquida de alta eficacia

DIPEA: N,N-diisopropiletilamina

NMP: N-metil-2-pirrolidona

DPPF: 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno

Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>: tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)

20 Xantphos: 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

RMN de <sup>1</sup>H (espectro de resonancia magnética nuclear de protón) se midió por RMN de tipo transformada de Fourier. Para el análisis, se usó ACD/SpecManager (nombre comercial). Los picos con protones muy débiles tales como un grupo hidroxilo y un grupo amino no se describen.

25 El MS (espectro de masa) se midió por LC/MS (espectrómetro de masa y cromatografía líquida). Como API (ionización a presión atmosférica), se usó el método ESI (ionización por electroespray) o el método APCI (ionización química a presión atmosférica). Los datos indican los encontrados. En general, se observa un pico iónico molecular. En el caso de un compuesto que tiene un grupo terc-butoxicarbonilo (-Boc), se puede observar un pico después de la eliminación de un grupo terc-butoxicarbonilo o un grupo terc-butilo como un fragmento iónico. En el caso de un compuesto que tiene un grupo hidroxilo (-OH), se puede observar un pico después de la eliminación de H<sub>2</sub>O como un fragmento iónico.

30 En el caso de una sal, se observa, en general, un pico iónico molecular o pico de fragmento iónico en forma libre.

El valor de análisis elemental (anal.) muestra el valor calculado (calc.) y el valor encontrado (enc.).

Ejemplo 1

1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida

A) 4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-fluoropiridina

35 Se irradió una mezcla de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,58 g), 4-cloro-3-fluoropiridina (2,0 g), 4-cloro-1H-pirazol (1,7 g) y 2-propanol (10 ml) con microondas a 130°C durante 2 h. Se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, se añadió a la misma solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,2 g).

40

MS (API+), encontrado: 198,2, 200,0.

B) 4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

A una mezcla de ácido 1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-carboxílico (1,2 g) y DMF (12 ml) se añadieron HATU (2,1 g), trietilamina (0,83 ml) y solución de dimetilamina en THF (2 M, 2,73 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h, se añadió a la misma solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (960 mg).

MS (API+): [M+H]<sup>+</sup> 291,2.

C) N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida

Se disolvió 4-(dimetilcarbamoil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (960 mg) en etanol (15 ml) y acetato de etilo (15 ml), a lo que se añadió paladio sobre carbono al 10 % (96 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h en una atmósfera de hidrógeno. Se retiró la sustancia insoluble por filtración y se concentró el filtrado a presión reducida para dar el compuesto del título (530 mg).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,31-1,57 (4H, m), 2,45 (1H, d, J = 3,0 Hz), 2,63 (1H, tt, J = 11,1, 4,0 Hz), 2,79 (3H, s), 2,91 (2H, td, J = 12,1, 3,0 Hz), 2,99 (3H, s), 3,29 (2H, s a).

D) 1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida

Se irradió una mezcla de 4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-fluoropiridina (98 mg), N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida (160 mg), carbonato de potasio (140 mg) y DMA (0,50 ml) con microondas a 200°C durante 10 h. Se añadió agua a la misma y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó el sólido obtenido en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (39 mg).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,57-1,74 (4H, m), 2,67-2,79 (3H, m), 2,82 (3H, s), 2,86-2,96 (2H, m), 3,02 (3H, s), 7,52 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,96 (1H, s), 8,36 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,48 (1H, s), 8,77 (1H, s).

Ejemplo 13

(3-exo)-N,N-dimetil-8-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-carboxamida

A) 3-(dimetilcarbamoil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-carboxilato de terc-butilo

Se agitó una mezcla de ácido 8-(terc-butoxicarbonil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-carboxílico (400 mg), hidrocloreuro de dimetilamina (260 mg), HATU (770 mg), DIPEA (0,96 ml) y DMF (5,0 ml) a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo/agua y se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano y metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (440 mg).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,45-1,56 (11H, m), 1,60-1,70 (2H, m), 1,95-2,07 (4H, m), 2,93 (3H, s), 3,00-3,13 (4H, m), 4,20-4,35 (2H, m).

B) Hidrocloreuro de N,N-dimetil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-carboxamida

A una mezcla de 3-(dimetilcarbamoil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-8-carboxilato de terc-butilo (440 mg) y acetato de etilo (4,0 ml) se añadió cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (10 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (340 mg).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,59-1,71 (2H, m), 1,86-2,06 (6H, m), 2,81 (3H, s), 2,99-3,15 (4H, m), 3,86-4,00 (2H, m), 8,68 (1H, s a), 9,39 (1H, s a).

C) 3-fluoro-4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridina

Se irradió una mezcla de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,83 g), 4-cloro-3-fluoropiridina (2,9 g), 4-metil-1H-pirazol (1,9 ml) y 2-propanol (14 ml) con microondas a 130°C durante 2 h. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,3 g).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,12 (3H, s), 7,76 (1H, s), 7,93 (1H, dd, J = 7,0, 5,5 Hz), 8,18 (1H, dd, J = 1,9, 0,8 Hz), 8,49 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,74 (1H, d, J = 4,2 Hz).

D) (3-exo)-N,N-dimetil-8-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-carboxamida



Se agitó una mezcla de hidrocloreto de N,N-dimetil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-carboxamida (170 mg), 3-fluoro-4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridina (260 mg), carbonato de potasio (320 mg) y NMP (2,0 ml) con irradiación de microondas a 200°C durante 16 h. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo/agua y se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se recristalizó el sólido obtenido en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (25 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,45-1,55 (2H, m), 1,63-1,72 (2H, m), 1,98-2,3 (4H, m), 2,18 (3H, s), 2,90-3,03 (4H, m), 3,05 (3H, s), 3,59-3,67 (2H, m), 7,36 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,52 (1H, s), 8,03-8,07 (1H, m), 8,20 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,32 (1H, s).

#### 10 Ejemplo 21

1-(4-(1,3-benzotiazol-2-il)piridin-3-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida

A) 2-(3-fluoropiridin-4-il)benzo[d]tiazol

A una mezcla de ácido 3-fluoroisonicotínico (1,0 g) y DIPEA (1,9 ml) se añadieron 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinan-2,4,6-trióxido (1,9 ml, solución al 50 % de acetato de etilo) y 2-aminobencenotiol (0,76 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante la noche a 70°C. Se diluyó la mezcla con agua y acetato de etilo y se calentó hasta 60°C. Se retiró la sustancia insoluble por filtración y se extrajo el filtrado con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (460 mg).

20 MS (API+):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  231,1.

B) 1-(4-(1,3-benzotiazol-2-il)piridin-3-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida

Se agitó una mezcla de 2-(3-fluoropiridin-4-il)benzo[d]tiazol (100 mg), N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida (81 mg), carbonato de potasio (90 mg) y NMP (0,50 ml) durante la noche a 150°C. Se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se recristalizó el sólido obtenido en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (79 mg).

30 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,86 (2H, d, J = 13,0 Hz), 2,24-2,37 (2H, m), 2,72 (1H, tt, J = 11,6, 3,6 Hz), 2,93-3,04 (5H, m), 3,12 (3H, s), 3,29 (2H, d, J = 11,7 Hz), 7,41-7,48 (1H, m), 7,52 (1H, dt, J = 7,6, 1,2 Hz), 8,00 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,11 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,25 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,52 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,66 (1H, s).

#### Ejemplo 33

(2R)-1-((1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo

A) 1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxilato de etilo

35 Se agitó una mezcla de 4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3-fluoropiridina (3,4 g), piperidin-4-carboxilato de etilo (13 ml), carbonato de potasio (7,1 g) y NMP (15 ml) a 180°C durante 4 h. A la mezcla se añadió agua a 0°C y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (5,3 g).

40 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,6-1,23 (3H, m), 1,56-1,74 (2H, m), 1,80-1,93 (2H, m), 2,37-2,46 (1H, m), 2,66-2,79 (2H, m), 2,89 (2H, td, J = 12,1 3,2 Hz), 4,09 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,52 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,96 (1H, s), 8,36 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,48 (1H, s), 8,77 (1H, s).

B) Ácido 1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico

45 Se disolvió 1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (5,3 g) en THF (55 ml) y etanol (20 ml), se añadió a la mezcla solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (12 ml) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se neutralizó la mezcla con ácido clorhídrico 1 M (24 ml) y se recogió el sólido precipitado por filtración para dar el compuesto del título (4,0 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,55-1,71 (2H, m), 1,84 (2H, dd, J = 13,3, 3,0 Hz), 2,25-2,39 (1H, m), 2,64-2,76 (2H, m), 2,89 (2H, td, J = 12,0, 3,3 Hz), 7,52 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,96 (1H, s), 8,36 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,48 (1H, s), 8,77 (1H, s), 12,27 (1H, s a).

50 C) (2R)-1-((1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo

A una mezcla de ácido 1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico (300 mg) y DMF (6,0 ml) se añadieron HATU (480 mg), trietilamina (0,30 ml) y hidrocloreuro de (R)-pirrolidin-2-carbonitrilo (160 mg) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 2 h. A la mezcla se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó el sólido obtenido en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (290 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,60-1,84 (4H, m), 1,95-2,31 (4H, m), 2,66-3,04 (5H, m), 3,36-3,59 (1H, m), 3,60-3,75 (1H, m), 4,72 (1H, dd, J = 7,6, 3,8 Hz), 7,52 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,97 (1H, s), 8,36 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,49 (1H, s), 8,78 (1H, s).

#### 10 Ejemplo 43

1-(4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida

A) 4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-3-fluoropiridina

Se irradió una mezcla de ácido p-toluenosulfónico monohidratado (0,30 g), 4-cloro-3-fluoropiridina (1,0 g), 4-bromo-1H-pirazol (1,3 g) y 2-propanol (5,0 ml) con microondas a 130°C durante 2 h. Se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, se añadió a la misma solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,5 g).

MS (API+), encontrado: 242,0, 244,0.

#### 20 B) 1-(4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida

Se calentó una mezcla de 4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-3-fluoropiridina (700 mg), N,N -dimetilpiperidin-4-carboxamida (680 mg), carbonato de potasio (800 mg) y NMP (2,5 ml) a 180°C durante 5 h. Se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, se añadió agua a la misma y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó el sólido obtenido en acetato de etilo/hexano/IPE para dar el compuesto del título (410 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,49-1,78 (4H, m), 2,64-2,84 (6H, m), 2,86-2,96 (2H, m), 3,02 (3H, s), 7,52 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,96 (1H, s), 8,36 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,48 (1H, s), 8,77 (1H, d, J = 0,8 Hz).

#### Ejemplo 54

#### 30 1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-metil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-carboxamida

Se agitó una mezcla de ácido 1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico (0,50 g), N-metiltetrahydro-2H-piran-4-amina (0,16 g), HATU (0,81 g), trietilamina (0,91 ml) y DMF (8,2 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó el sólido obtenido en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (0,43 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,45-1,65 (2H, m), 1,65-2,11 (6H, m), 2,61 (1H, s), 2,71-2,97 (5H, m), 3,13 (2H, d, J = 11,7 Hz), 3,37-3,59 (2H, m), 3,94-4,16 (2H, m), 4,66-4,84 (1H, m), 7,59 (1H, s), 7,66 (1H, s), 8,40 (1H, s), 8,46 (1H, s), 8,59 (1H, s).

#### 40 Ejemplo 58

1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-ciclopropil-N-metilpiperidin-4-carboxamida

A una mezcla de ácido 1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico (0,5 g) y DMF (8,2 ml) se añadieron HATU (0,81 g), trietilamina (0,91 ml) y N-metilciclopropanamina (0,4 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó el sólido obtenido en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (0,40 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,71-0,99 (4H, m), 1,71-1,85 (2H, m), 1,96 (2H, dd, J = 12,3, 2,8 Hz), 2,64-2,85 (3H, m), 2,94 (3H, s), 3,06-3,22 (3H, m), 7,60 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,66 (1H, s), 8,37 (1H, s), 8,46 (1H, s), 8,62 (1H, s).

#### 50

## Ejemplo 59

## 1-(4-(4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida

Se irradió una mezcla de 1-(4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida (80 mg), ácido ciclopropilborónico (36 mg), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) y diclorometano (17 mg), carbonato de cesio (210 mg), DME (1,5 mg) y agua (0,30 mg) con microondas a 100°C durante 30 min. A la misma se añadieron complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) y diclorometano (17 mg) y ácido ciclopropilborónico (36 mg) y se irradió la mezcla con microondas a 100°C durante 1 h. Se añadió a la misma solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y luego se purificó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (con TFA al 0,1 %)). A las fracciones obtenidas se añadió solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida y se cristalizó el sólido obtenido en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (15 mg).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,56-0,63 (2H, m), 0,88-0,96 (2H, m), 1,73-1,83 (3H, m), 1,86-2,02 (2H, m), 2,56-2,67 (1H, m), 2,73 (2H, dt, J = 11,9, 2,3 Hz), 2,98 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,09-3,17 (2H, m), 7,49 (1H, s), 7,60 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,34 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,36 (1H, s), 8,40 (1H, s).

## Ejemplo 68

## 1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-carboxamida

Se agitó una mezcla de ácido 1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico (1,0 g), tetrahydro-2H-piran-4-amina (0,36 ml), HATU (1,7 g), trietilamina (1,9 ml) y DMF (12 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó el sólido obtenido en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (0,78 g).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,35-1,54 (2H, m), 1,78-1,98 (6H, m), 2,06-2,21 (4H, m), 2,70 (2H, td, J = 11,7, 7,2 Hz), 3,12 (2H, d, J = 12,1 Hz), 3,48 (2H, dt, J = 11,7, 2,3 Hz), 3,88-4,09 (3H, m), 5,37 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,54 (1H, s), 7,60 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,30-8,36 (2H, m), 8,39 (1H, s).

## Ejemplo 70

(2R)-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo

## A) 1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxilato de etilo

Se agitó una mezcla de 3-fluoro-4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridina (2,5 g), piperidin-4-carboxilato de etilo (4,3 ml), carbonato de potasio (5,8 g) y NMP (12 ml) a 180°C durante 7 h. A la mezcla se añadió piperidin-4-carboxilato de etilo (2,0 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a 180°C durante 2 h y luego durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió agua a 0°C y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,8 g).

MS (API+): [M+H]<sup>+</sup> 315,2.

## B) Ácido 1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico

A una solución de 1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (1,2 g), THF (15 ml) y etanol (5,0 ml) se añadió solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (3,0 ml) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M (6,0 ml). Se recogió el sólido precipitado por filtración y se lavó con agua para dar el compuesto del título (0,84 g).

MS (API+): [M+H]<sup>+</sup> 287,2.

## C) (2R)-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo

A una solución de ácido 1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico (0,25 g) y DMF (6,0 ml) se añadieron HATU (0,43 g), trietilamina (0,27 ml) y hidrocloreuro de (R)-pirrolidin-2-carbonitrilo (0,14 g) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 2 h. A la mezcla se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó el sólido obtenido en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (0,22 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,64-1,83 (4H, m), 1,97-2,07 (2H, m), 2,0-2,21 (5H, m), 2,54-2,61 (1H, m), 2,69-2,81 (2H, m), 2,89-3,04 (2H, m), 3,49-3,59 (1H, m), 3,63-3,73 (1H, m), 4,72 (1H, dd,  $J = 7,6, 3,8$  Hz), 7,54 (1H, d,  $J = 5,3$  Hz), 7,63 (1H, s), 8,31 (1H, d,  $J = 5,3$  Hz), 8,42 (1H, s), 8,44 (1H, s).

Ejemplo 70 (otro método de producción)

5 (2R)-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo

A) 1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxilato de etilo

Se agitó una mezcla de 3-fluoro-4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridina (0,80 g), piperidin-4-carboxilato de etilo (1,5 ml) y NMP (4,5 ml) a  $185^\circ\text{C}$  durante 8,5 h. Se purificó la mezcla por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,0 g).

10 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,19 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz), 1,60-1,76 (2H, m), 1,81-1,93 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,37-2,48 (1H, m), 2,65-2,77 (2H, m), 2,88-2,99 (2H, m), 4,09 (2H, c,  $J = 7,2$  Hz), 7,53 (1H, d,  $J = 4,9$  Hz), 7,63 (1H, s), 8,31 (1H, d,  $J = 5,3$  Hz), 8,41 (1H, s), 8,42 (1H, s).

B) Ácido 1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico

15 A una solución de 1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (2,8 g), THF (30 ml) y etanol (10 ml) se añadió solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (7,0 ml) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se neutralizó la mezcla con ácido clorhídrico 1 M (14 ml) a  $0^\circ\text{C}$ . Se recogió el sólido obtenido por filtración y se lavó con agua para dar el compuesto del título (2,2 g).

20 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,54-1,75 (2H, m), 1,78-1,92 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,25-2,41 (1H, m), 2,63-2,75 (2H, m), 2,86-2,98 (2H, m), 7,53 (1H, d,  $J = 4,9$  Hz), 7,63 (1H, s), 8,30 (1H, d,  $J = 5,3$  Hz), 8,39-8,45 (2H, m), 12,33 (1H, s a).

C) (2R)-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo (cristales brutos)

25 A una suspensión de ácido 1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico (80 g) y acetonitrilo (0,32 l) se añadieron DIPEA (0,21 l), (R)-prolinamida (40 g) y 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisforinan-2,4,6-trióxido (solución 1,7 M de acetato de etilo, 0,28 l) a  $0^\circ\text{C}$ . Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, a la mezcla se añadió 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisforinan-2,4,6-trióxido (solución 1,7 M de acetato de etilo, 0,35 l) y se agitó la mezcla durante la noche a  $70^\circ\text{C}$ . A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de hidrogeno-carbonato de sodio (1600 ml) a  $0^\circ\text{C}$  y se extrajo la mezcla con un disolvente mixto de acetato de etilo y THF. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se purificó la solución por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo). Se evaporó el disolvente a presión reducida, se añadió al residuo éter diisopropílico y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se recogió el sólido por filtración y se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título (93 g).

30 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,57-1,82 (4H, m), 1,89-2,30 (7H, m), 2,53-2,83 (3H, m), 2,86-3,06 (2H, m), 3,41-3,58 (1H, m), 3,62-3,75 (1H, m), 4,72 (1H, dd,  $J = 7,4, 4,0$  Hz), 7,53 (1H, d,  $J = 5,3$  Hz), 7,63 (1H, s), 8,31 (1H, d,  $J = 5,3$  Hz), 8,41 (1H, s), 8,43 (1H, s).

35 D) (2R)-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo

40 Se disolvieron los cristales (103 g) de (2R)-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo en etanol (620 ml) a  $70^\circ\text{C}$ , se añadió heptano (620 ml) gota a gota a los mismos a la misma temperatura y se agitó la mezcla durante 1 h. Se añadió heptano (820 ml) otra vez a los mismos durante 1 h y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se recogieron los cristales por filtración y se lavaron con heptano (1,0 l) para dar el compuesto del título (92 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,59-1,83 (4H, m), 1,89-2,29 (7H, m), 2,53-2,82 (3H, m), 2,88-3,07 (2H, m), 3,43-3,58 (1H, m), 3,66-3,72 (1H, m), 4,72 (1H, dd,  $J = 7,6, 3,8$  Hz), 7,53 (1H, d,  $J = 4,9$  Hz), 7,63 (1H, s), 8,31 (1H, d,  $J = 5,3$  Hz), 8,41 (1H, s), 8,43 (1H, s).

p. f.:  $178^\circ\text{C}$

45 Ejemplo 79

1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-3,3-difluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-carboxamida

A) 3-(4-((benciloxi)metil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)-4-cloropiridina

50 Se agitó una mezcla de 4-((benciloxi)metil)-3,3-difluoropiperidina (560 mg), 3-bromo-4-cloropiridina (490 mg), acetato de paladio (26 mg), xantphos (140 mg), terc-butóxido de sodio (340 mg) y tolueno (12 ml) con irradiación de microondas a  $120^\circ\text{C}$  durante 3 h. Se filtró la mezcla a través de una almohadilla de NH-gel de sílice (acetato de etilo)

y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y luego cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (550 mg).

5 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,74-1,92 (1H, m), 2,13-2,37 (2H, m), 2,83-2,94 (1H, m), 2,98-3,15 (1H, m), 3,44-3,56 (2H, m), 3,59-3,71 (1H, m), 3,94 (1H, dd, J = 9,3, 4,0 Hz), 4,53 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,59 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,27-7,40 (6H, m), 8,21 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,29 (1H, s).

B) 3-(4-((benciloxi)metil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)-4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridina

10 Se agitó una mezcla de 3-(4-((benciloxi)metil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)-4-cloropiridina (1,9 g), 4-cloro-1H-pirazol (0,72 g), ácido p-toluenosulfónico monohidratado (0,21 g) y 2-propanol (12 ml) con irradiación de microondas a 150°C durante 6 h. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo/solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,5 g).

15 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,59-1,74 (1H, m), 2,05-2,33 (2H, m), 2,65-2,79 (1H, m), 2,94-3,16 (2H, m), 3,27-3,40 (1H, m), 3,52 (1H, t, J = 8,9 Hz), 3,92 (1H, dd, J = 9,3, 4,0 Hz), 4,53 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,57 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,27-7,40 (5H, m), 7,63 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,67 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,44 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,52 (1H, s).

C) (1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metanol

20 A una mezcla de 3-(4-((benciloxi)metil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)-4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridina (1,5 g) y acetonitrilo (30 ml) se añadió yoduro de trimetilsililo (5,0 ml) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. A la mezcla se añadió agua con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 10 min. A la mezcla se añadieron piridina (15 ml), solución acuosa de tiosulfato de sodio y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano y metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,91 g).

25 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,57-1,78 (2H, m), 1,90-2,21 (2H, m), 2,70-2,83 (1H, m), 2,95-3,17 (2H, m), 3,29-3,42 (1H, m), 3,70-3,81 (1H, m), 4,03-4,12 (1H, m), 7,64 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,68 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,46 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,51 (1H, s).

D) Tetrafluoroborato de (1r,3s,5R,7S)-1-metil-2-oxo-2-azaadamantan-2-io

30 A una mezcla de 1-metil-2-azaadamantan-N-oxilo (1,5 g) y agua (5,0 ml) se añadió gota a gota solución acuosa al 42 % de ácido tetrafluorobórico (1,9 ml) durante 30 min a temperatura ambiente. Después de confirmar que la solución de reacción se había vuelto marrón dorada, se añadió a la misma solución acuosa de hipoclorito de sodio (6,1 ml) durante 1 h con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 h más. Se recogió el precipitado por filtración, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso al 5 % enfriado con hielo (15 ml), agua (15 ml) y éter dietílico enfriado con hielo (75 ml) y se secó a 50°C durante 24 h para dar el compuesto del título (850 mg).

35 Anál. calc. para  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{BF}_4\text{NO}$ : C, 47,46; H, 6,37; N, 5,49. Enc.: C, 47,47; H, 6,40; N, 5,50.

E) Ácido 1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-3,3-difluoropiperidin-4-carboxílico

40 A una mezcla de (1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metanol (0,91 g) y acetonitrilo (20 ml)/solución tampón de ácido fosfórico de pH 6,8 (10 ml) se añadieron sucesivamente clorito de sodio (1,3 g) y tetrafluoroborato de (1r,3s,5R,7S)-1-metil-2-oxo-2-azaadamantan-2-io (42 mg). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 h, se añadió a la misma 2-metilbut-2-eno (6,0 ml) y se agitó la mezcla durante 15 min más. Se evaporó gran parte del disolvente, se añadió agua y se agitó la mezcla con enfriamiento con hielo durante 30 min. Se recogió el precipitado resultante por filtración, se lavó con agua y éter dietílico y se secó para dar el compuesto del título (0,85 g).

45 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,82-2,00 (2H, m), 2,79-2,94 (2H, m), 3,00-3,13 (1H, m), 3,19-3,34 (2H, m), 7,58 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,99 (1H, d, J = 0,5 Hz), 8,43 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,57 (1H, s), 8,63 (1H, d, J = 0,5 Hz), 12,90 (1H, s a).

F) 1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-3,3-difluoro-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-carboxamida

50 Se agitó una mezcla de ácido 1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-3,3-difluoropiperidin-4-carboxílico (30 mg), tetrahidropiran-4-ilamina (12 mg), HATU (43 mg), DIPEA (20  $\mu\text{l}$ ) y DMF (1,0 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo/agua y se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano y metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (30 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,43-1,59 (2H, m), 1,87-2,01 (2H, m), 2,05-2,15 (2H, m), 2,64-2,83 (2H, m), 3,02-3,25 (2H, m), 3,41-3,56 (3H, m), 3,90-4,11 (3H, m), 5,80 (1H, d,  $J = 5,7$  Hz), 7,63 (1H, d,  $J = 5,3$  Hz), 7,68 (1H, s), 8,43-8,50 (3H, m).

## Ejemplo 82

## 5 2-metil-8-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona

## A) 4-etil-4-(cianometil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo

A una mezcla de diisopropilamina (4,7 g) y THF (75 ml) se añadió solución de n-butil-litio y hexano (1,6 M, 29 ml) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla durante 30 min. A la mezcla se añadió una mezcla de 4-etil-piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo (6,0 g) y THF (10 ml) con enfriamiento con hielo, se agitó la mezcla con enfriamiento con hielo durante 3 h y se añadió a la misma 2-bromoacetronitrilo (5,6 g) con enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla durante 12 h y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se añadió agua a la misma y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,6 g).

15 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,21 (3H, t,  $J = 7,0$  Hz), 1,39 (9H, s), 1,43-1,54 (2H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,87 (2H, s), 2,96-3,12 (2H, m), 3,57-3,67 (2H, m), 4,11-4,22 (2H, m).

## B) 1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de 4-etil-4-(cianometil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo (2,5 g), cloruro de cobalto (II) hexahidratado (1,0 g) y metanol (50 ml) se añadió borohidruro de sodio (1,6 g) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla con enfriamiento con hielo durante 2 h y luego a temperatura ambiente durante 2 días y luego 60°C durante 1 h. Se añadió a la misma amoníaco acuoso al 28 %, se retiró el precipitado por filtración y se extrajo el filtrado con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,1 g).

25 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,25-1,35 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,45-1,58 (2H, m), 1,90-1,98 (2H, m), 2,90 (2H, s a), 3,16 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz), 3,76-3,86 (2H, m), 7,56 (1H, s a).

## C) Hidrocloruro de 2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona

A una mezcla de 1-oxo-2,8-diazaespiro[4,5]decan-8-carboxilato de terc-butilo (400 mg), acetato de etilo (10 ml) y etanol (2,0 ml) se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (5,0 ml) a temperatura ambiente, se agitó la mezcla a 60°C durante 2 h y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se diluyó el residuo con acetato de etilo y se recogió el sólido obtenido por filtración para dar el compuesto del título (240 mg).

30 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,47-1,64 (2H, m), 1,77-1,92 (2H, m), 1,93-2,03 (2H, m), 2,81-3,03 (2H, m), 3,11-3,34 (4H, m), 7,72 (1H, s a), 8,62-9,33 (2H, m).

## D) 8-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona

35 Se agitó una mezcla de 3-fluoro-4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridina (50 mg), hidrocloruro de 2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona (54 mg), carbonato de potasio (120 mg) y NMP (0,20 ml) a 160°C durante 1 día y luego a 180°C durante 7 h. Se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (36 mg).

40 MS (API+):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  312,2.

## E) 2-metil-8-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona

A una mezcla de 8-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona (35 mg) y DMF (0,50 ml) se añadió hidruro de sodio (60 %, 6,7 mg) con enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min con atmósfera de nitrógeno, a la mezcla se añadió una mezcla de yoduro de metilo (7,0  $\mu\text{l}$ ) y DMF (0,50 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se recristalizó el sólido obtenido en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (18 mg).

50 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,46 (2H, d,  $J = 13,6$  Hz), 1,95-2,12 (4H, m), 2,17 (3H, s), 2,76 (2H, dt,  $J = 12,0, 2,5$  Hz), 2,87 (3H, s), 3,08 (2H, td,  $J = 12,1, 3,4$  Hz), 3,27-3,37 (2H, m), 7,53 (1H, s), 7,60 (1H, d,  $J = 5,3$  Hz), 8,34 (1H,

d, J = 5,3 Hz), 8,40 (2H, d, J = 4,9 Hz).

#### Ejemplo 83

1-(4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida

- 5 Se calentó una mezcla de 1-(4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida (60 mg), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (15 mg), cianuro de cinc (56 mg), DPPF (18 mg) y DMF anhidro (1,5 ml) a 100°C durante 7 h con atmósfera de argón. Se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, se añadió a la mezcla otra vez Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (7,0 mg) y se calentó la mezcla a 100°C durante 5 h con atmósfera de argón. Se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y se retiró la sustancia insoluble por filtración. Al filtrado se añadieron acetato de etilo y agua y se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida.
- 10 Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y luego se purificó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetronitrilo (con TFA al 0,1 %)). A las fracciones obtenidas se añadió solución acuosa saturada de hidrogeno-carbonato de sodio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida y se cristalizó el sólido obtenido en acetato de etilo/THF/hexano para dar el compuesto del título (17 mg).
- 15 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,58-1,69 (4H, m), 2,65-2,91 (8H, m), 3,01 (3H, s), 7,54 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,39 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,44 (1H, s), 8,53 (1H, s), 9,32 (1H, s).

#### Ejemplo 86

N-ciclopropil-N-metil-1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxamida

- 20 A una mezcla de ácido 1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico (0,5 g) y DMF (8,2 ml) se añadieron HATU (0,86 g), trietilamina (0,97 ml) y N-metilciclopropanamina (0,15 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó el sólido obtenido en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (0,25 g).
- 25 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,68-1,00 (4H, m), 1,77 (2H, s), 1,96 (2H, dd, J = 12,3, 2,8 Hz), 2,17 (3H, s), 2,65-2,83 (3H, m), 2,94 (3H, s), 3,14 (3H, d, J = 11,7 Hz), 7,54 (1H, s), 7,62 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,25-8,50 (3H, m).

#### Ejemplo 87

(2R)-1-((1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo

A) N'-acetil-3-fluoroisonicotinohidrazida

- 30 Se calentó una mezcla de ácido 3-fluoroisonicotínico (4,5 g) y cloruro de tionilo (20 ml) para hacerla hervir a reflujo con atmósfera de nitrógeno durante 4 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se suspendió el residuo en tolueno y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se suspendió el residuo en THF (20 ml), se añadió la suspensión gota a gota a una mezcla de acetohidrazida (2,8 g), trietilamina (9,8 ml) y THF (20 ml) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se retiró la sustancia insoluble por filtración y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (3,9 g).
- 35

MS (API+): [M+H]<sup>+</sup> 198,1.

B) 2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-metil-1,3,4-tiadiazol

- 40 A una mezcla de N'-acetil-3-fluoroisonicotinohidrazida (3,8 g) y tolueno (100 ml) se añadió 2,4 disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano (7,8 g) y se agitó la mezcla a 110°C durante 5 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,6 g).

MS (API+): [M+H]<sup>+</sup> 196,1.

C) 1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxilato de etilo

- 45 Se agitó una mezcla de 2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-metil-1,3,4-tiadiazol (1,5 g), piperidin-4-carboxilato de etilo (1,8 g), carbonato de potasio (1,6 g) y NMP (8,0 ml) a 150°C durante 2 h. Se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se lavó el sólido obtenido con acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (1,5 g).
- 50

MS (API+): [M+H]<sup>+</sup> 333,2.

D) Ácido 1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico

5 A una mezcla de 1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxilato etilo (1,5 g), THF (10 ml) y metanol (3,0 ml) se añadió solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (2,2 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante la noche. A la mezcla se añadió otra vez solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (2,2 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 min. Se neutralizó la mezcla con ácido clorhídrico 1 M y se recogió el sólido obtenido por filtración para dar el compuesto del título (1,3 g).

MS (API+): [M+H]<sup>+</sup> 305,2.

E) (2R)-1-((1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo

10 A una mezcla de ácido 1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico (80 mg), DIPEA (0,23 ml) y DMF (0,50 ml) se añadió HATU (150 mg) y se añadió a la misma una mezcla de hidrócloruro de (R) pirrolidin-2-carbonitrilo (52 mg) y DMF (0,50 ml) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se recristalizó el sólido obtenido en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (59 mg).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,77-2,01 (2H, m), 2,07-2,41 (6H, m), 2,45-2,63 (1H, m), 2,80-2,88 (3H, m), 2,89-3,08 (2H, m), 3,18 (2H, d, J = 3,4 Hz), 3,44-3,65 (1H, m), 3,68-3,81 (1H, m), 4,66-4,85 (1H, m), 8,20 (1H, d, J = 5,7 Hz), 8,53 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,60-8,68 (1H, m).

20 Ejemplo 114

1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)-L-prolinamida

25 A una mezcla de ácido 1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico (100 mg), DIPEA (0,31 ml) y DMF (2,0 ml) se añadieron HATU (200 mg) y (S)-pirrolidin-2-carboxamida (48 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se diluyó la mezcla con agua y salmuera saturada y se extrajo con acetato de etilo/THF. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (92 mg).

30 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,74-2,23 (10H, m), 2,36-2,58 (2H, m), 2,65-2,82 (2H, m), 3,05-3,23 (2H, m), 3,49-3,72 (2H, m), 4,61 (1H, dd, J = 8,1, 2,1 Hz), 5,28 (1H, s a), 6,88 (1H, s a), 7,54 (1H, s), 7,58-7,63 (1H, m), 8,30-8,37 (2H, m), 8,37-8,42 (1H, m).

Ejemplo 118

4,4-difluoro-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)-L-prolinamida

35 A una mezcla de ácido 1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico (300 mg) y DMF (6,0 ml) se añadieron HATU (520 mg), trietilamina (0,32 ml) y (S)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxamida (240 mg) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 1 h. A la mezcla se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se lavó una parte (53 mg) del sólido obtenido con éter para dar el compuesto del título (39 mg).

40 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,56-1,85 (4H, m), 2,12 (3H, s), 2,25-2,37 (1H, m), 2,62-2,80 (3H, m), 2,88-3,04 (3H, m), 3,86-4,24 (2H, m), 4,44 (1H, dd, J = 9,5, 4,9 Hz), 7,07 (1H, s), 7,38 (1H, s a), 7,53 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,63 (1H, s), 8,31 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,40 (1H, s), 8,43 (1H, s).

Ejemplo 120

(2S)-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo

45 A una mezcla de ácido 1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico (100 mg), DIPEA (0,31 ml) y DMF (2,0 ml) se añadieron HATU (200 mg) y hidrócloruro de (S)-pirrolidin-2-carbonitrilo (56 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se diluyó la mezcla con agua y salmuera saturada y se extrajo con acetato de etilo/THF. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se recristalizó el sólido obtenido en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (86 mg).

50 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,70-2,05 (4H, m), 2,10-2,60 (8H, m), 2,62-2,88 (2H, m), 3,02-3,27 (2H, m), 3,44-3,60 (1H, m), 3,64-3,77 (1H, m), 4,59-4,88 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,61 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,30-8,38 (2H, m), 8,40 (1H, s).



## Ejemplo 121

(2S)-4,4-difluoro-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo

A una mezcla de 4,4-difluoro-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)-L-prolinamida (380 mg), imidazol (62 mg) y piridina (4,5 ml) se añadió oxocloruro de fósforo (0,7 ml) a -40°C y se agitó la mezcla a -20°C durante 1 h. A la mezcla se añadió ácido clorhídrico 1 M (30 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (290 mg).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,52-1,85 (4H, m), 2,12 (3H, s), 2,61-3,06 (6H, m), 3,92-4,32 (3H, m), 5,04 (1H, dd, J = 9,1, 3,0 Hz), 7,53 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,63 (1H, s), 8,31 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,42 (2H, d, J = 6,8 Hz).

## Ejemplo 124

1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)-D-prolinamida

A una mezcla de ácido 1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico (52 mg) y DMF (1,0 ml) se añadieron HATU (90 mg), trietilamina (0,056 ml) y (R)-prolinamida (25 mg) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 2 h. A la mezcla se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano y metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (62 mg).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,58-1,98 (8H, m), 2,12 (3H, s), 2,62-2,81 (2H, m), 2,87-3,04 (2H, m), 3,40-3,67 (2H, m), 4,15-4,39 (1H, m), 5,74 (1H, s), 6,84 (1H, s), 7,12-7,23 (1H, m), 7,50-7,56 (1H, m), 7,63 (1H, s), 8,30 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,39-8,46 (2H, m).

## Ejemplo 125

2-metil-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)-D-prolinamida

A) Hidrocloruro de (R)-2-metilpirrolidin-2-carboxilato de metilo

A una mezcla de ácido (R)-2-metilpirrolidin-2-carboxílico (400 mg) y metanol (10 ml) se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,68 ml) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se suspendió el residuo en acetato de etilo y se recogió el sólido obtenido por filtración para dar el compuesto del título (400 mg).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,86 (3H, s), 1,93-2,25 (3H, m), 2,33-2,53 (1H, m), 3,48-3,69 (2H, m), 3,86 (3H, s), 9,47 (1H, s a), 10,48 (1H, s a).

B) (R)-2-metil-1-(1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo

A una mezcla de ácido 1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico (200 mg), hidrocloruro de (R)-2-metilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (150 mg) y DMF (3,0 ml) se añadieron HATU (400 mg) y DIPEA (0,61 ml) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (190 mg). MS (API+): [M+H]<sup>+</sup> 412,3.

C) Ácido (R)-2-metil-1-(1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico

A una mezcla de (R)-2-metil-1-(1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo (160 mg), THF (1,0 ml) y metanol (0,30 ml) se añadió solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (0,39 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h y luego durante la noche a 50°C. Se acidificó la mezcla (pH = 4) con ácido clorhídrico 1 M, se diluyó con salmuera saturada y se extrajo con acetato de etilo/THF. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título (160 mg).

MS (API+): [M+H]<sup>+</sup> 398,2.

D) 2-metil-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)-D-prolinamida

A una mezcla de ácido (R)-2-metil-1-(1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico (160 mg), DIPEA (0,11 ml) y DMF (2,0 ml) se añadió HATU (230 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla se añadió solución 0,4 M de amoníaco/THF (1,5 ml) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con agua, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera

saturada y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (110 mg).

5 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,68 (3H, s), 1,70-2,03 (7H, m), 2,17 (3H, s), 2,43-2,79 (4H, m), 3,09-3,21 (2H, m), 3,55-3,77 (2H, m), 5,25 (1H, s a), 6,91 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,61 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,31-8,38 (2H, m), 8,40 (1H, s).

Ejemplo 126

2-metil-1-((1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)-D-prolinamida

A) (R)-2-metil-1-((1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo

10 A una mezcla de ácido 1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico (200 mg), hidrocloreuro de (R)-2-metilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (130 mg) y DMF (3,0 ml) se añadieron HATU (380 mg) y DIPEA (0,57 ml) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (250 mg).

15 MS (API+): [M+H]<sup>+</sup> 430,1.

B) Ácido (R)-2-metil-1-((1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico

20 A una mezcla de (R)-2-metil-1-((1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo (250 mg), THF (1,5 ml) y metanol (0,50 ml) se añadió solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (1,1 ml) y se calentó la mezcla para hacerla hervir a reflujo durante 2 h. Se acidificó la mezcla (pH de 4 a 5) con ácido clorhídrico 1 M, se diluyó con salmuera saturada y se extrajo con acetato de etilo/THF. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título (230 mg). MS (API+): [M+H]<sup>+</sup> 416,2.

C) 2-metil-1-((1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)-D-prolinamida

25 A una mezcla de ácido (R)-2-metil-1-((1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-carbonil)pirrolidin-2-carboxílico (220 mg), DIPEA (0,14 ml) y DMF (2,0 ml) se añadió HATU (300 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla se añadió solución 0,4 M de amoníaco/THF (2,0 ml) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con salmuera saturada y se extrajo con acetato de etilo/THF. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (160 mg).

30 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,71 (3H, s), 1,73-2,23 (7H, m), 2,49-2,68 (2H, m), 2,84 (3H, s), 2,89-3,01 (2H, m), 3,11-3,22 (2H, m), 3,60-3,81 (2H, m), 5,29 (1H, s a), 6,83 (1H, s a), 8,20 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,52 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,65 (1H, s).

Ejemplo 127

35 (2R)-2-metil-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo

40 A una mezcla de 2-metil-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)-D-prolinamida (100 mg) y piridina (2,0 ml) se añadió anhídrido trifluoroacético (0,039 ml) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla se añadió otra vez anhídrido trifluoroacético (0,039 ml) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla se añadió anhídrido trifluoroacético (0,078 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (76 mg).

45 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,76 (3H, s), 1,80-2,14 (7H, m), 2,18 (3H, s), 2,36-2,60 (2H, m), 2,71 (2H, t, J = 11,7 Hz), 3,07-3,24 (2H, m), 3,53-3,76 (2H, m), 7,54 (1H, s), 7,61 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,31-8,36 (2H, m), 8,40 (1H, s).

Ejemplo 128

(2R)-2-metil-1-((1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo

50 A una mezcla de 2-metil-1-((1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)-D-prolinamida (160 mg) y piridina (2,0 ml) se añadió anhídrido trifluoroacético (0,2 ml) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla en atmósfera de nitrógeno, con enfriamiento con hielo durante 15 min. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio con enfriamiento con hielo y se diluyó la mezcla con salmuera saturada y se extrajo con

acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se recristalizó el sólido obtenido en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (87 mg).

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,78 (3H, s), 1,82-1,97 (2H, m), 2,03-2,28 (5H, m), 2,44-2,61 (2H, m), 2,86 (3H, s), 2,93 (2H, tt,  $J = 11,9, 2,5$  Hz), 3,11-3,22 (2H, m,  $J = 5,9, 3,6$  Hz), 3,59-3,79 (2H, m), 8,20 (1H, d,  $J = 4,5$  Hz), 8,53 (1H, d,  $J = 4,9$  Hz), 8,64 (1H, s).

Ejemplo 129

(2R)-1-((1-(4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo

- 10 A) 3-fluoro-N-(2-hidroxiopropil)isonicotinamida

Se calentó una mezcla de ácido 3-fluoroisonicotínico (4,5 g) y cloruro de tionilo (20 ml) para hacerla hervir a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 4 h. Se concentró la mezcla a presión reducida y al residuo se añadió THF anhidro (20 ml). A la mezcla se añadió gota a gota una mezcla de 1-aminopropan-2-ol (2,9 g), DIPEA (12 ml) y THF (20 ml) a 0°C y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla a presión reducida y al residuo se añadió THF. Se retiró la sustancia insoluble por filtración y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (4,9 g).

MS (API+):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  199,1.

B) 3-fluoro-N-(2-oxopropil)isonicotinamida

- 20 A una mezcla de 3-fluoro-N-(2-hidroxiopropil)isonicotinamida (4,4 g), trietilamina (6,2 ml) y DMSO (70 ml) se añadió complejo de trióxido de azufre (7,0 g) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante la noche. Se concentró la mezcla a presión reducida y al residuo se añadieron agua y acetato de etilo. Se alcalinizó la mezcla con solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo y THF. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,9 g).

MS (API+):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  197,2.

C) 2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-metiltiazol

- 30 A una mezcla de 3-fluoro-N-(2-oxopropil)isonicotinamida (1,9 g) y tolueno (30 ml) se añadió 2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditio-2,4-difosfetano (4,7 g) y se agitó la mezcla a 110°C durante 1 h. Se concentró la mezcla a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,0 g).

MS (API+):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  195,1.

D) 1-(4-(5-metiltiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxilato de etilo

- 35 Se agitó una mezcla de 2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-metiltiazol (500 mg), piperidin-4-carboxilato de etilo (610 mg), carbonato de potasio (530 mg) y NMP (2,0 ml) durante la noche a 150°C. Se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y se añadió a la misma piperidin-4-carboxilato de etilo (2,0 ml). Se agitó la mezcla a 180°C durante 2 h y luego durante la noche a temperatura ambiente. Se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, se añadió a la misma agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (780 mg).

MS (API+):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  332,2.

E) Ácido 1-(4-(5-metiltiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico

- 45 Se disolvió 1-(4-(5-metiltiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (770 mg) en THF (5,0 ml) y metanol (2,0 ml), a la solución se añadió solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (2,3 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se neutralizó la mezcla con ácido clorhídrico 1 M (4,7 ml) y se recogió el sólido precipitado por filtración para dar el compuesto del título (480 mg).

MS (API+):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  304,1.

F) (2R)-1-((1-(4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo

- 50 A una mezcla de ácido 1-(4-(5-metiltiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico y DMF (1,0 ml) se añadieron HATU (86 mg), trietilamina (0,053 ml) y hidrocloreuro de (R)-pirrolidin-2-carbonitrilo (28 mg) a temperatura ambiente y se agitó

la mezcla durante 2 h. A la mezcla se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó el sólido obtenido en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (39 mg).

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,75-2,30 (8H, m), 2,53 (3H, d, J = 0,8 Hz), 2,61-2,75 (1H, m), 2,91-3,11 (4H, m), 3,52-3,63 (1H, m), 3,68-3,78 (1H, m), 4,75 (1H, dd, J = 7,2, 3,8 Hz), 7,72 (1H, d, J = 1,1 Hz), 8,03 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,44 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,68 (1H, s).

Ejemplo 130

(2R)-4,4-difluoro-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo

- 10 A) Ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxi-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxílico

Se calentó una mezcla de ácido (2R,4R)-4-hidroxi-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxílico (5,3 g), dicarbonato de di-terc-butilo (19 ml), trietilamina (1 ml) y metanol (9 ml) para hacerla hervir a reflujo durante 2 h. Se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se ajustó el residuo a pH 2 con dihidrogenofosfato de sodio (40 mg) y ácido clorhídrico diluido con enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla con enfriamiento con hielo durante 30 min y se extrajo con acetato de etilo/2-propanol (5:1). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título (9,3 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,31-1,41 (9H, m), 1,75-1,86 (1H, m), 2,23-2,39 (1H, m), 3,03-3,15 (1H, m), 3,43-3,54 (1H, m), 4,03-4,13 (1H, m), 4,15-4,25 (1H, m).

- 20 B) (2R,4R)-2-carbamoil-4-hidroxi-4,4-difluoropirrolidin-1-carboxilato de -terc-butilo

A una mezcla de ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxi-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxílico (500 mg) y acetonitrilo (6,0 ml) se añadieron hidrocloreto de WSC (500 mg) y HOBt monohidratado (400 mg) con enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 h y se enfrió hasta 0°C y a la misma se añadió amoníaco acuoso al 28 % (0,60 ml). Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 15 min y luego a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla se añadió sulfato de sodio, se retiró la sustancia insoluble por gel de sílice (NH, acetato de etilo) y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (320 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,30-1,43 (9H, m), 1,65-1,75 (1H, m), 2,21-2,35 (1H, m), 3,13-3,22 (1H, m), 3,41-3,50 (1H, m), 3,97-4,17 (2H, m), 5,25 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,04-7,16 (1H, m), 7,39-7,49 (1H, m).

- 30 C) (R)-2-carbamoil-4-oxopirrolidin-1-carboxilato de -terc-butilo

A una mezcla de (2R,4R)-2-carbamoil-4-hidroxi-4,4-difluoropirrolidin-1-carboxilato de -terc-butilo (4,0 g) y acetato de etilo (40 ml)/agua (40 ml) se añadieron óxido de rutenio (IV) monohidratado (0,13 g) y peryodato de sodio (11 g) con enfriamiento con hielo. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h y se extrajo con acetato de etilo/2-propanol (5:1). Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,4 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,36-1,44 (9H, m), 2,24-2,37 (1H, m), 2,93-3,12 (1H, m), 3,63-3,85 (2H, m), 4,44-4,58 (1H, m), 7,04-7,21 (1H, m), 7,58 (1H, s a).

D) (R)-2-carbamoil-4,4-difluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 40 A una mezcla de (R)-2-carbamoil-4-oxopirrolidin-1-carboxilato de -terc-butilo (2,4 g) y diclorometano (50 ml) se añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (5,8 ml) a -5°C. Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 15 min y luego a temperatura ambiente durante 3,5 h. Se vertió la mezcla en bicarbonato de sodio y hielo, se agitó durante 40 min y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,4 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,30-1,46 (9H, m), 2,20-2,42 (1H, m), 2,65-2,88 (1H, m), 3,61-3,83 (2H, m), 4,9-4,32 (1H, m), 7,05-7,19 (1H, m), 7,40-7,53 (1H, m).

E) (R)-2-ciano-4,4-difluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 50 A una mezcla de (R)-2-carbamoil-4,4-difluoropirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,1 g) y piridina (10 ml) se añadió anhídrido trifluoroacético (0,79 ml) a -5°C. Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 15 min y luego a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo/agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente

a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,82 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,45 (9H, s), 2,67-3,01 (2H, m), 3,63-3,87 (2H, m), 4,96 (1H, dd,  $J = 9,1, 2,7$  Hz).

F) (R)-4-metilbencensulfonato de 4,4-difluoropirrolidin-2-carbonitrilo

- 5 Se agitó una mezcla de (R)-2-ciano-4,4-difluoropirrolidin-1-carboxilato de -terc-butilo (0,82 g), ácido p-toluenosulfónico monohidratado (1,3 g) y acetonitrilo (15 ml) a temperatura ambiente durante 18 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se concentró la solución otra vez a presión reducida. Al sólido resultante se añadieron sucesivamente éter dietílico y acetato de etilo y se recogió el precipitado por filtración y se lavó con acetato de etilo frío para dar el compuesto del título (0,67 g).

- 10 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2,37 (3H, s), 2,81-3,13 (2H, m), 3,71-3,95 (2H, m), 5,02-5,11 (1H, m), 7,23 (2H, d,  $J = 8,0$  Hz), 7,68-7,74 (2H, m).

G) (2R)-4,4-difluoro-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo

- 15 Una mezcla de ácido 1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico (60 mg), (R)-4-metilbencenosulfonato de 4,4-difluoropirrolidin-2-carbonitrilo (96 mg), HATU (110 mg), DIPEA (0,11 ml) y DMF (2,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo/agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (70 mg).

- 20 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,60-1,84 (4H, m), 2,12 (3H, s), 2,54-3,04 (7H, m), 4,04-4,30 (2H, m), 5,04 (1H, dd,  $J = 9,3, 3,2$  Hz), 7,53 (1H, d,  $J = 5,3$  Hz), 7,63 (1H, s), 8,31 (1H, d,  $J = 4,9$  Hz), 8,39-8,44 (2H, m).

Ejemplo 131

(2R)-1-((4-fluoro-1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo

A) 4-fluoro-1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxilato de etilo

- 25 Se agitó una mezcla de 2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-metil-1,3,4-tiadiazol (300 mg), 4-fluoropiperidin-4-carboxilato de etilo (650 mg), carbonato de potasio (320 mg) y NMP (1,0 ml) con irradiación de microondas a  $180^\circ\text{C}$  durante 1 h. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (130 mg).

MS (API+):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  351,1.

- 30 B) (2R)-1-((4-fluoro-1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo

- 35 A una mezcla de 4-fluoro-1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (120 mg), THF (1,0 ml) y metanol (0,30 ml) se añadió solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (0,35 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Se acidificó la mezcla ( $\text{pH} = 4$ ) con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo/THF/2-propanol y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se suspendió el residuo en tolueno y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se lavó el sólido obtenido con acetato de etilo. A una mezcla del sólido obtenido, hidrocloreuro de (R)-pirrolidin-2-carbonitrilo (56 mg) y DMF (1,0 ml) se añadieron HATU (160 mg) y DIPEA (0,19 ml) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con salmuera saturada y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se recristalizó el sólido obtenido en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (20 mg).

- 40 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,96-2,76 (8H, m), 2,80-2,91 (3H, m), 2,96-3,11 (2H, m), 3,17-3,39 (2H, m), 3,47-4,03 (2H, m), 4,70-5,21 (1H, m), 8,21 (1H, d,  $J = 5,3$  Hz), 8,55 (1H, d,  $J = 5,3$  Hz), 8,70 (1H, s).

Ejemplo 132

(2R)-4,4-difluoro-1-((1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo

- 45 A una mezcla de ácido 1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico (60 mg), 4-metilbencenosulfonato de (R)-4,4-difluoropirrolidin-2-carbonitrilo (54 mg) y DMF (1 ml) se añadieron HATU (100 mg) y DIPEA (0,12 ml) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con salmuera saturada y se extrajo con acetato de etilo/THF. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se recristalizó el sólido obtenido en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (41 mg).

- 50

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,80-1,99 (2H, m), 2,08-2,28 (2H, m), 2,37-2,56 (1H, m), 2,72-2,84 (2H, m), 2,86 (3H, s), 2,95 (2H, dt,  $J = 11,9, 2,7$  Hz), 3,12-3,25 (2H, m), 3,92-4,11 (2H, m), 5,00 (1H, t,  $J = 6,6$  Hz), 8,21 (1H, d,  $J = 4,9$  Hz), 8,54 (1H, d,  $J = 5,3$  Hz), 8,64 (1H, s).

## Ejemplo 133

## 5 ((2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)(1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanona

A una mezcla de ácido 1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico (80 mg), (R)-2-(metoximetil)pirrolidina (36 mg) y DMF (1,0 ml) se añadieron HATU (150 mg) y DIPEA (0,14 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se recristalizó el sólido obtenido en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (76 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,73-2,38 (8H, m), 2,46-2,81 (1H, m), 2,84 (3H, s), 2,94 (2H, t,  $J = 12,1$  Hz), 3,08-3,22 (2H, m), 3,27-3,67 (7H, m), 4,08-4,36 (1H, m), 8,20 (1H, d,  $J = 5,3$  Hz), 8,52 (1H, d,  $J = 5,3$  Hz), 8,64 (1H, s).

## Ejemplo 142

## 15 (2R)-1-((1-(2,4'-bipiridin-3'-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo

## A) Sulfato de 1,3-dimetil-2,3-dihidro-2-oxopiridinio

A una mezcla de 1,3-dimetilurea (40 g), 1,1,3,3-tetrametoxipropano (55 ml) y metanol (400 ml) se añadió gota a gota lentamente ácido sulfúrico concentrado (27 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a 50°C durante 30 min. Se enfrió la mezcla hasta 5°C y se recogió el precipitado por filtración y se lavó con metanol para dar el compuesto del título (31 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3,71 (6H, s), 7,05 (1H, t,  $J = 6,1$  Hz), 9,09 (2H, d,  $J = 6,1$  Hz).

## B) 3'-bromo-2,4'-bipiridina

A una mezcla de 1-(3-bromopiridin-4-il)etanona (1,0 g), sulfato de 1,3-dimetil-2,3-dihidro-2-oxopiridinio (0,91 g) y acetonitrilo (4,0 ml) se añadió trietilamina (1,1 ml) con enfriamiento con hielo y se calentó la mezcla hasta 45°C. Se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1,5 h y se concentró a presión reducida. Al residuo se añadieron ácido acético (4,0 ml) y acetato de amonio (2,1 g) y se agitó la mezcla a 120°C durante 4 h. Se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, se vertió en solución acuosa 8 M de hidróxido de sodio (35 ml, enfriada hasta 0°C) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,55 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38 (1H, ddd,  $J = 7,6, 4,9, 1,1$  Hz), 7,52 (1H, dd,  $J = 4,9, 0,8$  Hz), 7,66-7,73 (1H, m), 7,78-7,87 (1H, m), 8,61 (1H, d,  $J = 4,9$  Hz), 8,73-8,79 (1H, m), 8,85 (1H, s).

## C) 1-([2,4'-bipiridin]-3'-il)piperidin-4-carboxilato de etilo

Una mezcla de 3'-bromo-2,4'-bipiridina (1,1 g), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (0,25 g), isonipecotato de etilo (7,0 ml) y DIPEA (5,0 ml) se agitó con irradiación de microondas a 200°C durante 18 h. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo/agua y se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,44 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,25 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz), 1,58-1,75 (1H, m), 1,82-1,93 (2H, m), 2,28-2,40 (1H, m), 2,67-2,78 (2H, m), 3,12-3,22 (2H, m), 4,4 (2H, c,  $J = 7,2$  Hz), 7,25-7,31 (2H, m), 7,50 (1H, d,  $J = 4,5$  Hz), 7,72-7,80 (1H, m), 8,08 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 8,36-8,40 (2H, m), 8,71-8,76 (1H, m).

## D) Ácido 1-([2,4'-bipiridin]-3'-il)piperidin-4-carboxílico

A una mezcla de 1-([2,4'-bipiridin]-3'-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (0,44 g) y THF (4,0 ml)/etanol (1,0 ml) se añadió solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (1,8 ml) y se agitó la mezcla a 60°C durante 1,5 h. Se neutralizó la mezcla con ácido clorhídrico 2 M (1,8 ml) con enfriamiento con hielo. Se recogió el precipitado por filtración y se lavó con agua para dar el compuesto del título (0,40 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,43-1,60 (2H, m), 1,71-1,82 (2H, m), 2,21-2,35 (1H, m), 2,64-2,76 (2H, m), 2,99-3,10 (2H, m), 7,38-7,44 (1H, m), 7,47 (1H, d,  $J = 4,9$  Hz), 7,87-7,95 (1H, m), 8,08-8,14 (1H, m), 8,31 (1H, d,  $J = 4,9$  Hz), 8,38 (1H, s), 8,70-8,74 (1H, m), 12,21 (1H, s).

## 50 E) (2R)-1-((1-(2,4'-bipiridin-3'-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo

Se agitó una mezcla de ácido 1-([2,4'-bipiridin]-3'-il)piperidin-4-carboxílico (57 mg), hidrocloreto de (R)-pirrolidin-2-carbonitrilo (32 mg), HATU (92 mg), DIPEA (0,11 ml) y DMF (2,0 ml) a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo/agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano y metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (52 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,67-1,92 (4H, m), 2,09-2,45 (5H, m), 2,66-2,79 (2H, m), 3,18-3,31 (2H, m), 3,45-3,56 (1H, m), 3,63-3,73 (1H, m), 4,61-4,78 (1H, m), 7,27-7,31 (1H, m), 7,52 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,75-7,83 (1H, m), 8,10 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,37-8,41 (2H, m), 8,71-8,75 (1H, m).

#### 10 Ejemplo 144

(2R,4S)-4-metoxi-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo

A) Ácido (2R,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico

Se calentó una mezcla de ácido (2R,4S)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (7,1 g), dicarbonato de di-terc-butilo (25 ml), trietilamina (14 ml) y metanol (130 ml) para hacerla hervir a reflujo durante 2 h. Se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y se evaporó el disolvente a presión reducida. Al residuo se añadió dihidrogenofosfato de sodio (590 mg) a 0°C y se acidificó la mezcla (pH = 2) con ácido clorhídrico diluido. Se agitó la mezcla a 0°C durante 30 min y se extrajo con acetato de etilo/2-propanol (5:1). Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título (11 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,40-1,52 (9H, m), 2,07-2,43 (2H, m), 3,43-3,68 (2H, m), 4,34-4,57 (2H, m), 5,00 (2H, s a).

B) (2R,4S)-2-carbamoil-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de ácido (2R,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (11 g) y acetonitrilo (130 ml) se añadieron hidrocloreto de WSC (11 g) y HOBt monohidratado (8,7 g) a 0°C y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se enfrió la mezcla hasta 0°C, se añadió a la misma amoníaco acuoso al 28 % (25 ml) y se agitó la mezcla a 0°C durante 15 min y luego durante la noche a temperatura ambiente. Se retiró la sustancia insoluble por filtración y se concentró el filtrado a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo-metanol (4:1), se retiró la sustancia insoluble por filtración y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (7,0 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,31-1,41 (9H, m), 1,73-1,87 (1H, m), 1,93-2,09 (1H, m), 3,20-3,28 (1H, m), 3,33-3,44 (1H, m), 4,02-4,13 (1H, m), 4,21 (1H, d, J = 1,9 Hz), 4,96 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,79-6,93 (1H, m), 7,26-7,39 (1H, m).

C) (2R,4S)-2-ciano-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de (2R,4S)-2-carbamoil-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,0 g) y piridina (30 ml) se añadió anhídrido trifluoroacético (4,6 ml) a 0°C y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla se añadieron acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,7 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,46-1,54 (9H, m), 2,29-2,40 (2H, m), 3,37-3,56 (2H, m), 4,37-4,45 (1H, m), 4,61 (1H, t, J = 8,0 Hz).

D) (2R,4S)-2-ciano-4-metoxi-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se calentó una mezcla de (2R,4S)-2-ciano-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (550 mg), yoduro de metilo (3,2 ml), óxido de plata (1,0 g) y acetonitrilo (6,0 ml) para hacerla hervir a reflujo durante 5 h en atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 9 h. Se filtró la mezcla por NH-gel de sílice y almohadilla de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (470 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,43 (9H, s), 2,20-2,35 (1H, m), 2,37-2,47 (1H, m), 3,31 (3H, s), 3,39-3,45 (2H, m), 3,98 (1H, s a), 4,55 (1H, t, J = 7,8 Hz).

E) (2R,4S)-4-metoxi-pirrolidin-2-carbonitrilo

A una mezcla de (2R,4S)-2-ciano-4-metoxi-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (85 mg) y acetonitrilo (1,0 ml) se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidratado (140 mg) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 2 h y se calentó a 50°C durante 2 h. Se concentró la mezcla a presión reducida y se purificó el residuo por MP-Carbonate (resina de

intercambio aniónico de poliestireno macroporoso) para dar el compuesto del título (45 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,09-2,36 (2H, m), 2,99-3,09 (1H, m), 3,12-3,21 (1H, m), 3,29 (3H, s), 3,97-4,04 (1H, m), 4,10-4,21 (1H, m), 5,25 (1H, s a).

F) (2R,4S)-4-metoxi-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo

- 5 A una mezcla de ácido 1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico (52 mg) y DMF (1,0 ml) se añadieron HATU (90 mg), trietilamina (0,051 ml) y (2R,4S)-4-metoxipirrolidin-2-carbonitrilo (45 mg) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 1,5 h. A la mezcla se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (32 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,62-1,84 (4H, m), 2,13 (3H, s), 2,22-2,32 (1H, m), 2,37-2,47 (1H, m), 2,67-2,83 (2H, m), 2,90-3,05 (2H, m), 3,25 (3H, s), 3,34-3,40 (1H, m), 3,66-3,76 (2H, m), 4,05-4,11 (1H, m), 4,63 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,53 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,63 (1H, s), 8,31 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,41 (1H, s), 8,43 (1H, s).

Ejemplo 160

- 15 (1S,4S)-5-(4-fenilpiridin-3-il)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo

A) (1S,4S)-5-(4-cloropiridin-3-il)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilato de -terc-butilo

- 20 Se agitó una mezcla de 3-bromo-4-cloropiridina (580 mg), (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilato de -terc-butilo (500 mg),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (69 mg), xantphos (130 mg), terc-butóxido de sodio (364 mg) y tolueno (10 ml) en atmósfera de argón a 110°C durante 3 h. Se filtró la mezcla por Celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y luego cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (590 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,34-1,55 (9H, m), 1,86-2,03 (2H, m), 3,24-3,51 (2H, m), 3,55-3,75 (1H, m), 3,92 (1H, dd, J = 9,4, 2,3 Hz), 4,44-4,66 (2H, m), 7,20 (1H, d, J = 4,5 Hz), 7,95 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,08 (1H, s).

B) (1S,4S)-5-(4-fenilpiridin-3-il)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo

- 25 Una mezcla de (1S,4S)-5-(4-cloropiridin-3-il)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (590 mg), ácido fenilborónico (260 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (110 mg) y carbonato de potasio (790 mg) en DME/agua (10/2,0 ml) se agitó con irradiación de microondas a 140°C durante 1 h. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró por NH-gel de sílice (acetato de etilo) y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se recristalizó el sólido obtenido en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (440 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,39 (9H, s), 1,72-1,89 (2H, m), 2,55 (1H, d, J = 9,4 Hz), 2,87-3,04 (1H, m), 3,25-3,35 (1H, m), 3,51-3,61 (1H, m), 4,17-4,40 (2H, m), 6,98-7,10 (1H, m), 7,29-7,46 (5H, m), 8,03-8,20 (2H, m).

Ejemplo 161

2-ciclopropil-1-((1S,4S)-5-(4-fenilpiridin-3-il)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il)etanona

- 35 A) Dihidrocloruro de (1S,4S)-2-(4-fenilpiridin-3-il)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano

A una mezcla de (1S,4S)-5-(4-fenilpiridin-3-il)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo (440 mg) y metanol (5,0 ml) se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (10 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla a presión reducida, al residuo se añadieron metanol y tolueno y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título (410 mg).

- 40 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,85-2,10 (2H, m), 2,81-3,00 (2H, m), 3,08-3,42 (2H, m), 4,22 (1H, s a), 4,63 (1H, s), 7,41-7,61 (5H, m), 7,72 (1H, d, J = 5,7 Hz), 8,34 (1H, d, J = 5,7 Hz), 8,54 (1H, s), 9,14 (1H, s a), 9,82 (1H, s a).

B) 2-ciclopropil-1-((1S,4S)-5-(4-fenilpiridin-3-il)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il)etanona

- 45 Se agitó una mezcla de dihidrocloruro de (1S,4S)-2-(4-fenilpiridin-3-il)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano (140 mg), ácido ciclopropilacético (0,047 ml), HATU (190 mg), trietilamina (0,29 ml) y DMF (3,0 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se recristalizó el sólido obtenido en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (65 mg).

- 50 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,02-0,15 (2H, m), 0,41-0,56 (2H, m), 0,89-1,05 (1H, m), 1,74-2,26 (4H, m), 2,47-2,59 (1H, m), 2,97 (0,6H, dd, J = 9,8, 2,3 Hz), 3,05 (0,4H, dd, J = 9,4, 1,9 Hz), 3,37-3,47 (1H, m), 3,66 (0,6H, d, J = 9,4 Hz),



3,74 (0,4H, dd, J = 11,5, 1,3 Hz), 4,22 (0,4H, s), 4,36 (1H, s a), 4,75 (0,6H, s), 7,00-7,09 (1H, m), 7,30-7,46 (5H, m), 8,06-8,21 (2H, m).

## Ejemplo 165

Ciclopropil-(4-(5-fluoro-4-fenilpiridin-3-il)piperazin-1-il)metanona

## 5 A) 3-bromo-5-fluoro-4-fenilpiridina

A una mezcla de 3-bromo-5-fluoropiridina (2,5 g), yoduro de cobre (0,28 g), cloruro de litio (0,12 g) y THF (23 ml) se añadió gota a gota cloroformiato de fenilo (2,0 ml) a -20°C y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 min. A la mezcla se añadió gota a gota solución 2 M en THF de bromuro de fenilmagnesio (7,9 ml) y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1,5 h. Se agitó la mezcla otra vez a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió a la misma solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se calentó una mezcla del residuo obtenido, 2,3,5,6-tetraclorociclohexa-2,5-dieno-1,4-diona (3,6 g) y tolueno (15 ml) para hacerla hervir a reflujo durante 6 h. Se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (15 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se filtró por Celite (acetato de etilo). Se separó la capa orgánica del filtrado, se lavó con solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio y agua, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró por gel de sílice (NH, acetato de etilo) y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,6 g).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,33-7,41 (2H, m), 7,46-7,56 (3H, m), 8,48 (1H, s), 8,67 (1H, s).

## 20 B) 4-(5-fluoro-4-fenilpiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Se agitó una mezcla de 3-bromo-5-fluoro-4-fenilpiridina (600 mg), 1-piperazincarboxilato de terc-butilo (490 mg), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (65 mg), xantphos (83 mg), terc-butóxido de sodio (270 mg) y tolueno (10 ml) con irradiación de microondas a 110°C durante 2 h. Se filtró la mezcla por gel de sílice (NH, acetato de etilo) y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (480 mg).

RMN de <sup>1</sup>H (300 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,43 (9H, s), 2,77-2,89 (4H, m), 3,22-3,33 (4H, m), 7,37-7,57 (5H, m), 8,14 (1H, s), 8,27 (1H, s).

## C) Dihidrocloruro de 1-(5-fluoro-4-fenilpiridin-3-il)piperazina

Se agitó una mezcla de 4-(5-fluoro-4-fenilpiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (480 mg) y solución 2 M de cloruro de hidrógeno/metanol (16 ml) a temperatura ambiente durante 5 h y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título (440 mg).

RMN de <sup>1</sup>H (300 Hz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,84-2,97 (4H, m), 3,02-3,13 (4H, m), 7,45-7,64 (5H, m), 8,33 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 0,8 Hz), 9,33 (2H, s a).

## D) ciclopropil(4-(5-fluoro-4-fenilpiridin-3-il)piperazin-1-il)metanona

A una mezcla de dihidrocloruro de 1-(5-fluoro-4-fenilpiridin-3-il)piperazina (100 mg) y THF (2,0 ml) se añadieron sucesivamente DIPEA (0,21 ml) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,036 ml) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo/solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró por gel de sílice (NH, acetato de etilo) y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano y metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (92 mg).

RMN de <sup>1</sup>H (300 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,69-0,79 (2H, m), 0,90-1,01 (2H, m), 1,58-1,71 (1H, m), 2,80-2,97 (4H, m), 3,44-3,59 (4H, m), 7,37-7,58 (5H, m), 8,15 (1H, s), 8,28 (1H, s).

## Ejemplo 169

## 45 4-(4-fenilpirimidin-5-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo

## A) 4-(2-oxo-2-feniletil)piperazin-1-carboxilato de bencilo

A una mezcla de piperazin-1-carboxilato de bencilo (3,1 g), carbonato de potasio (2,7 g) y acetonitrilo (30 ml) se añadió gota a gota una mezcla de 2-cloro-1-feniletanona (2,0 g) y acetonitrilo (20 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se diluyó el residuo con agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en

columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (4,2 g).

MS (API+): [M+H]<sup>+</sup> 339,1.

B) 4-(4-fenilpirimidin-5-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo

5 Se agitó una mezcla de 4-(2-oxo-2-feniletíl)piperazin-1-carboxilato de bencilo (4,2 g) y N,N-dimetilformamida dimetilacetil (40 ml) durante la noche a 100°C. Se evaporó el disolvente a presión reducida. A una mezcla del residuo, n-butanol (50 ml) y DIPEA (50 ml) se añadió acetato de formamida (7,7 g) y se agitó la mezcla durante la noche a 110°C. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se diluyó el residuo con agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y luego cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,1 g).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,92 (4H, s), 3,46-3,59 (4H, m), 5,12 (2H, s), 7,29-7,39 (5H, m), 7,42-7,52 (3H, m), 7,99-8,07 (2H, m), 8,39 (1H, s), 8,95 (1H, s).

Ejemplo 175

15 N-bencil-4-(4-fenilpirimidin-5-il)piperazin-1-carboxamida

A) 4-fenil-5-(piperazin-1-il)pirimidina

20 Se agitó una mezcla de 4-(4-fenilpirimidin-5-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo (3,1 g), paladio sobre carbono al 10 % (aproximadamente 50 % de producto húmedo, 0,30 g) y etanol (30 ml) a 50°C durante 3 h en atmósfera de hidrógeno. Se retiró el catalizador por filtración y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título (1,9 g). MS (API+): [M+H]<sup>+</sup> 241,1.

B) N-bencil-4-(4-fenilpirimidin-5-il)piperazin-1-carboxamida

25 A una mezcla de 4-fenil-5-(piperazin-1-il)pirimidina (100 mg) y THF (2,0 ml) se añadió isocianato de bencilo (0,054 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se recristalizó el sólido obtenido en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (120 mg).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,85-3,00 (4H, m), 3,28-3,47 (4H, m), 4,42 (2H, d, J = 5,3 Hz), 4,69 (1H, t, J = 5,1 Hz), 7,27-7,37 (5H, m), 7,41-7,51 (3H, m), 7,99-8,07 (2H, m), 8,40 (1H, s), 8,95 (1H, s).

Ejemplo 186

4-metil-1-(4-fenilpirimidin-5-il)piperidin-4-carboxilato de metilo

30 Se agitó una mezcla desgasificada de 5-bromo-4-fenilpirimidina (600 mg), hidrocloreto de 4-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo (520 mg), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (120 mg), xantphos (150 mg), terc-butóxido de sodio (620 mg) y 1,4-dioxano (20 ml) con irradiación de microondas a 110°C durante 9 h. Se filtró la mezcla por gel de sílice (NH, acetato de etilo) y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (130 mg).

35 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,22 (3H, s), 1,41-1,54 (2H, m), 2,06-2,15 (2H, m), 2,68-2,79 (2H, m), 2,98-3,08 (2H, m), 3,69 (3H, s), 7,39-7,51 (3H, m), 8,01-8,07 (2H, m), 8,39 (1H, s), 8,89 (1H, s).

Ejemplo 198

(2R)-1-((4-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)piperazin-1-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo

A) 4-(2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

40 A una mezcla de piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (5,9 g), carbonato de potasio (6,0 g) y acetonitrilo (60 ml) se añadió gota a gota una mezcla de 2-cloro-1-(4-fluorofenil)etanona (5,0 g) y acetonitrilo (40 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se diluyó el residuo con agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título (10 g). MS (API+): [M+H]<sup>+</sup> 323,2.

B) 4-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Se calentó una mezcla de 4-(2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (8,2 g) y N,N-dimetilformamida dimetilacetil (50 ml) para hacerla hervir a reflujo durante 5 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida. A una mezcla del residuo, n-butanol (40 ml) y DIPEA (40 ml) se añadió acetato de formamida (9,3 g) y se

agitó la mezcla durante la noche a 100°C. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se diluyó el residuo con agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (5,81 g). MS (API+): [M+H]<sup>+</sup> 359,2.

5 C) Dihidrocloruro de 4-(4-fluorofenil)-5-(piperazin-1-il)pirimidina

A una mezcla de 4-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (5,8 g) y acetato de etilo (50 ml) se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (50 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se recogió el precipitado por filtración para dar el compuesto del título (5,6 g). MS (API+): [M+H]<sup>+</sup> 259,1.

10 D) (2R)-1-((4-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)piperazin-1-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo

A una mezcla de dihidrocloruro de 4-(4-fluorofenil)-5-(piperazin-1-il)pirimidina (200 mg), DIPEA (0,74 ml) y acetonitrilo (2,0 ml) se añadió carbonato de bis(triclorometilo) (72 mg) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 min, a la mezcla se añadió hidrocloreto de (R)-pirrolidin-2-carbonitrilo (160 mg) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano y metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (58 mg).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,83-2,01 (1H, m), 2,01-2,39 (3H, m), 2,87-3,05 (4H, m), 3,27-3,52 (6H, m), 4,73-4,85 (1H, m), 7,12-7,22 (2H, m), 8,07-8,16 (2H, m), 8,42 (1H, s), 8,95 (1H, s).

20 Ejemplo 219

N-(4-fluorobencil)-4-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperazin-1-carboxamida

A) 4-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

A una mezcla de piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,41 g) y THF (5,0 ml) se añadió solución de hexano y n-butil-litio (1,6 M, 1,4 ml) a -78°C y se agitó la mezcla en atmósfera de nitrógeno durante 30 min. A la mezcla se añadió una solución de 3-fluoro-4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridina (0,30 g) en THF (1,0 ml) y se agitó la mezcla en atmósfera de nitrógeno a -78°C durante 15 min. Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,26 g).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,46-1,49 (9H, m), 2,17 (3H, s), 2,81-2,88 (4H, m), 3,45-3,56 (4H, m), 7,55 (1H, s), 7,58 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,29 (1H, s), 8,38 (2H, t, J = 2,7 Hz).

B) 1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperazina

A una mezcla de 4-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,2 g), acetato de etilo (10 ml) y metanol (5,0 ml) se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (10 ml) y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Al residuo se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La solución acuosa se alcalinizó con solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio, se añadió a la misma salmuera saturada y se extrajo la mezcla con un disolvente mixto de acetato de etilo y THF. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título (0,86 g).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,17 (3H, s), 2,81-2,90 (4H, m), 2,91-3,00 (4H, m), 7,54 (1H, s), 7,59 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,32-8,43 (3H, m).

C) N-(4-fluorobencil)-4-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperazin-1-carboxamida

A una mezcla de carbonato de bis(triclorometilo) (31 mg), DIPEA (0,11 ml) y THF (2,0 ml) se añadió una solución de (4-fluorofenil)metanamina (0,035 ml) en THF (0,5 ml) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla durante 10 min. A la mezcla se añadió una solución de 1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperazina (50 ml) en THF (0,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó el sólido obtenido en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (51 mg).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,16 (3H, s), 2,84-2,92 (4H, m), 3,41-3,51 (4H, m), 4,40 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,74 (1H, t, J = 5,3 Hz), 6,97-7,06 (2H, m), 7,27-7,33 (2H, m), 7,53-7,59 (2H, m), 8,24 (1H, d, J = 0,8 Hz), 8,34-8,42 (2H, m).

## Ejemplo 265

(5-(metoximetil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)(1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanona (isómero óptico)

- 5 Se resolvió (5-(metoximetil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)(1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanona racémica (120 mg) por HPLC (columna: CHIRALPAK AD, 50 mm DI × 500 mm, fase móvil: hexano/etanol/dietilamina = 860/140/1) para dar el compuesto del título (56 mg) con un tiempo de retención más corto.

## Ejemplo 266

(5-(metoximetil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)(1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanona (isómero óptico)

- 10 Se resolvió (5-(metoximetil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)(1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanona racémica (120 mg) por HPLC (columna: CHIRALPAK AD, 50 mm DI × 500 mm, fase móvil: hexano/etanol/dietilamina = 860/140/1) para dar el compuesto del título (56 mg) con un tiempo de retención más largo.

## Ejemplo 267

5,5-dimetil-1-((1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)prolinamida (isómero óptico)

- 15 Se resolvió 5,5-dimetil-1-((1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)prolinamida racémica (63 mg) por HPLC (columna: CHIRALPAK AS, 50 mm DI × 500 mm, fase móvil: hexano/etanol/dietilamina = 700/300/1) para dar el compuesto del título (30 mg) con un tiempo de retención más corto.

## Ejemplo 268

5,5-dimetil-1-((1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)prolinamida (isómero óptico)

- 20 Se resolvió 5,5-dimetil-1-((1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)prolinamida racémica (63 mg) por HPLC (columna: CHIRALPAK AS, 50 mm DI × 500 mm, fase móvil: hexano/etanol/dietilamina = 700/300/1) para dar el compuesto del título (22 mg) con un tiempo de retención más largo.

## Ejemplo 277

N-ciclopropil-1-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)-N-metilpiperidin-4-carboxamida

- 25 A) 1-(2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)piperidin-4-carboxilato de etilo

A una mezcla de piperidin-4-carboxilato de etilo (5,0 g), carbonato de potasio (6,0 g) y acetonitrilo (60 ml) se añadió gota a gota una mezcla de 2-cloro-1-(4-fluorofenil)etanona (5,0 g) y acetonitrilo (40 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se diluyó el residuo con agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título (8,7 g).

30 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,19-1,30 (3H, m), 1,75-1,98 (4H, m), 2,15-2,37 (3H, m), 2,92 (2H, td, J = 11,6, 3,5 Hz), 3,72 (2H, s), 4,13 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,05-7,17 (2H, m), 8,01-8,13 (2H, m).

B) 1-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)piperidin-4-carboxilato de etilo

35 Una mezcla de 1-(2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)piperidin-4-carboxilato de etilo (8,0 g) y N,N dimetilformamida dimetilacetal (50 ml) se calentó para hacerla hervir a reflujo durante 5 h y se evaporó el disolvente a presión reducida. A una mezcla del residuo obtenido, n-butanol (40 ml) y DIPEA (40 ml) se añadió acetato de formamida (9,9 g) y se agitó la mezcla durante la noche a 100°C. A la mezcla se añadió ácido clorhídrico 1 M y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se diluyó el residuo con agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se cristalizó el sólido obtenido en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (4,7 g).

40 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,27 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,67-1,84 (2H, m), 1,87-2,00 (2H, m), 2,38 (1H, tt, J = 11,2, 4,0 Hz), 2,68 (2H, dt, J = 11,5, 2,7 Hz), 3,21 (2H, td, J = 12,2, 3,2 Hz), 4,16 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,12-7,21 (2H, m), 8,07-8,18 (2H, m), 8,41 (1H, s), 8,90 (1H, s).

45 C) Ácido 1-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)piperidin-4-carboxílico

Se disolvió 1-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (2,2 g) en THF (20 ml) y metanol (5,0 ml), a la mezcla se añadió solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (6,6 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3,5 h. Se concentró la mezcla, se neutralizó el residuo con ácido clorhídrico 2 M y se recogió el sólido

precipitado por filtración para dar el compuesto del título (2,0 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,51-1,68 (2H, m), 1,76-1,88 (2H, m), 2,24-2,38 (1H, m), 2,62-2,75 (2H, m), 3,06-3,18 (2H, m), 7,30-7,41 (2H, m), 8,09-8,20 (2H, m), 8,54 (1H, s), 8,85 (1H, s), 12,25 (1H, s a).

D) N-ciclopropil-1-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)-N-metilpiperidin-4-carboxamida

- 5 Se agitó una mezcla de ácido 1-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)piperidin-4-carboxílico (0,10 g), N metilciclopropanamina (28 mg), HATU (0,15 g), DIPEA (0,15 ml) y DMF (2,0 ml) a temperatura ambiente durante 4 h. A la mezcla se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó el sólido obtenido en acetato de etilo/heptano para dar el compuesto del título (94 mg).

10 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,70-0,81 (2H, m), 0,85-0,96 (2H, m), 1,65-1,77 (2H, m), 1,82-1,99 (2H, m), 2,62-2,75 (3H, m), 2,93 (3H, s), 3,02-3,17 (1H, m), 3,24-3,37 (2H, m), 7,13-7,22 (2H, m), 8,11-8,20 (2H, m), 8,42 (1H, s), 8,90 (1H, s).

Ejemplo 278

- 15 (3-fluoroazetidín-1-il)(1-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)piperidin-4-il)metanona

Se agitó una mezcla de ácido 1-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)piperidin-4-carboxílico (0,10 g), hidrocloreto de 3-fluoroazetidina (0,056 g), HATU (0,16 g), DIPEA (0,23 ml) y DMF (2,0 ml) a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título (0,11 g).

20 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,62-1,94 (4H, m), 2,18-2,31 (1H, m), 2,59-2,73 (2H, m), 3,21-3,34 (2H, m), 4,03-4,49 (4H, m), 5,18-5,46 (1H, m), 7,12-7,21 (2H, m), 8,09-8,17 (2H, m), 8,41 (1H, s), 8,90 (1H, s).

Ejemplo 280

- 25 (3-fluoroazetidín-1-il)(1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanona

Se agitó una mezcla de ácido 1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico (60 mg), hidrocloreto de 3-fluoroazetidina (28 mg), HATU (96 mg), DIPEA (0,091 ml) y DMF (2,0 ml) a temperatura ambiente durante 4 h. A la mezcla se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó el sólido obtenido en acetato de etilo/heptano para dar el compuesto del título (68 mg).

30 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,67-1,99 (4H, m), 2,17 (3H, s), 2,20-2,33 (1H, m), 2,64-2,78 (2H, m), 3,07-3,19 (2H, m), 4,04-4,52 (4H, m), 5,19-5,48 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,60 (1H, d,  $J = 5,3$  Hz), 8,32-8,36 (2H, m), 8,39 (1H, s).

Ejemplo 281

- 35 (1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)(3-fluoroazetidín-1-il)metanona

Se agitó una mezcla de ácido 1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico (0,060 g), hidrocloreto de 3-fluoroazetidina (0,026 g), HATU (0,089 g), DIPEA (0,085 ml) y DMF (2,0 ml) a temperatura ambiente durante 4 h. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó en acetato de etilo/heptano para dar el compuesto del título (0,062 g).

40 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,69-2,01 (4H, m), 2,21-2,36 (1H, m), 2,68-2,81 (2H, m), 3,05-3,18 (2H, m), 4,03-4,53 (4H, m), 5,19-5,48 (1H, m), 7,59 (1H, d,  $J = 5,3$  Hz), 7,66 (1H, s), 8,39 (1H, d,  $J = 5,3$  Hz), 8,44 (1H, s), 8,56 (1H, s).

Ejemplo 282

- 45 ((3S)-3-fluoropirrolidin-1-il)(1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanona

Se agitó una mezcla de ácido 1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico (60 mg), hidrocloreto de (S)-3-fluoropirrolidina (32 mg), HATU (96 mg), DIPEA (0,091 ml) y DMF (2,0 ml) a temperatura ambiente durante 4 h. A la mezcla se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó el sólido obtenido en acetato

50 para dar el compuesto del título (0,062 g).

## ES 2 695 350 T3

de etilo/heptano para dar el compuesto del título (68 mg).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,68-2,10 (5H, m), 2,17 (3H, s), 2,20-2,56 (2H, m), 2,66-2,79 (2H, m), 3,09-3,20 (2H, m), 3,45-3,99 (4H, m), 5,14-5,44 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,61 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,32-8,37 (2H, m), 8,40 (1H, s).

Ejemplo 283

5 ((3R)-3-fluoropirrolidin-1-il)(1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanona

Se agitó una mezcla de ácido 1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico (60 mg), hidrocloreto de (R)-3-fluoropirrolidina (32 mg), HATU (96 mg), DIPEA (0,091 ml) y DMF (2,0 ml) a temperatura ambiente durante 4 h. A la mezcla se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó el sólido obtenido en acetato de etilo/heptano para dar el compuesto del título (64 mg).

10

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,70-2,15 (5H, m), 2,17 (3H, s), 2,21-2,56 (2H, m), 2,65-2,80 (2H, m), 3,08-3,20 (2H, m), 3,45-4,00 (4H, m), 5,15-5,43 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,61 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,33-8,37 (2H, m), 8,40 (1H, s).

Ejemplo 284

15 (1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)((3S)-3-fluoropirrolidin-1-il)metanona

Se agitó una mezcla de ácido 1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico (0,060 g), hidrocloreto de (S)-3-fluoropirrolidina (0,030 g), HATU (0,089 g), DIPEA (0,085 ml) y DMF (2,0 ml) a temperatura ambiente durante 4 h. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó en acetato de etilo/heptano para dar el compuesto del título (0,064 g).

20

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,72-2,58 (7H, m), 2,69-2,84 (2H, m), 3,08-3,20 (2H, m), 3,46-4,01 (4H, m), 5,13-5,44 (1H, m), 7,60 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,66 (1H, s), 8,39 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,45 (1H, s), 8,59 (1H, s).

Ejemplo 285

25 (1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)((3R)-3-fluoropirrolidin-1-il)metanona

Se agitó una mezcla de ácido 1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico (60 mg), hidrocloreto de (R)-3-fluoropirrolidina (30 mg), HATU (89 mg), DIPEA (0,085 ml) y DMF (2,0 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó el sólido obtenido en acetato de etilo/heptano para dar el compuesto del título (63 mg).

30

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,74-2,59 (7H, m), 2,69-2,84 (2H, m), 3,07-3,20 (2H, m), 3,45-3,99 (4H, m), 5,15-5,44 (1H, m), 7,60 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,66 (1H, s), 8,39 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,46 (1H, s), 8,59 (1H, s).

Ejemplo 286

35 (1-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)piperidin-4-il)((3S)-3-fluoropirrolidin-1-il)metanona

Se agitó una mezcla de ácido 1-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)piperidin-4-carboxílico (0,060 g), hidrocloreto de (S)-3-fluoropirrolidina (0,030 g), HATU (0,091 g), DIPEA (0,087 ml) y DMF (2,0 ml) a temperatura ambiente durante 4 h. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó en acetato de etilo/heptano para dar el compuesto del título (0,059 g).

40

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,66-2,54 (7H, m), 2,61-2,74 (2H, m), 3,25-3,36 (2H, m), 3,45-3,98 (4H, m), 5,14-5,41 (1H, m), 7,12-7,22 (2H, m), 8,11-8,18 (2H, m), 8,42 (1H, s), 8,90 (1H, s).

Ejemplo 287

45 (1-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)piperidin-4-il)((3R)-3-fluoropirrolidin-1-il)metanona

Se agitó una mezcla de ácido 1-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)piperidin-4-carboxílico (60 mg), hidrocloreto de (R)-3-fluoropirrolidina (30 mg), HATU (91 mg), DIPEA (0,087 ml) y DMF (2,0 ml) a temperatura ambiente durante 4 h. A la mezcla se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó el sólido obtenido en acetato

50

de etilo/heptano para dar el compuesto del título (60 mg).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,64-2,53 (7H, m), 2,61-2,75 (2H, m), 3,24-3,37 (2H, m), 3,46-3,98 (4H, m), 5,13-5,43 (1H, m), 7,12-7,21 (2H, m), 8,10-8,18 (2H, m), 8,42 (1H, s), 8,90 (1H, s).

Ejemplo 288

5 1-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)-N-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-carboxamida

Se agitó una mezcla de ácido 1-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)piperidin-4-carboxílico (60 mg), N-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)amina (28 mg), HATU (91 mg), DIPEA (0,087 ml) y DMF (2,0 ml) a temperatura ambiente durante 4 h. A la mezcla se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó el sólido obtenido en acetato de etilo/heptano para dar el compuesto del título (68 mg).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,46-2,06 (8H, m), 2,48-2,77 (3H, m), 2,81-2,95 (3H, m), 3,21-3,57 (4H, m), 3,96-4,13 (2H, m), 4,62-4,84 (1H, m), 7,12-7,21 (2H, m), 8,10-8,19 (2H, m), 8,42 (1H, s), 8,90 (1H, s).

Ejemplo 290

15 1-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)-N-((3S)-tetrahidrofuran-3-il)piperidin-4-carboxamida

Se agitó una mezcla de ácido 1-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)piperidin-4-carboxílico (0,30 g), hidrocloreto de (S)-tetrahidrofuran-3-amina (0,5 g), HATU (0,45 g), DIPEA (0,43 ml) y DMF (5,0 ml) a temperatura ambiente durante 4 h. A la mezcla se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó el sólido obtenido en acetato de etilo/heptano para dar el compuesto del título (0,32 g).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,70-1,87 (5H, m), 2,06-2,19 (1H, m), 2,22-2,36 (1H, m), 2,59-2,71 (2H, m), 3,21-3,34 (2H, m), 3,66 (1H, dd, J = 9,4, 2,3 Hz), 3,74-3,85 (2H, m), 3,89-3,99 (1H, m), 4,47-4,60 (1H, m), 5,63 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,12-7,21 (2H, m), 8,08-8,16 (2H, m), 8,41 (1H, s), 8,90 (1H, s).

25 Ejemplo 291

1-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)-N-((3R)-tetrahidrofuran-3-il)piperidin-4-carboxamida

Se agitó una mezcla de ácido 1-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)piperidin-4-carboxílico (0,30 g), hidrocloreto de (R)-tetrahidrofuran-3-amina (0,15 g), HATU (0,45 g), DIPEA (0,43 ml) y DMF (5,0 ml) a temperatura ambiente durante 4 h. A la mezcla se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó el sólido obtenido en acetato de etilo/heptano para dar el compuesto del título (0,34 g).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,71-1,86 (5H, m), 2,04-2,18 (1H, m), 2,22-2,36 (1H, m), 2,59-2,71 (2H, m), 3,22-3,32 (2H, m), 3,62-3,69 (1H, m), 3,74-3,85 (2H, m), 3,89-3,99 (1H, m), 4,47-4,60 (1H, m), 5,63 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,12-7,22 (2H, m), 8,06-8,17 (2H, m), 8,41 (1H, s), 8,90 (1H, s).

Ejemplo 292

1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-((3S)-tetrahidrofuran-3-il)piperidin-4-carboxamida

Se agitó una mezcla de ácido 1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico (1,0 g), hidrocloreto de (S)-tetrahidrofuran-3-amina (0,43 g), HATU (1,7 g), trietilamina (1,9 ml) y DMF (12 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó el sólido obtenido en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (0,82 g).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,72-1,92 (5H, m), 2,07-2,21 (4H, m), 2,22-2,38 (1H, m), 2,69 (2H, td, J = 11,7, 7,2 Hz), 3,12 (2H, d, J = 12,1 Hz), 3,66 (1H, dd, J = 9,5, 2,7 Hz), 3,74-3,87 (2H, m), 3,88-4,01 (1H, m), 4,47-4,61 (1H, m), 5,73 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,54 (1H, s), 7,60 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,31 (1H, d, J = 0,8 Hz), 8,35 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,39 (1H, s).

Ejemplo 293

1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-((3S)-tetrahidrofuran-3-il)piperidin-4-carboxamida

50 Se agitó una mezcla de ácido 1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico (0,50 g), hidrocloreto de

(S)-tetrahidrofuran-3-amina (0,20 g), HATU (0,81 g), trietilamina (0,91 ml) y DMF (5,4 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó el sólido obtenido en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (0,51 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,72-1,96 (5H, m), 2,10-2,37 (2H, m), 2,73 (2H, dt,  $J = 10,8, 4,2$  Hz), 3,04-3,18 (2H, m), 3,67 (1H, dd,  $J = 9,5, 2,3$  Hz), 3,74-3,87 (2H, m), 3,89-4,00 (1H, m), 4,49-4,62 (1H, m), 5,71 (1H, d,  $J = 7,2$  Hz), 7,59 (1H, d,  $J = 5,3$  Hz), 7,66 (1H, d,  $J = 0,8$  Hz), 8,39 (1H, d,  $J = 5,3$  Hz), 8,44 (1H, s), 8,54 (1H, d,  $J = 0,8$  Hz).

#### Ejemplo 294

1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-((3R)-tetrahidrofuran-3-il)piperidin-4-carboxamida

Se agitó una mezcla de ácido 1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico (1,0 g), hidrocloreto de (R)-tetrahidrofuran-3-amina (0,43 g), HATU (1,7 g), trietilamina (1,9 ml) y DMF (12 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó el sólido obtenido en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (0,83 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,67-1,93 (5H, m), 2,05-2,37 (5H, m), 2,69 (2H, dt,  $J = 12,0, 7,2$  Hz), 3,12 (2H, d,  $J = 11,7$  Hz), 3,67 (1H, dd,  $J = 9,5, 2,3$  Hz), 3,73-3,87 (2H, m), 3,88-4,00 (1H, m), 4,55 (1H, tdd,  $J = 7,6, 4,8, 2,8$  Hz), 5,75 (1H, d,  $J = 7,2$  Hz), 7,54 (1H, s), 7,60 (1H, d,  $J = 4,9$  Hz), 8,31 (1H, s), 8,34 (1H, d,  $J = 5,3$  Hz), 8,39 (1H, s).

#### Ejemplo 295

1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-((3R)-tetrahidrofuran-3-il)piperidin-4-carboxamida

Se agitó una mezcla de ácido 1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico (0,50 g), hidrocloreto de (R)-tetrahidrofuran-3-amina (0,20 g), HATU (0,81 g), trietilamina (0,91 ml) y DMF (5,4 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó el sólido obtenido en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (0,50 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,69-1,97 (5H, m), 2,10-2,37 (2H, m), 2,73 (2H, dt,  $J = 10,8, 4,2$  Hz), 3,05-3,17 (2H, m), 3,67 (1H, dd,  $J = 9,5, 2,3$  Hz), 3,73-3,87 (2H, m), 3,89-4,01 (1H, m), 4,55 (1H, tdd,  $J = 7,6, 5,1, 2,4$  Hz), 5,69 (1H, d,  $J = 7,2$  Hz), 7,59 (1H, d,  $J = 5,3$  Hz), 7,66 (1H, s), 8,39 (1H, d,  $J = 5,3$  Hz), 8,44 (1H, s), 8,54 (1H, d,  $J = 0,8$  Hz).

#### Ejemplo 296

N-metil-1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-carboxamida

Se agitó una mezcla de ácido 1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico (80 mg), N-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)amina (39 mg), HATU (0,13 g), DIPEA (0,12 ml) y DMF (2,0 ml) a temperatura ambiente durante 4 h. A la mezcla se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó el sólido obtenido en acetato de etilo/heptano para dar el compuesto del título (73 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,49-2,07 (8H, m), 2,17 (3H, s), 2,52-2,81 (3H, m), 2,84-2,96 (3H, m), 3,08-3,21 (2H, m), 3,38-3,57 (2H, m), 3,97-4,13 (2H, m), 4,67-4,83 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,61 (1H, d,  $J = 5,3$  Hz), 8,33-8,39 (2H, m), 8,40 (1H, s).

#### Ejemplo 297

N-(4-fluorobencil)-N-metil-4-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperazin-1-carboxamida

A una mezcla de N-(4-fluorobencil)-4-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperazin-1-carboxamida (0,20 g) y DMF (3,0 ml) se añadió hidruro de sodio (60 %, 30 mg) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 min. A la mezcla se añadió yoduro de metilo (0,047 ml) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 min. A la mezcla se añadieron solución acuosa saturada de cloruro de amonio, acetato de etilo y piridina y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,18 g).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,17 (3H, s), 2,78 (3H, s), 2,88-2,95 (4H, m), 3,30-3,38 (4H, m), 4,38 (2H, s), 6,97-



7,07 (2H, m), 7,19-7,26 (2H, m), 7,55 (1H, s), 7,58 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,30 (1H, s), 8,35-8,41 (2H, m).

Ejemplo 298

N-bencil-N-metil-4-(4-fenilpirimidin-5-il)piperazin-1-carboxamida

5 A una mezcla de N-bencil-4-(4-fenilpirimidin-5-il)piperazin-1-carboxamida (0,15 g) y DMF (3,0 ml) se añadió hidruro de sodio (60 %, 24 mg) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 30 min. A la mezcla se añadió yoduro de metilo (0,038 ml) y se agitó la mezcla durante 1,5 h con enfriamiento con hielo. A la mezcla se añadieron solución acuosa saturada de cloruro de amonio, acetato de etilo y piridina y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó en acetato de etilo/heptano para dar el compuesto del título (0,11 g).

10 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,75 (3H, s), 2,93-3,02 (4H, m), 3,25-3,33 (4H, m), 4,40 (2H, s), 7,19-7,37 (5H, m), 7,42-7,52 (3H, m), 8,03-8,11 (2H, m), 8,41 (1H, s), 8,94 (1H, s).

Ejemplo 299

(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)((3S)-3-metoxipirrolidin-1-il)metanona

15 Se agitó una mezcla de ácido 1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico (0,10 g), hidrocloreto de (S)-3-metoxipirrolidina (49 mg), HATU (0,16 g), trietilamina (0,18 ml) y DMF (1,1 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó el sólido obtenido en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (0,066 g).

20 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,73-2,22 (6H, m), 2,37-2,55 (1H, m), 2,69-2,82 (2H, m), 3,06-3,20 (2H, m), 3,34 (3H, d, J = 5,3 Hz), 3,41-3,76 (4H, m), 3,92-4,07 (1H, m), 7,60 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,66 (1H, s), 8,38 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,45 (1H, s), 8,60 (1H, s).

Ejemplo 300

25 (1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)((3R)-3-metoxipirrolidin-1-il)metanona

Se agitó una mezcla de ácido 1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico (0,10 g), hidrocloreto de (R)-3-metoxipirrolidina (49 mg), HATU (0,16 g), trietilamina (0,18 ml) y DMF (1,1 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó el sólido obtenido en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (0,076 g).

30 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,73-2,20 (6H, m), 2,36-2,55 (1H, m), 2,68-2,83 (2H, m), 3,13 (2H, dd, J = 11,4, 3,0 Hz), 3,34 (3H, d, J = 5,3 Hz), 3,41-3,76 (4H, m), 3,92-4,07 (1H, m), 7,60 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,66 (1H, s), 8,39 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,45 (1H, s), 8,60 (1H, s).

35 Ejemplo 301

((3S)-3-metoxipirrolidin-1-il)(1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanona

Se agitó una mezcla de ácido 1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico (0,10 g), hidrocloreto de (S)-3-metoxipirrolidina (53 mg), HATU (0,17 g), trietilamina (0,20 ml) y DMF (1,2 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,050 g).

40 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,71-2,20 (9H, m), 2,44 (1H, d, J = 17,0 Hz), 2,72 (2H, dt, J = 11,9, 2,7 Hz), 3,14 (2H, d, J = 12,1 Hz), 3,34 (3H, d, J = 5,3 Hz), 3,42-3,77 (4H, m), 3,92-4,06 (1H, m), 7,53 (1H, s), 7,61 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,31-8,42 (3H, m).

45 Ejemplo 302

((3R)-3-metoxipirrolidin-1-il)(1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanona

Se agitó una mezcla de ácido 1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico (100 mg), hidrocloreto de (R)-3-metoxipirrolidina (53 mg), HATU (0,17 g), trietilamina (0,20 ml) y DMF (1,2 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y

50

salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,039 g).

5 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,72-2,21 (9H, m), 2,33-2,55 (1H, m), 2,72 (2H, dt,  $J = 12,0, 2,5$  Hz), 3,14 (2H, d,  $J = 12,1$  Hz), 3,34 (3H, d,  $J = 5,3$  Hz), 3,43-3,76 (4H, m), 3,90-4,11 (1H, m), 7,53 (1H, s), 7,61 (1H, d,  $J = 4,9$  Hz), 8,29-8,43 (3H, m).

Ejemplo 303

(1-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)piperidin-4-il)((3S)-3-metoxipirrolidin-1-il)metanona

10 Se agitó una mezcla de ácido 1-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)piperidin-4-carboxílico (0,10 g), hidrocloreto de (S)-3-metoxipirrolidina (50 mg), HATU (0,16 g), trietilamina (0,9 ml) y DMF (1,1 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,073 g).

15 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,65-2,20 (6H, m), 2,34-2,51 (1H, m), 2,67 (2H, dt,  $J = 11,8, 2,5$  Hz), 3,21-3,37 (5H, m), 3,41-3,74 (4H, m), 3,89-4,05 (1H, m), 7,09-7,23 (2H, m), 8,07-8,19 (2H, m), 8,41 (1H, s), 8,90 (1H, s).

Ejemplo 304

(1-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)piperidin-4-il)((3R)-3-metoxipirrolidin-1-il)metanona

20 Se agitó una mezcla de ácido 1-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)piperidin-4-carboxílico (0,10 g), hidrocloreto de (R)-3-metoxipirrolidina (50 mg), HATU (0,16 g), trietilamina (0,19 ml) y DMF (1,1 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,074 g).

25 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,66-2,22 (6H, m), 2,31-2,51 (1H, m), 2,58-2,76 (2H, m), 3,21-3,38 (5H, m), 3,39-3,77 (4H, m), 3,90-4,07 (1H, m), 7,16 (2H, t,  $J = 8,7$  Hz), 8,15 (2H, dd,  $J = 8,7, 5,7$  Hz), 8,41 (1H, s), 8,90 (1H, s).

Ejemplo 305

N-metil-1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-((3S)-tetrahidrofuran-3-il)piperidin-4-carboxamida

30 A una mezcla de 1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-((3S)-tetrahidrofuran-3-il)piperidin-4-carboxamida (0,12 g) y DMF (2,0 ml) se añadió hidruro de sodio (60 %, 20 mg) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla durante 30 min. A la mezcla se añadió yoduro de metilo (0,032 ml) y se agitó la mezcla durante 1 h con enfriamiento con hielo. A la mezcla se añadieron solución acuosa saturada de cloruro de amonio, acetato de etilo y piridina y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó en acetato de etilo/heptano para dar el compuesto del título (0,084 g).

35 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,69-2,05 (5H, m), 2,17 (3H, s), 2,20-2,35 (1H, m), 2,51-3,03 (6H, m), 3,08-3,20 (2H, m), 3,60-3,85 (3H, m), 4,00-4,13 (1H, m), 5,30-5,43 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,61 (1H, d,  $J = 5,3$  Hz), 8,33-8,37 (2H, m), 8,40 (1H, s).

Ejemplo 306

40 N-metil-1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-((3R)-tetrahidrofuran-3-il)piperidin-4-carboxamida

45 A una mezcla de 1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-((3R)-tetrahidrofuran-3-il)piperidin-4-carboxamida (0,12 g) y DMF (2,0 ml) se añadió hidruro de sodio (60 %, 20 mg) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla durante 30 min. A la mezcla se añadió yoduro de metilo (0,032 ml) y se agitó la mezcla durante 1 h con enfriamiento con hielo. A la mezcla se añadieron solución acuosa saturada de cloruro de amonio, acetato de etilo y piridina y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó en acetato de etilo/heptano para dar el compuesto del título (0,066 g).

50 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,70-2,03 (5H, m), 2,17 (3H, s), 2,20-2,35 (1H, m), 2,51-3,03 (6H, m), 3,09-3,19 (2H, m), 3,61-3,85 (3H, m), 4,01-4,14 (1H, m), 5,30-5,43 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,61 (1H, d,  $J = 5,3$  Hz), 8,33-8,37 (2H, m), 8,40 (1H, s).

## Ejemplo 307

1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-metil-N-((3S)-tetrahidrofuran-3-il)piperidin-4-carboxamida

5 A una mezcla de 1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-((3S)-tetrahidrofuran-3-il)piperidin-4-carboxamida (0,12 g) y DMF (2,0 ml) se añadió hidruro de sodio (60 %, 19 mg) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla durante 30 min. A la mezcla se añadió yoduro de metilo (0,030 ml) y se agitó la mezcla durante 1 h con enfriamiento con hielo. A la mezcla se añadieron solución acuosa saturada de cloruro de amonio, acetato de etilo y piridina y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,094 g).

10 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,71-2,03 (5H, m), 2,19-2,35 (1H, m), 2,53-3,02 (6H, m), 3,07-3,19 (2H, m), 3,60-3,85 (3H, m), 4,01-4,12 (1H, m), 5,30-5,44 (1H, m), 7,60 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,66 (1H, s), 8,39 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,45 (1H, s), 8,58 (1H, s).

## Ejemplo 308

1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-metil-N-((3R)-tetrahidrofuran-3-il)piperidin-4-carboxamida

15 A una mezcla de 1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-((3R)-tetrahidrofuran-3-il)piperidin-4-carboxamida (0,12 g) y DMF (2,0 ml) se añadió hidruro de sodio (60 %, 19 mg) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla durante 30 min. A la mezcla se añadió yoduro de metilo (0,030 ml) y se agitó la mezcla durante 1 h con enfriamiento con hielo. A la mezcla se añadieron solución acuosa saturada de cloruro de amonio, acetato de etilo y piridina y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (0,092 g).

20 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,70-2,03 (5H, m), 2,18-2,35 (1H, m), 2,53-3,04 (6H, m), 3,08-3,20 (2H, m), 3,60-3,85 (3H, m), 4,01-4,12 (1H, m), 5,31-5,43 (1H, m), 7,60 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,66 (1H, s), 8,39 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,45 (1H, s), 8,58 (1H, s).

## Ejemplo 309

1-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)-N-metil-N-((3S)-tetrahidrofuran-3-il)piperidin-4-carboxamida

30 A una mezcla de 1-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)-N-((3S)-tetrahidrofuran-3-il)piperidin-4-carboxamida (0,12 g) y DMF (2,0 ml) se añadió hidruro de sodio (60 %, 19 mg) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla durante 30 min. A la mezcla se añadió yoduro de metilo (0,034 ml) y se agitó la mezcla durante 2,5 h con enfriamiento con hielo. A la mezcla se añadieron solución acuosa saturada de cloruro de amonio, acetato de etilo y piridina y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó en acetato de etilo/heptano para dar el compuesto del título (0,091 g).

35 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,66-2,03 (5H, m), 2,17-2,35 (1H, m), 2,46-2,75 (3H, m), 2,83-3,01 (3H, m), 3,23-3,35 (2H, m), 3,60-3,82 (3H, m), 4,00-4,12 (1H, m), 5,27-5,42 (1H, m), 7,12-7,22 (2H, m), 8,09-8,19 (2H, m), 8,42 (1H, s), 8,90 (1H, s).

## Ejemplo 310

1-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)-N-metil-N-((3R)-tetrahidrofuran-3-il)piperidin-4-carboxamida

40 A una mezcla de 1-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)-N-((3R)-tetrahidrofuran-3-il)piperidin-4-carboxamida (0,12 g) y DMF (2,0 ml) se añadió hidruro de sodio (60 %, 19 mg) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla durante 30 min. A la mezcla se añadió yoduro de metilo (0,034 ml) y se agitó la mezcla durante 2,5 h con enfriamiento con hielo. A la mezcla se añadieron solución acuosa saturada de cloruro de amonio, acetato de etilo y piridina y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó en acetato de etilo/heptano para dar el compuesto del título (0,087 g).

45 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,65-2,02 (5H, m), 2,16-2,36 (1H, m), 2,48-2,77 (3H, m), 2,84-3,02 (3H, m), 3,24-3,35 (2H, m), 3,60-3,81 (3H, m), 4,00-4,11 (1H, m), 5,29-5,41 (1H, m), 7,12-7,21 (2H, m), 8,10-8,19 (2H, m), 8,42 (1H, s), 8,90 (1H, s).

## Ejemplo 311

50 N-(2-fluoroetil)-1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-carboxamida

A una mezcla de 1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-carboxamida (0,12 g) y

DMF (2,0 ml) se añadió hidruro de sodio (60 %, 19 mg) y se agitó la mezcla durante 30 min. A la mezcla se añadió una solución de 4-metilbencenosulfonato de 2-fluoroetilo (0,11 g) en DMF (1,0 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,4 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,61-2,04 (8H, m), 2,17 (3H, s), 2,56-2,85 (3H, m), 3,06-3,22 (2H, m), 3,38-3,89 (5H, m), 3,97-4,15 (2H, m), 4,35-4,74 (2H, m), 7,54 (1H, s), 7,61 (1H, d,  $J = 5,3$  Hz), 8,31-8,45 (3H, m).

#### Ejemplo 312

#### 10 N-(2-fluoroetil)-1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-((3S)-tetrahydrofuran-3-il)piperidin-4-carboxamida

A una mezcla de 1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-((3S)-tetrahydrofuran-3-il)piperidin-4-carboxamida (0,12 g) y DMF (2,0 ml) se añadió hidruro de sodio (60 %, 20 mg) y se agitó la mezcla durante 30 min. A la mezcla se añadió una solución de 4-metilbencenosulfonato de 2-fluoroetilo (0,11 g) en DMF (1,0 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (12 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,70-2,06 (5H, m), 2,18 (3H, s), 2,23-2,41 (1H, m), 2,62-2,84 (3H, m), 3,06-3,22 (2H, m), 3,51-3,90 (5H, m), 4,03-4,14 (1H, m), 4,42-5,00 (3H, m), 7,54 (1H, s), 7,61 (1H, d,  $J = 5,3$  Hz), 8,31-8,43 (3H, m).

#### 20 Ejemplo 313

#### N-(2-fluoroetil)-1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-((3R)-tetrahydrofuran-3-il)piperidin-4-carboxamida

A una mezcla de 1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-((3R)-tetrahydrofuran-3-il)piperidin-4-carboxamida (0,12 g) y DMF (2,0 ml) se añadió hidruro de sodio (60 %, 20 mg) y se agitó la mezcla durante 30 min. A la mezcla se añadió una solución de 4-metilbencenosulfonato de 2-fluoroetilo (0,11 g) en DMF (1,0 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. A la mezcla se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (12 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,70-2,04 (5H, m), 2,17 (3H, s), 2,22-2,39 (1H, m), 2,62-2,84 (3H, m), 3,07-3,22 (2H, m), 3,50-3,92 (5H, m), 4,03-4,14 (1H, m), 4,43-5,01 (3H, m), 7,54 (1H, s), 7,61 (1H, d,  $J = 5,3$  Hz), 8,31-8,44 (3H, m).

#### Ejemplo 314

#### N-bencil-N-(2-fluoroetil)-4-(4-fenilpirimidin-5-il)piperazin-1-carboxamida

A una mezcla de N-bencil-4-(4-fenilpirimidin-5-il)piperazin-1-carboxamida (0,11 g), éter 15-corona-5 (0,078 ml) y THF (2,0 ml) se añadió hidruro de sodio (16 mg) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla se añadió una solución (1,0 ml) de 4-metilbencenosulfonato de 2-fluoroetilo (0,12 g) en THF y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 días. Se enfrió rápidamente la reacción con solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano y metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (43 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,91-3,01 (4H, m), 3,28-3,50 (6H, m), 4,42-4,65 (4H, m), 7,17-7,38 (5H, m), 7,43-7,52 (3H, m), 8,03-8,10 (2H, m), 8,40 (1H, s), 8,94 (1H, s).

#### Ejemplo 315

#### N-(4-fluorobencil)-N-(2-fluoroetil)-4-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperazin-1-carboxamida

A una mezcla de N-(4-fluorobencil)-4-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperazin-1-carboxamida (0,12 g), éter 15-corona-5 (0,079 ml) y THF (2,0 ml) se añadió hidruro de sodio (0,016 g) a  $0^\circ\text{C}$  y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla se añadió una solución (1,0 ml) de 4-metilbencenosulfonato de 2-fluoroetilo (0,12 g) en THF y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 días. A la mezcla se añadió solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano y metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,072 g).

## ES 2 695 350 T3

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,17 (3H, s), 2,87-2,96 (4H, m), 3,32-3,50 (6H, m), 4,44-4,67 (4H, m), 6,99-7,09 (2H, m), 7,17-7,25 (2H, m), 7,55 (1H, s), 7,58 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,28 (1H, s), 8,36-8,40 (2H, m).

### Ejemplo 316

((3S)-3-fluoropirrolidin-1-il)(1-(4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanona

- 5 Se agitó una mezcla de 1-(4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico (0,080 g), hidrocloreto de (S)-3-fluoropirrolidina (0,040 g), HATU (0,12 g), DIPEA (0,12 ml) y DMF (2,0 ml) a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó en acetato de etilo/heptano para dar el compuesto del título (0,075 g).

10 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,78-2,65 (10H, m), 2,87-3,02 (2H, m), 3,17-3,28 (2H, m), 3,49-4,03 (4H, m), 5,16-5,47 (1H, m), 7,60 (1H, d, J = 0,9 Hz), 8,09 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,45 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,59 (1H, s).

### Ejemplo 317

(3-fluoroazetidina-1-il)(1-(4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanona

- 15 Se agitó una mezcla de ácido 1-(4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico (0,080 g), hidrocloreto de 3-fluoroazetidina (0,035 g), HATU (0,12 g), DIPEA (0,12 ml) y DMF (2,0 ml) a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó en acetato de etilo/heptano para dar el compuesto del título (0,071 g).

20 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,74-1,92 (2H, m), 2,12-2,28 (2H, m), 2,29-2,41 (1H, m), 2,53 (3H, d, J = 0,9 Hz), 2,86-2,99 (2H, m), 3,15-3,27 (2H, m), 4,07-4,57 (4H, m), 5,22-5,50 (1H, m), 7,60 (1H, d, J = 0,9 Hz), 8,09 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,45 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,58 (1H, s).

### Ejemplo 318

- 25 (1-(4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)((3S)-3-fluoropirrolidin-1-il)metanona

A) 1-(4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxilato de etilo

Se agitó una mezcla de 4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)-3-fluoropiridina (3,0 g), piperidin-4-carboxilato de etilo (4,2 ml) y NMP (12 ml) a 180°C durante 4 h. Se purificó la mezcla por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y se lavó con acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (2,3 g).

- 30 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,28 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,73-1,91 (2H, m), 1,95-2,07 (2H, m), 2,35-2,50 (1H, m), 2,68-2,82 (2H, m), 2,99-3,13 (2H, m), 4,18 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,58 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,70 (1H, s), 8,39 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,44 (1H, s), 8,58 (1H, s).

B) Ácido 1-(4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico

- 35 Se agitó una mezcla de 1-(4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxilato de etilo (1,2 g), solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (2,4 ml), THF (4,0 ml) y etanol (4,0 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. Se concentró la mezcla y se neutralizó el residuo con ácido clorhídrico 2 M (2,4 ml). Se recogió el precipitado por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,1 g).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,54-1,72 (2H, m), 1,77-1,90 (2H, m), 2,26-2,41 (1H, m), 2,64-2,77 (2H, m), 2,83-2,95 (2H, m), 7,52 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,96 (1H, s), 8,36 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,48 (1H, s), 8,77 (1H, s), 12,26 (1H, s).

- 40 C) (1-(4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)((3S)-3-fluoropirrolidin-1-il)metanona

- Se agitó una mezcla de ácido 1-(4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico (0,30 g), hidrocloreto de (S)-3-fluoropirrolidina (0,13 g), HATU (0,39 g), DIPEA (0,37 ml) y DMF (3,0 ml) a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó en acetato de etilo/heptano para dar el compuesto del título (0,31 g).

45 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,73-2,59 (7H, m), 2,68-2,85 (2H, m), 3,06-3,21 (2H, m), 3,47-4,01 (4H, m), 5,14-5,44 (1H, m), 7,59 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,69 (1H, s), 8,39 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,46 (1H, s), 8,61 (1H, s).

## Ejemplo 319

(1-(4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)(3-fluoroazetidín-1-il)metanona

Se agitó una mezcla de ácido 1-(4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxílico (0,078 g), hidrocloreto de 3-fluoroazetidina (0,025 g), HATU (0,11 g), trietilamina (0,12 ml) y DMF (1,0 ml) a temperatura ambiente durante 3 h.

5 A la mezcla se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y se cristalizó en acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (0,052 g).

10 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,68-2,03 (4H, m), 2,17-2,37 (1H, m), 2,64-2,84 (2H, m), 3,03-3,19 (2H, m), 4,02-4,53 (4H, m), 5,15-5,49 (1H, m), 7,59 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,69 (1H, s), 8,39 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,44 (1H, s), 8,59 (1H, s).

## Ejemplo 322

(1-(4-(4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)((3S)-3-fluoropirrolidin-1-il)metanona

Se agitó una mezcla de (S)-(1-(4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)(3-fluoropirrolidin-1-il)metanona (0,10 g), carbonato de potasio (0,13 g), bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfino)dichloropaldio(II) (0,017 g), sal potásica de trifluoroborato de ciclopropilo (0,11 g), tolueno (2,0 ml) y agua (0,40 ml) con irradiación de microondas a 110°C durante 12 h. Se purificó la mezcla por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (con TFA al 0,1 %)). Se concentraron las fracciones obtenidas, se neutralizó el residuo con solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título (0,046 g).

20 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,55-0,66 (2H, m), 0,87-0,99 (2H, m), 1,70-2,57 (8H, m), 2,65-2,83 (2H, m), 3,07-3,21 (2H, m), 3,46-4,01 (4H, m), 5,13-5,45 (1H, m), 7,48-7,71 (2H, m), 8,32-8,64 (3H, m).

## Ejemplo 323

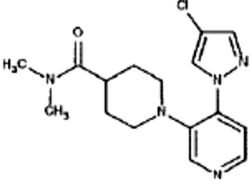
(1-(4-(4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)(3-fluoroazetidín-1-il)metanona

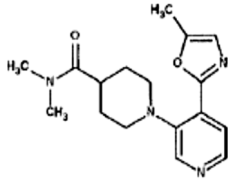
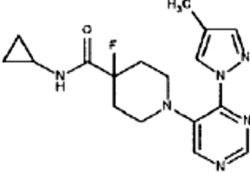
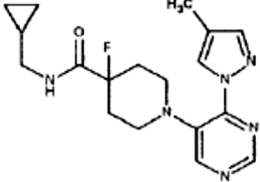
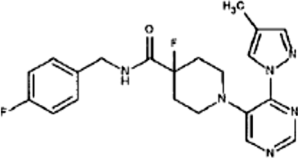
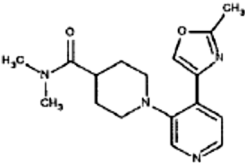
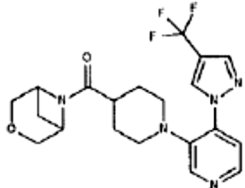
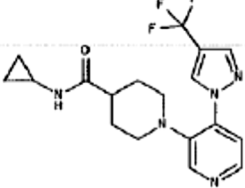
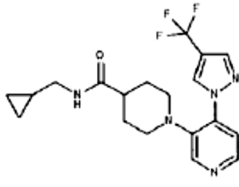
25 Se agitó una mezcla de (1-(4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)(3-fluoroazetidín-1-il)metanona (0,10 g), carbonato de potasio (0,14 g), bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfino)dichloropaldio (II) (0,017 g), sal potásica de trifluoroborato de ciclopropilo (0,11 g), tolueno (2,0 ml) y agua (0,40 ml) con irradiación de microondas a 110°C durante 12 h. Se purificó la mezcla por cromatografía en columna de gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) y HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (con TFA al 0,1 %)). Se concentraron las fracciones obtenidas, se neutralizó el residuo con solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título (0,045 g).

30 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,56-0,63 (2H, m), 0,88-0,97 (2H, m), 1,67-2,00 (5H, m), 2,21-2,33 (1H, m), 2,63-2,80 (2H, m), 3,05-3,18 (2H, m), 4,04-4,52 (4H, m), 5,18-5,50 (1H, m), 7,46-7,73 (2H, m), 8,30-8,61 (3H, m).

35 Los compuestos de los ejemplos producidos de acuerdo con los métodos antes mencionados o un método análogo a los mismos se muestran en las siguientes tablas (tabla 1-1 a tabla 1-33). MS en las tablas significa el valor medido real.

Tabla 1-1

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
1	1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida		334,2

2	N,N-dimetil-1-(4-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxamida		315,2
3	N-ciclopropil-4-fluoro-1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-il) piperidin-4-carboxamida		345,2
4	N-(ciclopropilmetil) -4-fluoro-1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-il)piperidin-4-carboxamida		359,2
5	4-fluoro-N-(4-fluorobencil)-1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-il)piperidin-4-carboxamida		413,2
6	N,N-dimetil-1-(4-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)piridin-3-il)piperidino-4-carboxamida		315,2
7	3-oxa-6-azabicyclo[3,1,1]hept-6-il-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanona		422,1
8	N-ciclopropil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxamida		380,2
9	N-(ciclopropilmetil)-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxamida		394,2

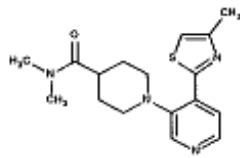
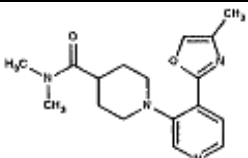
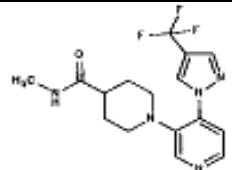
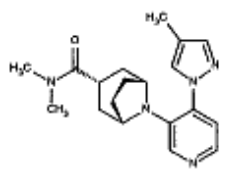
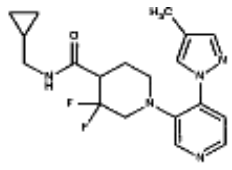
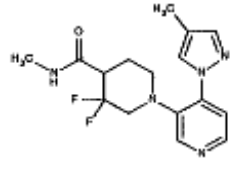
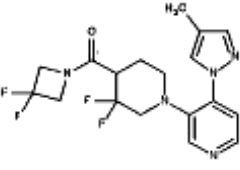
10	N,N-dimetil-1-(4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxamida		331,2
----	--	--	-------

Tabla 1-2

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
11	N,N-dimetil-1-(4-(4-metil-1,3-oxazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxamida		315,2
12	N-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxamida		354,1
13	(3-exo)-N,N-dimetil-8-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-carboxamida		340,2
14	N-(ciclopropilmetil)-3,3-difluoro-1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxamida		376,1
15	3,3-difluoro-N-metil-1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxamida		336,1
16	(3,3-difluoroazetidín-1-il)(3,3-difluoro-1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanona		398,1



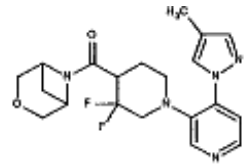
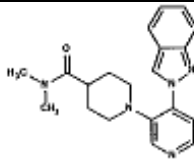
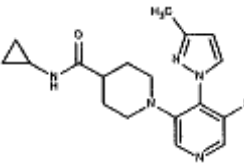
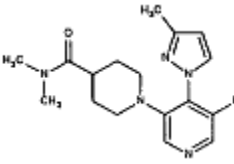
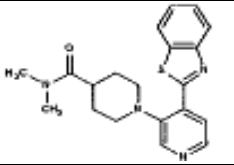
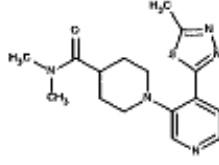
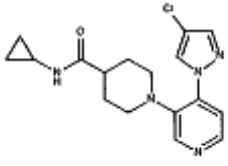
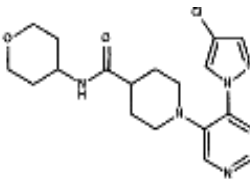
17	(3,3-difluoro-1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)(3-oxa-6-azabicyclo[3,1,1]hept-6-il)metanona		404,2
18	1-(4-(2H-indazol-2-il)piridin-3-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida		350,2
19	N-ciclopropil-1-(5-fluoro-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxamida		344,2
20	1-(5-fluoro-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida		332,3

Tabla 1-3

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
21	1-(4-(1,3-benzotiazol-2-il)piridin-3-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida		367,1
22	N,N-dimetil-1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxamida		332,2
23	1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-ciclopropilpiperidin-4-carboxamida		346,2
24	1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-carboxamida		390,1

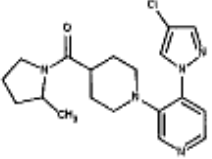
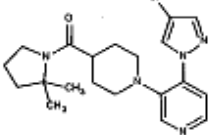
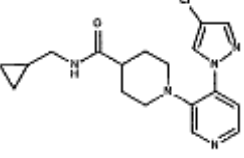
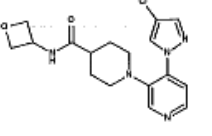
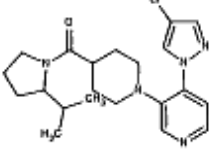
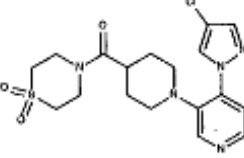
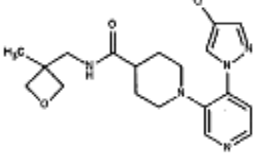
25	(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)(2-metilpirrolidin-1-il)metanona		374,1
26	(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)metanona		388,1
27	1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-(ciclopropilmetil) piperidin-4-carboxamida		360,1
28	1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il) piridin-3-il)-N-(oxetan-3-il)piperidin-4-carboxamida		362,1
29	(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il) piridin-3-il)piperidin-4-il)(2-isopropilpirrolidin-1-il)metanona		402,1
30	(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il) (1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)metanona		424,0

Tabla 1-4

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
31	1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-((3-metiloxetan-3-il)metil)piperidin-4-carboxamida		390,2

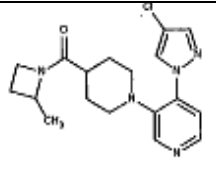
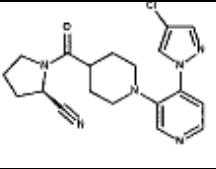
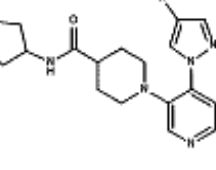
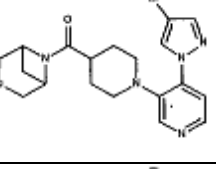
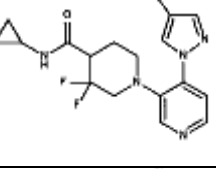
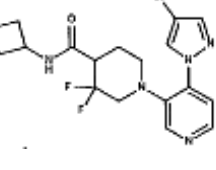
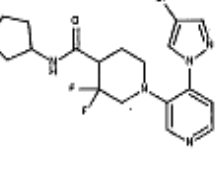
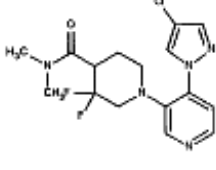
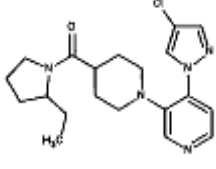
32	(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il) (2-metilazetidín-1-il)metanona		360,1
33	(2R)-1-((1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)-pirrolidin-2-carbonitrilo		385,1
34	1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-(tetrahidrofuran-3-il)piperidin-4-carboxamida		376,1
35	(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il) (3-oxa-6-azabicclo[3,1,1]hept-6-il)metanona		388,1
36	1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-ciclopropil-3,3-difluoropiperidin-4-carboxamida		382,1
37	1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-ciclobutil-3,3-difluoropiperidin-4-carboxamida		396,2
38	1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-ciclopentil-3,3-difluoropiperidin-4-carboxamida		410,1
39	1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-3,3-difluoro-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida		370,0
40	(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)(2-etilpirrolidin-1-il)metanona		388,2

Tabla 1-5

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
41	1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-(2,2-difluorociclopropil)-piperidin-4-carboxamida		382,1
42	N-ciclopropil-3,3-difluoro-1-(4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxamida		379,2
43	1-(4-(4-bromo-1H-pirazo]-1-il) piridin-3-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida		378,1
44	(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il) (3-metoxipirrolidin-1-il)metanona		390,2
45	1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-ciclobutilpiperidin-4-carboxamida		360,1
46	(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il) (3-metilmorfolin-4-il)metanona		390,2
47	(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il) (8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)metanona		402,1
48	(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)(3,3-difluoroazetidín-1-il)metanona		382,1
49	(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-il)metanona		388,1

50	(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il) ((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il) metanona		404,2
----	---	--	-------

Tabla 1-6

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
51	1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-ciclopropil-N-etilpiperidin-4-carboxamida		374,1
52	(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona		410,3
53	(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il) (3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)metanona		402,1
54	1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-carboxamida		404,2
55	(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)(3,5-dimetilmorfolin-4-il)metanona		404,2
56	1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-ciclopentilpiperidin-4-carboxamida		374,1
57	(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metanona		396,2
58	1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-ciclopropil-N-metilpiperidin-4-carboxamida		360,1

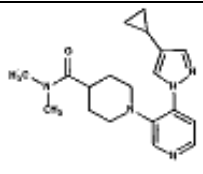
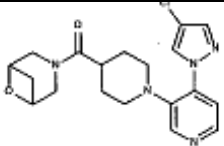
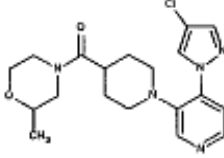
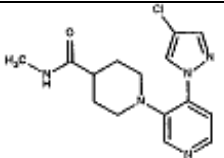
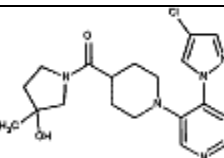
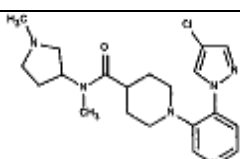
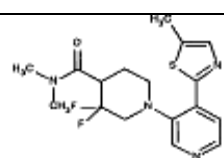
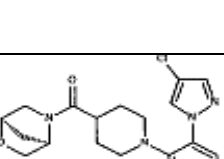
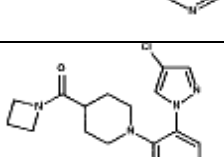
59	1-(4-(4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida		340,3
60	(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)(6-oxa-3-azabicyclo [3,1,1]hept-3-il)metanona		388,1

Tabla 1-7

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
61	(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il) (2-metilmorfolin-4-il)metanona		390,2
62	1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il) piridin-3-il)-N-metilpiperidin-4-carboxamida		320,1
63	(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il) piridin-3-il)piperidin-4-il)(3-hidroxi-3-metilpirrolidin-1-il)metanona		390,2
64	1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il) piridin-3-il)-N-metil-N-(1-metilpirrolidin-3-il)piperidin-4-carboxamida		403,2
65	3,3-difluoro-N,N-dimetil-1-(4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxamida		367,1
66	(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-il)metanona		388,2
67	azetidin-1-il(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanona		346,2

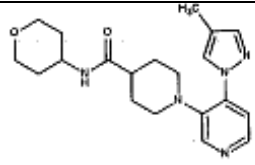
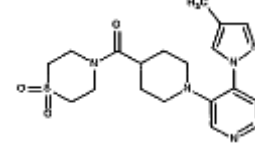
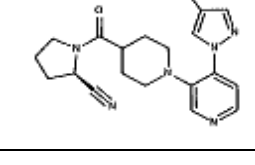
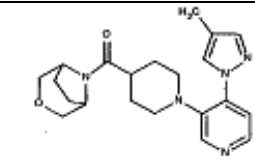
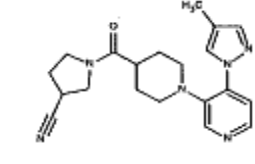
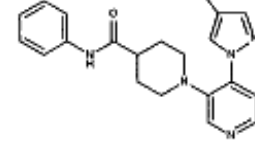
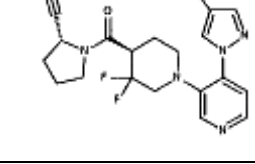
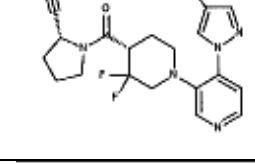
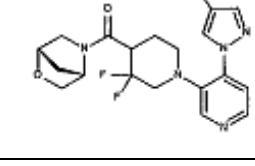
68	1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il) piperidin-4-carboxamida		370,2
69	(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)(1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanona		404,2
70	(2R)-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo		365,2

Tabla 1-8

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
71	(1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)metanona		382,2
72	1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-3-carbonitrilo		365,2
73	1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-fenilpiperidin-4-carboxamida		360,0
74	(2R)-1-(((4R)-1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-3,3-difluoropiperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo		421,1
75	(2R)-1-(((4S)-1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-3,3-difluoropiperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo		421,1
76	(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-3,3-difluoropiperidin-4-il)((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]hept-5-il)metanona		424,1

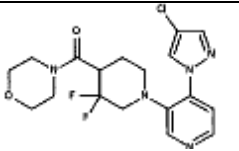
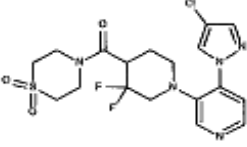
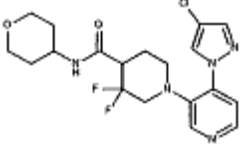
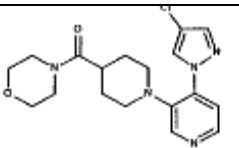
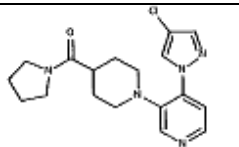
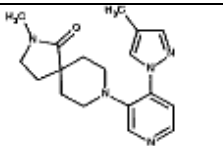
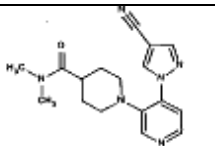
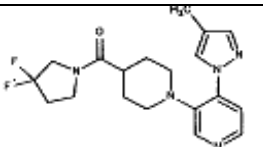
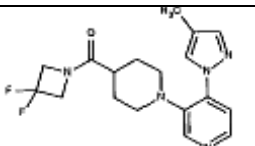
77	(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-3,3-difluoropiperidin-4-il)(morfolin-4-il)metanona		412,2
78	(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-3,3-difluoropiperidin-4-il)(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)metanona		460,1
79	1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-3,3-difluoro-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-carboxamida		426,1
80	(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)(morfolin-4-il)metanona		376,1

Tabla 1-9

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
81	(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona		360,1
82	2-metil-8-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-2,8-diazaespiro[4,5] decan-1-ona		326,3
83	1-(4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida		325,2
84	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)(1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanona		376,1
85	(3,3-difluoroazetidín-1-il)(1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanona		362,1



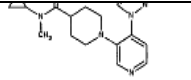
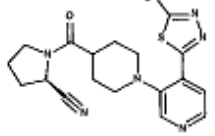
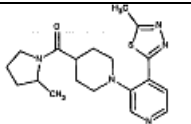
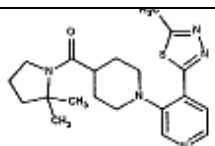
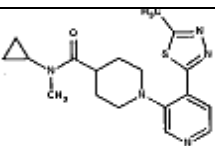
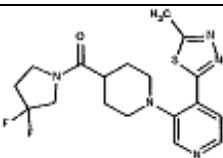
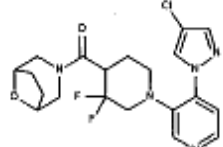
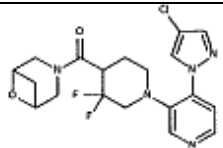
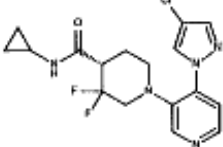
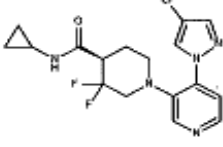
86	N-ciclopropil-N-metil-1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxamida		340,2
87	(2R)-1-((1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo		383,1
88	(2-metilpirrolidin-1-il)(1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanona		372,2
89	(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)(1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanona		386,2
90	N-ciclopropil-N-metil-1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il) piperidin-4-carboxamida		358,1

Tabla 1-10

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
91	(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-(1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanona		394,2
92	(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-3,3-difluoropiperidin-4-il)(8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il)metanona		438,1
93	(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-3,3-difluoropiperidin-4-il)(6-oxa-3-azabicyclo[3,1,1]hept-3-il)metanona		424,2
94	(4S)-1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-ciclopropil-3,3-difluoropiperidin-4-carboxamida		382,1
95	(4R)-1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-ciclopropil-3,3-difluoropiperidin-4-carboxamida		382,1

96	1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-3,3-difluoro-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida		370,0
97	1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-3,3-difluoro-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida		370,1
98	N-ciclopropil-4-fluoro-1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxamida		344,2
99	4-fluoro-N-metil-1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxamida		318,2
100	(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-3,3-difluoropiperidin-4-il)(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)metanona		438,1

Tabla 1-11

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
101	1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-3,3-difluoro-N-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-carboxamida		440,1
102	4-((1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)piperazin-2-ona		389,1
103	(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona		389,2
104	(3-metoxipirrolidin-1-il)(1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanona		370,2

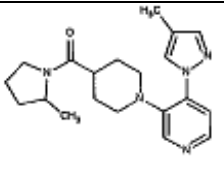
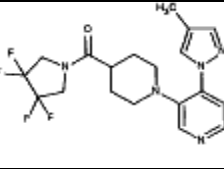
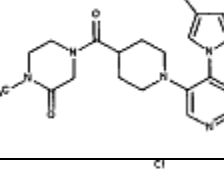
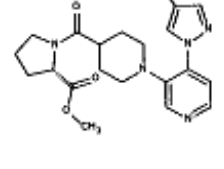
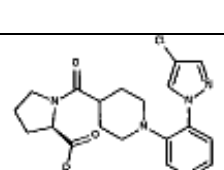
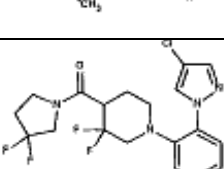
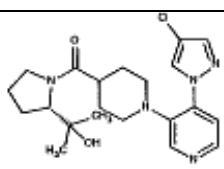
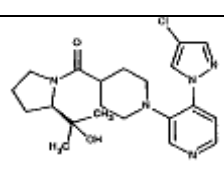
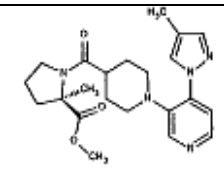
105	(1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)(2-metilpirrolidin-1-il)metanona		354,2
106	(1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)metanona		412,2
107	4-((1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)-1-metilpiperazin-2-ona		403,1
108	1-((1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)-L-prolinato de metilo		418,2
109	1-((1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)-D-prolinato de metilo		418,2
110	(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-3,3-difluoropiperidin-4-il)(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metanona		432,1

Tabla 1-12

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
111	(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)((2S)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirrolidin-1-il)metanona		418,2
112	(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)((2R)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)pirrolidin-1-il) metanona		418,2
113-	2-metil-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)-D-prolinato de metilo		412,3

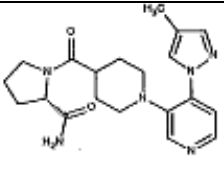
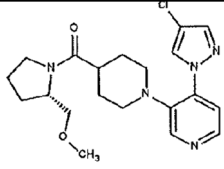
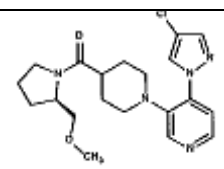
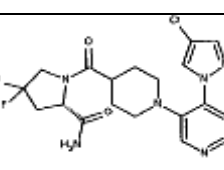
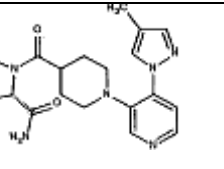
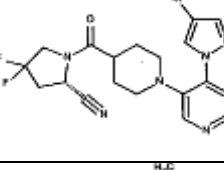
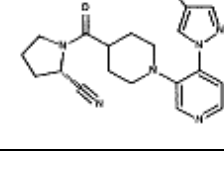
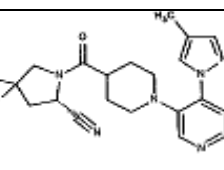
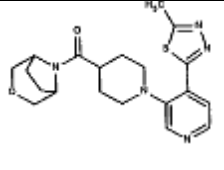
114	1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)-L-prolinamida		383,2
115	(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)((2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metanona		404,2
116	(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)((2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metanona		404,2
117	1-((1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)-4,4-difluoro-L-prolinamida		439,2
118	4,4-difluoro-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)-L-prolinamida		419,2
119	(2S)-1-((1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il) carbonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carbonitrilo		421,1
120	(2S)-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo		365,2

Tabla 1-13

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
121	(2S)-4,4-difluoro-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo		401,2
122	(1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)(3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il)metanona		400,1

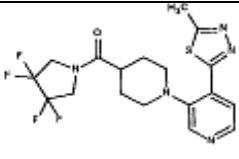
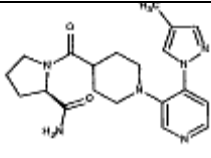
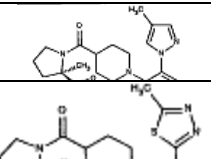
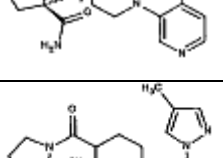
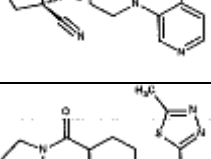
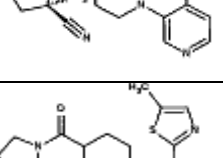
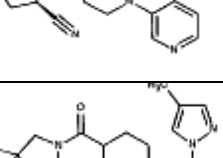
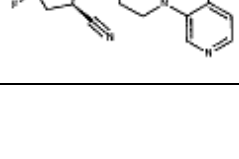
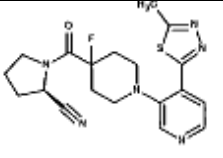
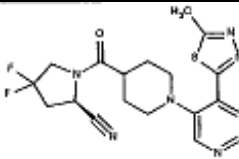
123	(1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)metanona		430,1
124	1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)-D-prolinamida		383,2
125	2-metil-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)-D-prolinamida		397,2
126	2-metil-1-((1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)-D-prolinamida		415,2
127	(2R)-2-metil-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo		379,3
128	(2R)-2-metil-1-((1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo		397,2
129	(2R)-1-((1-(4-(6-metil-1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo		382,1
130	(2R)-4,4-difluoro-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo		401,2

Tabla 1-14

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
131	(2R)-1-((4-fluoro-1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo		401,1
132	(2R)-4,4-difluoro-1-((1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo		419,1

133	((2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)(1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il) piperidin-4-il)metanona		402,1
134	(2R,4S)-4-hidroxi-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo		381,2
135	(2R,4S)-1-((1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carbonitrilo		401,1
136	(2R,4H)-4-hidroxi-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo		381,1
137	(2R,4R)-1-((1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carbonitrilo		401,1
138	(2R,4R)-4-metoxi-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo		395,3
139	(2R,4R)-1-((1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)-4-metoxipirrolidin-2-carbonitrilo		415,2
140	(2R,4R)-4-metoxi-1-((1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo		413,2

Tabla 1-15

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
141	(2R)-1-((1-(4-(2H-indazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo		401,2

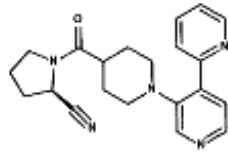
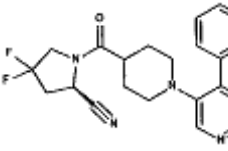
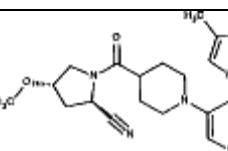
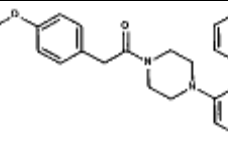
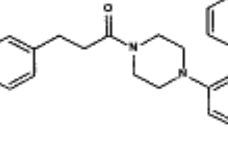
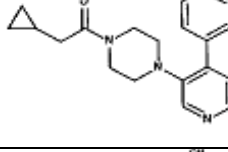
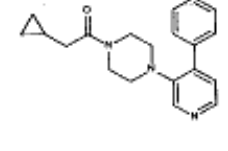
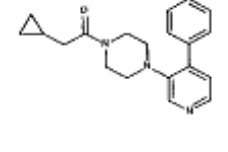
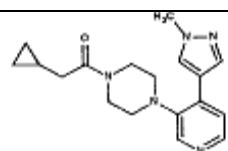
142	(2R)-1-((1-(2,4'-bipiridin-3'-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo		362,2
143	(2R)-1-((1-(2,4'-bipiridin-3'-il)piperidin-4-il)carbonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carbonitrilo		398,1
144	(2R,4S)-4-metoxi-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo		395,3
145	2-(4-metoxifenil)-1-(4-(4-fenilpiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona		388,2
146	3-fenil-1-(4-(4-fenilpiridin-3-il)piperazin-1-il)propan-1-ona		372,2
147	2-ciclopropil-1-(4-(4-fenilpiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona		322,2
148	2-ciclopropil-1-(4-(4-(4-metilfenil)piridin-3-il)piperazin-1-il)etanona		336,2
149	2-ciclopropil-1-(4-(4-(4-fluorofenil)piridin-3-il)piperazin-1-il)etanona		340,2
150	2-ciclopropil-1-(4-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)piperazin-1-il)etanona		326,3

Tabla 1-16

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
151	2-ciclopropil-1-(4-(4-fenilpirimidin-5-il)piperazin-1-il)etanona		323,2
152	ciclopropil(4-(4-fenilpiridin-3-il)piperazin-1-il)metanona		308,2
153	N-ciclopropil-4-(4-fenilpiridin-3-il)piperazin-1-carboxamida		323,2
154	2-ciclopropil-1-(4-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperazin-1-il)etanona		326,2
155	(3,3-difluoroazetidín-1-il)(4-(4-fenilpiridin-3-il)piperazin-1-il)metanona		359,1
156	(4-(4-fenilpiridin-3-il)piperazin-1-il)(tetrahidro-2H-piran-4-il)metanona		352,2
157	morfolin-4-il-(4-(4-fenilpiridin-3-il)piperazin-1-il)metanona		353,2
158	(2R)-2-metil-4-(4-fenilpirimidin-5-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo		389,2
159	2-ciclopropil-1-((2R)-2-metil-4-(4-fenilpirimidin-5-il)piperazin-1-il)etanona		337,2



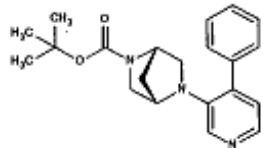
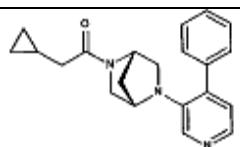
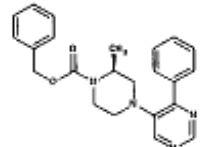
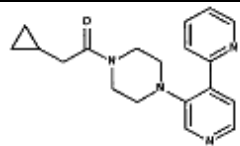
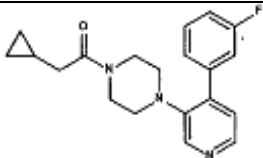
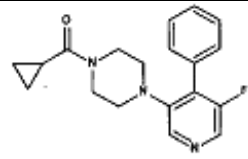
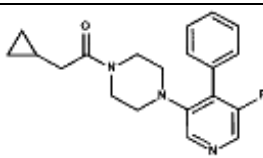
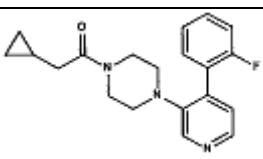
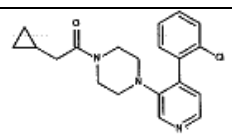
160	(1S,4S)-5-(4-fenilpiridin-3-il)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptan-2-carboxilato de terc-butilo		352,2
-----	--	--	-------

Tabla 1-17

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
161	2-ciclopropil-1-((1S, 4S)-5-(4-fenilpiridin-3-il)-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il)etanona		334,2
162	(2S)-2-metil-4-(4-fenilpirimidin-5-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo		389,2
163	1-(4-(2,4'-bipiridin-3'-il)piperazin-1-il)-2-ciclopropiletanona		323,2
164	2-ciclopropil-1-(4-(4-(3-fluorofenil)piridin-3-il)piperazin-1-il)etanona		340,2
165	ciclopropil-(4-(5-fluoro-4-fenilpiridin-3-il)piperazin-1-il)metanona		326,2
166	2-ciclopropil-1-(4-(5-fluoro-4-fenilpiridin-3-il)piperazin-1-il)etanona		340,2
167	2-ciclopropil-1-(4-(4-(2-fluorofenil)piridin-3-il)piperazin-1-il)etanona		340,2
168	1-(4-(4-(2-clorofenil)piridin-3-il)piperazin-1-il)-2-ciclopropiletanona		356,2

169	4-(4-fenilpirimidin-5-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo		375,2
170	2-ciclopropil-1-((2S)-2-metil-4-(4-fenilpirimidin-5-il)piperazin-1-il)etanona		337,2

Tabla 1-18

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
171	2-ciclopropil-1-(4-(4-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperazin-1-il)etanona		312,2
172	N-ciclopropil-1-(4-fenilpiridin-3-il)piperidin-4-carboxamida		322,2
173	4-(4-fenilpiridin-3-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo		340,2
174	2-fenoxi-1-(4-(4-fenilpirimidin-5-il)piperazin-1-il)etanona		375,2
175	N-bencil-4-(4-fenilpirimidin-5-il)piperazin-1-carboxamida		374,2
176	N-etil-4-(4-fenilpirimidin-5-il)piperazin-1-carboxamida		312,2
177	N-metil-4-(4-fenilpirimidin-5-il)piperazin-1-carboxamida		298,2

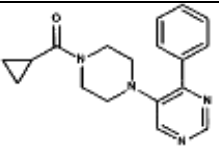
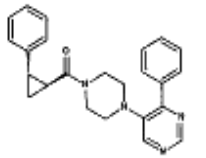
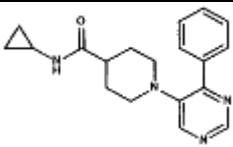
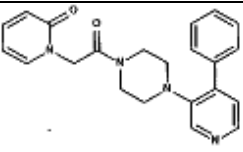
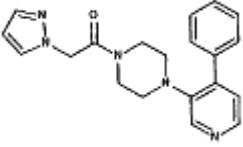
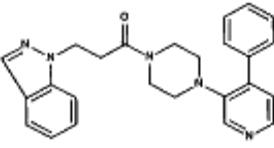
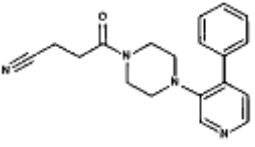
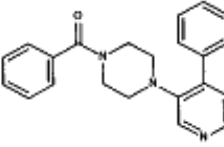
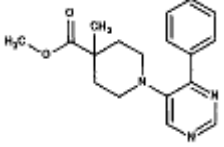
178	ciclopropil(4-(4-fenilpirimidin-5-il)piperazin-1-il)metanona		309,2
179	((1S,2S)-2-fenilciclopropil)(4-(4-fenilpirimidin-5-il)piperazin-1-il)metanona		385,1
180	N-ciclopropil-1-(4-fenilpirimidin-5-il)piperidin-4-carboxamida		323,2

Tabla 1-19

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
181	1-(2-oxo-2-(4-(4-fenilpiridin-3-il)piperazin-1-il)etil)piridin 2(1H)-ona		375,1
182	1-(4-(4-fenilpiridin-3-il)piperazin-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)etanona		348,2
183	3-(1H-indazol-1-il)-1-(4-(4-fenilpiridin-3-il)piperazin-1-il) propan-1-ona		412,6
184	4-oxo-4-(4-(4-fenilpiridin-3-il)piperazin-1-il)butanonitrilo		321,1
185	fenil(4-(4-fenilpiridin-3-il)piperazin-1-il)metanona		344,1
186	4-metil-1-(4-fenilpirimidin-5-il)piperidin-4-carboxilato de metilo		312,2

187	N,N-dimetil-1-(4-fenilpirimidin-5-il)piperidin-4-carboxamida		311,2
188	4-(4-fenilpirimidin-5-il)-N-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-carboxamida		375,2
189	N-ciclopropil-1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxamida		326,2
190	(2-(4-fluorofenil)azetidín-1-il)(4-(4-fenilpiridin-3-il)piperazin-1-il)metanona		417,1

Tabla 1-20

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
191	4-(4-fenilpiridin-3-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-carboxamida		365,0
192	8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il(4-(4-fenilpiridin-3-il)piperazin-1-il)metanona		379,2
193	N-ciclopropil-1-(4-(4-fluorofenil) pirimidin-5-il)piperidin-4-carboxamida		341,2
194	N,N-dimetil-1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1 il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxamida		314,3
195	azetidín-1-il-(1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanona		326,2

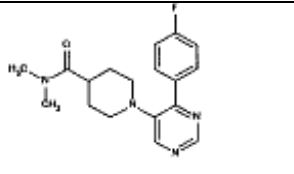
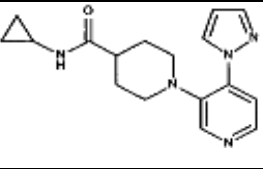
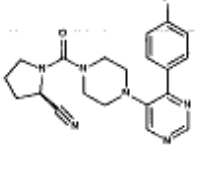
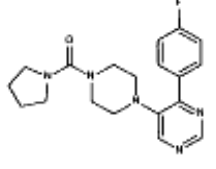
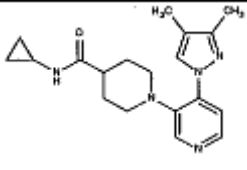
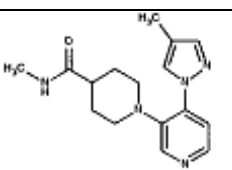
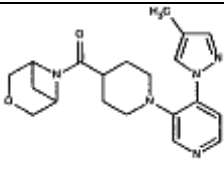
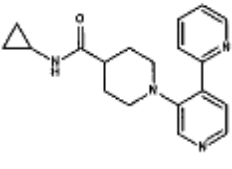
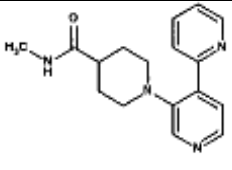
196	1-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida		329,2
197	N-ciclopropil-1-(4-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxamida		312,2
198	(2R)-1-((4-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)piperazin-1-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo		381,1
199	(4-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)piperazin-1-il)(pirrolidin-1-il) metanona		356,2
200	N-ciclopropil-1-(4-(3,4-dimetil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxamida		340,3

Tabla 1-21

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
201	N-metil-1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxamida		300,2
202	(1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)(3-oxa-6-azabicyclo[3,1,1]hept-6-il)metanona		368,2
203	1-(2,4'-bipiridin-3'-il)-N-ciclopropilpiperidin-4-carboxamida		323,2
204	1-(2,4'-bipiridin-3'-il)-N-metilpiperidin-4-carboxamida		297,2

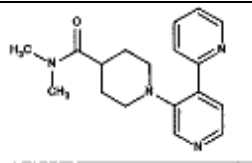
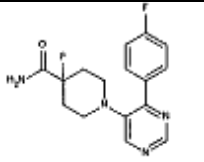
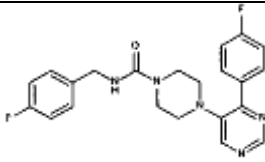
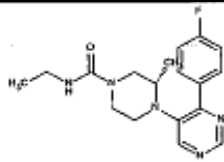
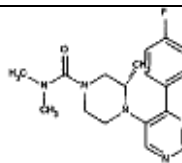
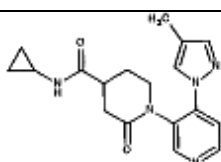
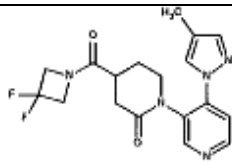
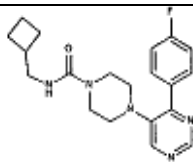
205	1-(2,4'-bipiridin-3'-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida		311,2
206	4-fluoro-1-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)piperidin-4-carboxamida		319,2
207	N-(4-fluorobencil)-4-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)piperazin-1-carboxamida		410,2
208	(3S)-N-etil-4-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)-3-metilpiperazin-1-carboxamida		344,2
209	(3S)-4-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)-N,N,3-trimetilpiperazin-1-carboxamida		344,2
210	N-ciclopropil-1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-2-oxopiperidin-4-carboxamida		340,2

Tabla 1-22

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
211	4-((3,3-difluoroazetidina-1-il)carbonil)-1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-2-ona		376,1
212	N-(ciclobutilmetil)-4-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)piperazin-1-carboxamida		370,2

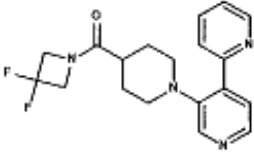
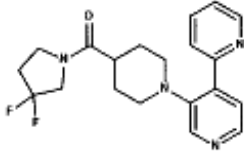
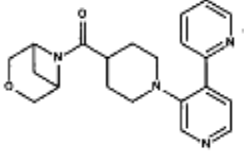
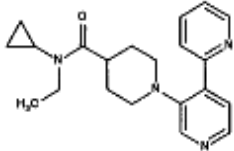
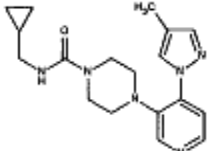
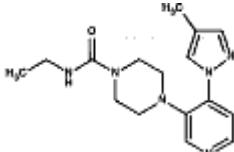
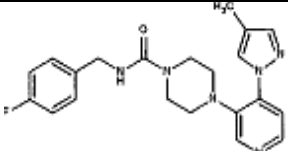
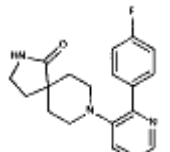
213	(1-(2,4'-bipiridin-3'-il)piperidin-4-il)(3,3-difluoroazetidin-1-il)metanona		359,1
214	(1-(2,4'-bipiridin-3'-il)piperidin-4-il)(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metanona		373,2
215	(1-(2,4'-bipiridin-3'-il)piperidin-4-il)(3-oxa-6-azabicciclo[3,1,1]hept-6-il)metanona		365,2
216	1-(2,4'-bipiridin-3'-il)-N-ciclopropil-N-etilpiperidin-4-carboxamida		351,2
217	N-(ciclopropilmetil)-4-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperazin-1-carboxamida		341,2
218	N-etil-4-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperazin-1-carboxamida		315,3
219	N-(4-fluorobencil)-4-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperazin-1-carboxamida		395,3
220	8-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona		327,2

Tabla 1-23

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
221	N-ciclopropil-1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-il)piperidin-4-carboxamida		327,2
222	8-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)-2-metil-2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona		341,1
223	N,N-dimetil-1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-il)piperidin-4-carboxamida		315,3
224	(3,3-difluoroazetidín-1-il)(1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-il)piperidin-4-il)metanona		363,2
225	N-ciclopropil-1-(4-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-il)piperidin-4-carboxamida		391,2
226	N,N-dimetil-1-(4-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-5-il)piperidin-4-carboxamida		379,2
227	(1R,5S,6r)-N-ciclopropil-3-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)-3-azabicclo[3,1,0]hexan-6-carboxamida		339,2
228	(3,3-difluoroazetidín-1-il)((1R,5S,6r)-3-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)-3-azabicclo[3,1,0]hex-6-il)metanona		375,1
229	N,N-dimetil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxamida		368,1



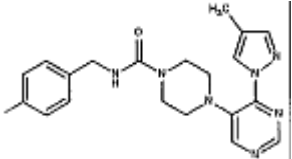
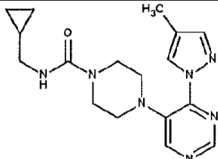
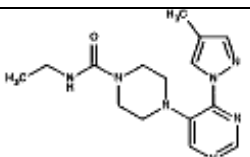
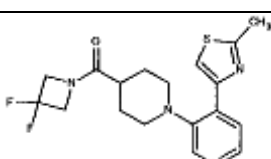
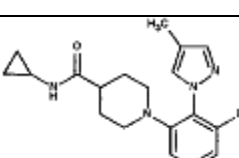
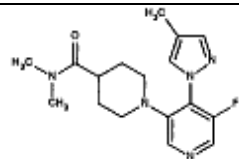
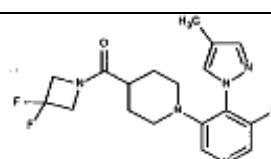
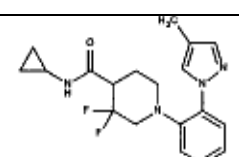
230	N-(4-fluorobencil)-4-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-il)piperazin-1-carboxamida		396,2
-----	---	--	-------

Tabla 1-24

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
231	N-(ciclopropilmetil)-4-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-il)piperazin-1-carboxamida		342,2
232	N-etil-4-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-il)piperazin-1-carboxamida		316,2
233	(3,3-difluoroazetidín-1-il)(1-(4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanona		379,2
234	N-ciclopropil-1-(5-fluoro-4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxamida		344,2
235	1-(5-fluoro-4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida		332,2
236	(3,3-difluoroazetidín-1-il)(1-(5-fluoro-4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanona		380,2
237	N-ciclopropil-3,3-difluoro-1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxamida		362,1

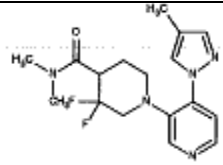
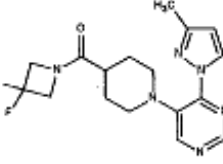
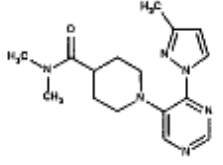
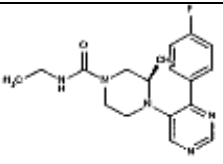
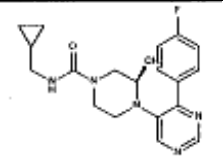
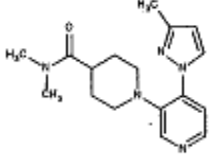
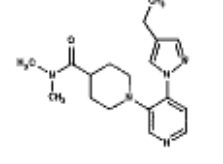
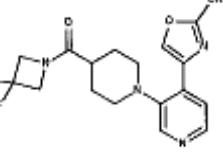
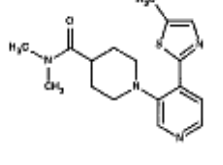
238	3,3-difluoro-N,N-dimetil-1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxamida		350,1
239	(3,3-difluoroazetidín-1-il)(1-(4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidín-5-il)piperidín-4-il)metanona		363,2
240	N,N-dimetil-1-(4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidín-5-il)piperidín-4-carboxamida		315,3

Tabla 1-25

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
241	(3R)-N-etil-4-(4-(4-fluorofenil)pirimidín-5-il)-3-metilpiperazin-1-carboxamida		344,3
242	(3R)-N-(ciclopropilmetil)-4-(4-(4-fluorofenil)pirimidín-5-il)-3-metilpiperazin-1-carboxamida		370,2
243	N,N-dimetil-1-(4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)piridín-3-il)piperidín-4-carboxamida		314,3
244	1-(4-(4-etil-1H-pirazol-1-il)piridín-3-il)-N,N-dimetilpiperidín-4-carboxamida		328,2
245	(3,3-difluoroazetidín-1-il)(1-(4-(2-metil-1,3-oxazol-4-il)piridín-3-il)piperidín-4-il)metanona		363,2
246	N,N-dimetil-1-(4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)piridín-3-il)piperidín-4-carboxamida		331,2

247	1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-(cianometil)-N-metilpiperidin-4-carboxamida		359,1
248	N-(cianometil)-N-metil-1-(4-(4-metil 1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxamida		339,2
249	N-ciclopropil-1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxamida		344,1
250	(2R)-1-((1-(4-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo		409,2

Tabla 1-26

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
251	(2R, 4S)-4-etoxi-1-((1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo		427,2
252	(2R,4S)-4-isopropoxi-1-((1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo		441,1
253	(2R,4S)-4-metoxi-1-((1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo		413,2
254	[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il](1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanona		384,2
255	(2R)-1-((1-(4-(5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo		397,2

Tabla 1-27

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
256	3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]non-9-il-(1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanona		398,2
257	(2R,4S)-4-etoxi-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo		409,2
258	(2R,4S)-4-isopropoxi-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo		423,2
259	(2R,4S)-4-(difluorometoxi)-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo		431,1
260	(2R,4S)-4-(difluorometoxi)-1-((1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo		449,0
261	5,5-dimetil-1-((1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)prolinato de metilo		444,2
262	N,N-dimetil-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)-D-prolinamida		411,3
263	N,N-dimetil-1-((1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)-D-prolinamida		429,2
265	(5-(metoximetil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)(1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanona (isómero óptico)		430,2

Tabla 1-28

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
266	(5-(metoximetil)-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)(1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanona (isómero óptico)		430,2
267	5,5-dimetil-1-((1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)prolinamida (isómero óptico)		429,2
268	5,5-dimetil-1-((1-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)prolinamida (isómero óptico)		429,2
269	N,N-dimetil-1-(4-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxamida		300,2
270	N-fenil-1-(4-fenilpirimidin-5-il)piperidin-4-carboxamida		359,2
271	1-(4-fenilpirimidin-5-il)-N-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-carboxamida		374,2
272	(1-(4-fenilpirimidin-5-il)piperidin-4-il)(piperidin-1-il)metanona		351,2
273	(1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)(piperidin-1-il)metanona		354,2

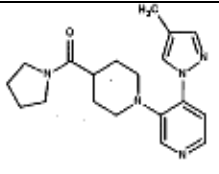
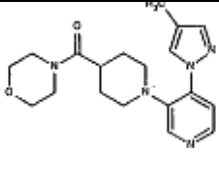
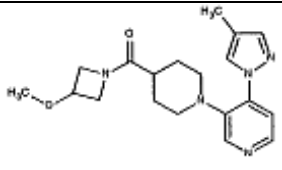
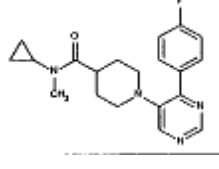
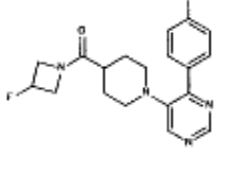
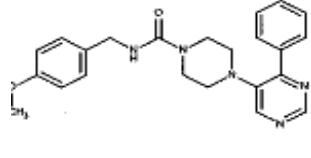
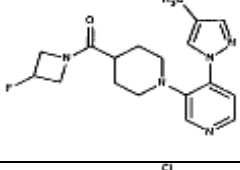
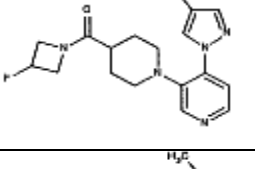
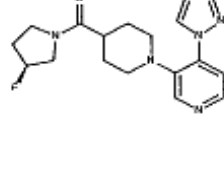
274	(1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona		340,0
275	(1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)(morfolin-4-il)metanona		356,2

Tabla 1-29

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
276	(3-metoxiazetidín-1-il)(1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanona		356,2
277	N-ciclopropil-1-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)-N-metilpiperidin-4-carboxamida		355,2
278	(3-fluoroazetidín-1-il)(1-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)piperidin-4-il)metanona		359,2
279	N-(4-metoxibencil)-4-(4-fenilpirimidin-5-il)piperazin-1-carboxamida		404,2
280	(3-fluoroazetidín-1-il)(1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanona		344,1
281	(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)(3-fluoroazetidín-1-il)metanona		364,2
282	((3S)-3-fluoropirrolidin-1-il)(1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanona		358,1

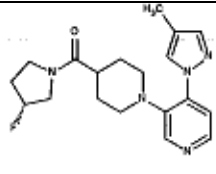
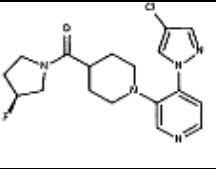
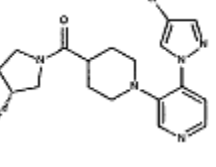
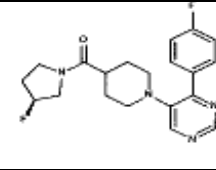
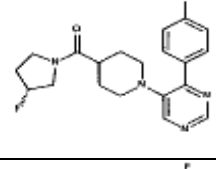
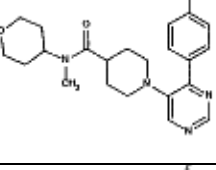
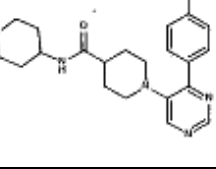
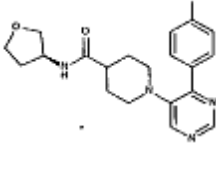
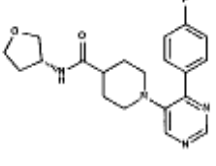
283	((3R)-3-fluoropirrolidin-1-il)(1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanona		358,1
284	(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)((3S)-3-fluoropirrolidin-1-il)metanona		378,1
285	(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)((3R)-3-fluoropirrolidin-1-il)metanona		378,1

Tabla 1-30

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
286	(1-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)piperidin-4-il)((3S)-3-fluoropirrolidin-1-il)metanona		373,1
287	(1-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)piperidin-4-il)((3R)-3-fluoropirrolidin-1-il)metanona		373,2
288	1-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)-N-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-carboxamida		399,1
289	1-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-carboxamida		383,1
290	1-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)-N-((3S)-tetrahidrofuran-3-il)piperidin-4-carboxamida		368,9
291	1-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)-N-((3R)-tetrahidrofuran-3-il)piperidin-4-carboxamida		368,9

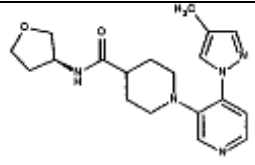
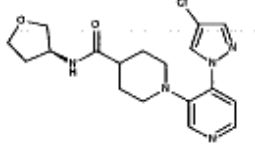
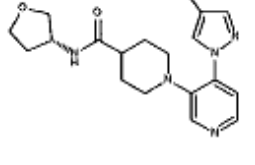
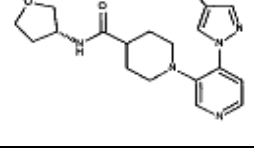
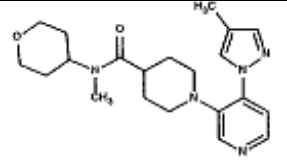
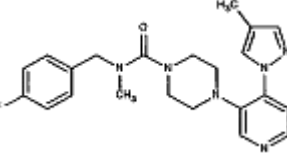
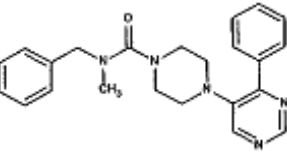
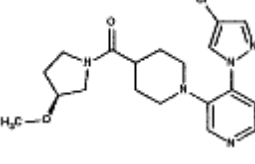
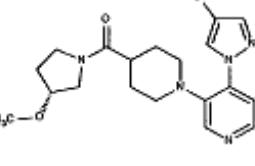
292	1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-((3S)-tetrahidrofuran-3-il)piperidin-4-carboxamida		356,2
293	1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-((3S)-tetrahidrofuran-3-il)piperidin-4-carboxamida		376,1
294	1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-((3R)-tetrahidrofuran-3-il)piperidin-4-carboxamida		356,2
295	1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-((3R)-tetrahidrofuran-3-il)piperidin-4-carboxamida		376,1

Tabla 1-31

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
296	N-metil-1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-carboxamida		384,2
297	N-(4-fluorobencil)-N-metil-4-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperazin-1-carboxamida		409,2
298	N-bencil-N-metil-4-(4-fenilpirimidin-5-il)piperazin-1-carboxamida		388,1
299	(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)((3S)-3-metoxipirrolidin-1-il)metanona		390,1
300	(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)((3R)-3-metoxipirrolidin-1-il)metanona		390,1



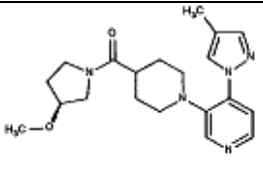
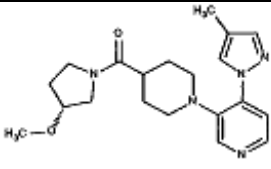
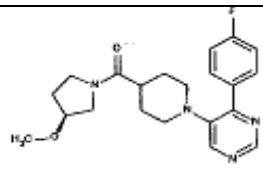
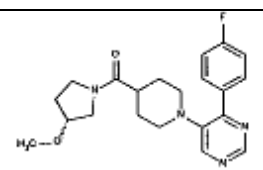
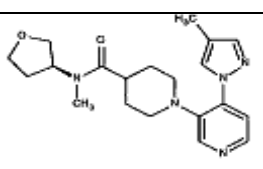
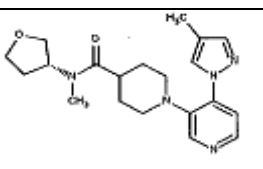
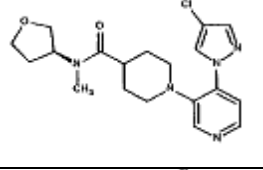
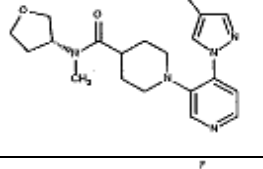
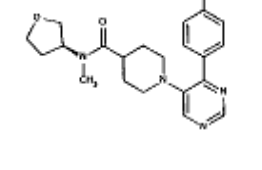
301	((3S)-3-metoxipirrolidin-1-il)(1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanona		370,1
302	((3R)-3-metoxipirrolidin-1-il)(1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanona		370,1
303	(1-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)piperidin-4-il)((3S)-3-metoxipirrolidin-1-il)metanona		385,1
304	(1-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)piperidin-4-il)((3R)-3-metoxipirrolidin-1-il)metanona		385,1
305	N-metil-1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-((3S)-tetrahidrofuran-3-il)piperidin-4-carboxamida		370,1

Tabla 1-32

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
306	N-metil-1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-((3R)-tetrahidrofuran-3-il)piperidin-4-carboxamida		370,1
307	1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-metil-N-((3S)-tetrahidrofuran-3-il)piperidin-4-carboxamida		390,1
308	1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-metil-N-((3R)-tetrahidrofuran-3-il)piperidin-4-carboxamida		390,1
309	1-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)-N-metil-N-((3S)-tetrahidrofuran-3-il)piperidin-4-carboxamida		385,1

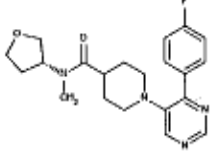
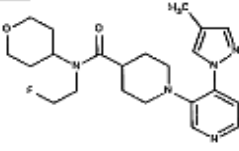
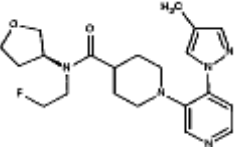
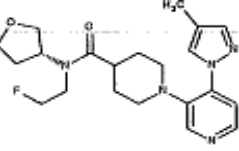
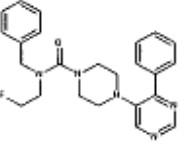
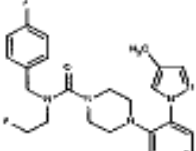
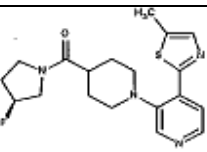
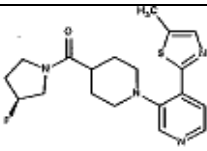
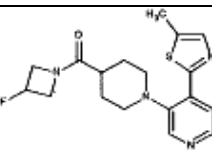
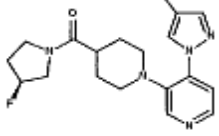
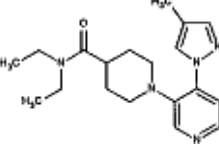
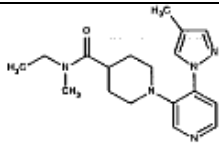
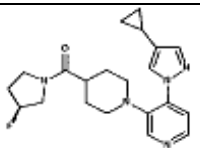
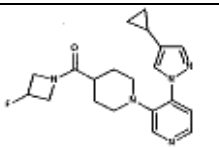
310	1-(4-(4-fluorofenil)pirimidin-5-il)-N-metil-N-((3R)-tetrahidrofuran-3-il)piperidin-4-carboxamida		385,1
311	N-(2-fluoroetil)-1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-carboxamida		416,2
312	N-(2-fluoroetil)-1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-((3S)-tetrahidrofuran-3-il)piperidin-4-carboxamida		402,1
313	N-(2-fluoroetil)-1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-N-((3R)-tetrahidrofuran-3-il)piperidin-4-carboxamida		402,1

Tabla 1-33

EJEMPLO	NOMBRE IUPAC	Estructura	MS
314	N-bencil-N-(2-fluoroetil)-4-(4-fenilpirimidin-5-il)piperazin-1-carboxamida		420,0
315	N-(4-fluorobencil)-N-(2-fluoroetil)-4-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperazin-1-carboxamida		441,1
316	((3S)-3-fluoropirrolidin-1-il)(1-(4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanona		375,0
317	(3-fluoroazetidín-1-il)(1-(4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanona		361,1
318	(1-(4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)((3S)-3-fluoropirrolidin-1-il)metanona		421,9

319	(1-(4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)(3-fluoroazetidín-1-il)metanona		408,0
320	N,N-dietil-1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxamida		342,1
321	N-etil-N-metil-1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-carboxamida		328,2
322	(1-(4-(4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)((3S)-3-fluoropirrolidin-1-il)metanona		384,0
323	(1-(4-(4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)(3-fluoroazetidín-1-il)metanona		370,0

## Ejemplo de formulación 1 (producción de cápsula)

1) compuesto del ejemplo 1	30 mg
2) celulosa en polvo fino	10 mg
3) lactosa	19 mg
4) estearato de magnesio	1 mg
<hr/> Total	60 mg

Se mezclan 1), 2), 3) y 4) y se envasan en una cápsula de gelatina.

## Ejemplo de formulación 2 (producción de comprimido)

1) compuesto del ejemplo 1	30 g
2) lactosa	50 g
3) almidón de maíz	15 g
4) carboximetilcelulosa de calcio	44 g
5) estearato de magnesio	1 g
<hr/> total 1000 comprimidos	140 g

5 Se amasa la cantidad total de 1), 2) y 3) y 4) (30 g) con agua, se seca al vacío y se tamiza. Se mezcla el polvo tamizado con 4) (14 g) y 5) (1 g) y se punzona la mezcla con una máquina para fabricar comprimidos, obteniéndose de ese modo 1000 comprimidos con 30 mg del compuesto del ejemplo 1 por comprimido.

Ejemplo experimental 1: Construcción de un vector de expresión de la CH24H humana (CYP46)

Se produjo un ADN plasmídico para expresar la CH24H humana en una célula 293 FreeStyle como sigue. Utilizando la colección de genes de mamíferos de longitud completa número 4819975 (Invitrogen) como una plantilla, y los dos tipos siguientes de ADN sintetizados:

5'-GCCCCGGAGCCATGAGCCCCGGGCTG-3' (SEQ ID NO: 1) y

5'-GTCCTGCCTGGAGCCCCCTCAGCAG-3' (SEQ ID NO: 2),

Se llevó a cabo la PCR para multiplicar la región de las pb 91 a 1625 de la CH24H humana (BC022539) El fragmento obtenido fue clonado mediante el kit de clonación TOPO TA (Invitrogen). El fragmento obtenido fue subclonado a pcDNA3,1(+) digerido con BamHI y XhoI para proveer un ADN plasmídico para la expresión de la CH24H humana (pcDNA3,1(+)/hCH24H).

10 Ejemplo experimental 2: Expresión de la CH24H humana y preparación de lisado de CH24H humana

La expresión de la CH24H humana se llevó a cabo mediante el sistema de expresión FreeStyle 293 (Invitrogen). De acuerdo con el manual adjunto al sistema de expresión FreeStyle 293 y con el uso del ADN plasmídico para la expresión de la CH24H humana (pcDNA3,1 (+)/hCH24H) construido en el ejemplo experimental 1, se llevó a cabo una expresión transitoria mediante células de FreeStyle 293-F. Después de la transfección, se cultivaron las células a 37°C, CO<sub>2</sub> al 8 % con agitación a 13 rad/s (125 rpm) durante 2 días. Se recogieron las células por centrifugación, y se suspendieron en un tampón de suspensión (fosfato de potasio 100 mM (pH 7,4), AEDT 0,1 mM, DTT 1 mM, glicerol al 20 %). El producto suspendido fue disgregado mediante un homogeneizador Polytron (fabricado por Kinematica) y centrifugado a 9000 × g durante 10 min y se recogió el material sobrenadante. El material sobrenadante recogido fue crioconservado (-80°C) como un producto estándar de lisado de CH24H humana.

20 Ejemplo experimental 3: Medición de la actividad inhibidora de la CH24H

Para la medición de la actividad inhibidora de la CH24H, utilizando el lisado de CH24H humana preparado en el ejemplo experimental 2, se midió la cantidad de 24-HC producido a partir de colesterol por la actividad catalítica de la CH24H en presencia de un compuesto de ensayo y se comparó con la medida en ausencia del compuesto de ensayo. Es decir, se mezcló una solución de compuesto de ensayo a diversas concentraciones con un tampón de reacción (fosfato de potasio 50 mM que contenía BSA al 0,1 % y Complete, libre de AEDT, pH 7,4) y lisado de CH24H humana. Seguidamente, se añadió [<sup>14</sup>C] colesterol (actividad específica 53 mCi/mmol, 15 μM) y se llevó a cabo la reacción de la CH24H a 37°C durante 5 h. Después de la terminación de la reacción, se añadió una solución de enfriamiento rápido que consistía en cloroformo/metanol/agua destilada (2:2:1 v/v) y se extrajo el 24-HC resultante por agitación. Se aplicó al extracto cromatografía en gel de sílice de capa fina (acetato de etilo: tolueno = 4:6) y se midió la fracción de <sup>14</sup>C-24HC obtenida con BAS2500 (Fujifilm Corporation).

Se calculó el coeficiente de inhibición (%) a partir de la relación de la radiactividad en presencia de un compuesto de ensayo con respecto a la radiactividad en ausencia del compuesto de ensayo. Los resultados se muestran en las siguientes tabla 2-1 a tabla 2-4.

Tabla 2-1

Compuesto de ensayo	Coeficiente de inhibición en 1 μM (%)
Ejemplo 1	90
Ejemplo 2	80
Ejemplo 12	90
Ejemplo 13	89
Ejemplo 21	85
Ejemplo 24	96
Ejemplo 25	97
Ejemplo 26	98
Ejemplo 29	97
Ejemplo 30	97
Ejemplo 31	97

Compuesto de ensayo	Coefficiente de inhibición en 1 $\mu$ M (%)
Ejemplo 33	96
Ejemplo 35	98
Ejemplo 38	98
Ejemplo 43	98
Ejemplo 59	92
Ejemplo 70	97
Ejemplo 73	97
Ejemplo 79	93
Ejemplo 82	97
Ejemplo 83	74
Ejemplo 87	98
Ejemplo 114	86
Ejemplo 117	85
Ejemplo 119	93
Ejemplo 120	95
Ejemplo 121	80
Ejemplo 124	81
Ejemplo 127	79
Ejemplo 128	97
Ejemplo 129	82
Ejemplo 130	93
Ejemplo 131	87
Ejemplo 132	87
Ejemplo 133	87
Ejemplo 138	93
Ejemplo 142	93
Ejemplo 143	98
Ejemplo 144	98
Ejemplo 148	92

Tabla 2-2

Compuesto de ensayo	Coefficiente de inhibición en 1 $\mu$ M (%)
Ejemplo 152	90
Ejemplo 153	85

Ejemplo 158	85
Ejemplo 161	56
Ejemplo 165	86
Ejemplo 169	97
Ejemplo 170	86
Ejemplo 172	96
Ejemplo 175	95
Ejemplo 176	82
Ejemplo 177	92
Ejemplo 180	87
Ejemplo 183	92
Ejemplo 188	81
Ejemplo 190	87
Ejemplo 193	90
Ejemplo 194	93
Ejemplo 198	90
Ejemplo 200	88
Ejemplo 213	93
Ejemplo 214	89
Ejemplo 222	92

Tabla 2-3

Compuesto de ensayo	Coefficiente de inhibición en 1 $\mu\text{M}$ (%)
Ejemplo 54	99
Ejemplo 58	96
Ejemplo 86	98
Ejemplo 277	94
Ejemplo 278	75
Ejemplo 280	78
Ejemplo 281	84
Ejemplo 282	83
Ejemplo 283	85
Ejemplo 284	80
Ejemplo 285	82
Ejemplo 286	83

Ejemplo 287	89
Ejemplo 288	84
Ejemplo 296	86
Ejemplo 297	84
Ejemplo 298	79
Ejemplo 299	84
Ejemplo 300	83
Ejemplo 301	86
Ejemplo 302	87
Ejemplo 303	85
Ejemplo 304	86
Ejemplo 305	85
Ejemplo 306	85
Ejemplo 307	81
Ejemplo 308	83
Ejemplo 309	85
Ejemplo 310	82
Ejemplo 311	79
Ejemplo 312	71
Ejemplo 313	82

Tabla 2-4

Compuesto de ensayo	Coefficiente de inhibición en 1 $\mu$ M (%)
Ejemplo 314	91
Ejemplo 315	94
Ejemplo 316	94
Ejemplo 317	95
Ejemplo 318	94
Ejemplo 319	96
Ejemplo 322	93
Ejemplo 323	93

Ejemplo experimental 4: Ensayo de cuantificación de 24-HC

- Los animales utilizados fueron ratones C57BL/6N hembra de 6 semanas (3 ratones/grupo). Se suspendió un compuesto de ensayo en una solución de metilcelulosa acuosa al 0,5 % [133-14255 WAKO] (1 mg/ml). Se midió el peso corporal de los ratones y se administró la solución oralmente de manera forzada y repetidamente una vez al día durante 3 días. A las 16 horas después de la tercera administración, se recogió la mitad del cerebro y se midió la

cantidad de 24-HC.

5 Se midió el peso húmedo del cerebro y se homogeneizó el cerebro con una cantidad 4 veces mayor de solución salina. Se utilizó esta solución como un extracto de cerebro. Se extrajo el 24-HC en el extracto de cerebro con una solución de acetonitrilo (acetonitrilo al 98 %, metanol al 1,98 %, ácido fórmico al 0,02 %) y se cuantificó mediante HPLC. Se calculó el valor medio de la cantidad de 24-HC y se muestran los resultados en valores relativos, teniendo el grupo de control un valor del 100 %. Los resultados se muestran en la siguiente tabla 3.

Tabla 3

Compuesto de ensayo	Coefficiente de reducción en 30 mg/kg (%)
Ejemplo 33	49
Ejemplo 70	61
Ejemplo 124	59
Ejemplo 127	44
Ejemplo 129	44
Ejemplo 130	54
Ejemplo 132	65
Ejemplo 133	70
Ejemplo 142	69

10 Ejemplo experimental 5: Novedoso ensayo de reconocimiento de objeto en el que se utiliza un ratón transgénico APP (Tg2576)

15 Los animales utilizados fueron ratones Tg2576 de 6 semanas y sus ratones sin manipular (10 ratones/grupo). Se suspendió un compuesto de ensayo en una solución de metilcelulosa, acuosa, al 0,5 % [133-14255 WAKO] (3 mg/ml). Se midió el peso corporal de los ratones y se administró la solución oralmente de manera forzada y repetidamente a razón de 10 ml/kg una vez al día durante 6 semanas. Seguidamente se llevó a cabo un novedoso ensayo de reconocimiento de objetos como sigue. El día antes de la prueba de adquisición, los ratones mantenidos en la misma jaula fueron puestos en una caja de observación en la que la iluminancia estaba fijada en 300 lx y se habituaron durante 30 min. Después de la habituación, se administró un compuesto por vía oral. Al día siguiente, se pusieron los ratones, como una prueba de adquisición, en una caja de observación en la que se colocaron dos objetos iguales, y se midieron el número y la duración de los contactos con los objetos durante 5 min con 300 lx. Se administró un compuesto por vía oral después de la medición. El día después de la prueba de adquisición, uno de los objetos fue reemplazado con un objeto nuevo y se midieron el número y la duración de los contactos con cada uno de los objetos durante 5 min. En este ensayo se utilizaron un cilindro de metal y una pirámide triangular de material cerámico. Se utilizaron para la comparación un grupo de control (grupo no tratado con el compuesto de ensayo) y un grupo de control de ratones sin manipular. Los resultados se muestran como el coeficiente (%) del número y la duración de los contactos con el objeto novedoso en relación con el número total y la duración de los contactos con los objetos. Los resultados se muestran en la siguiente tabla 4.

Tabla 4

		Ratones sin manipular	Ratón transgénico APP	
		Grupo de control	Grupo de control	Ejemplo 70
Coeficiente de exploración (%) del objeto novedoso	Número de contactos	61,2	50,0	55,2
	Duración de los contactos	69,7	52,1	65,2

**Aplicabilidad industrial**

30 El compuesto de la presente invención tiene una acción inhibitora superior sobre la CH24H y es útil como un agente para la prevención o el tratamiento de la epilepsia, las enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, trastorno cognitivo leve, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, lesión cerebral traumática, infarto cerebral, glaucoma) y la esquizofrenia.



\201y\224z\227n\225\201z

**Listado de secuencias**

<110> TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

<120> Compuestos heterocíclicos

5 <130> 092118

<150> JP2012-270445

<151> 2012-12-11

<150> JP2013-210439

<151> 2013-10-07

10 <160> 2

<170> PatentIn version 3.4

<210> 1

<211> 26

<212> DNA

15 <213> Artificial

<220>

<223> cebador PCR

<400> 1

gccccggagc catgagcccc gggctg 26

20 <210> 2

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

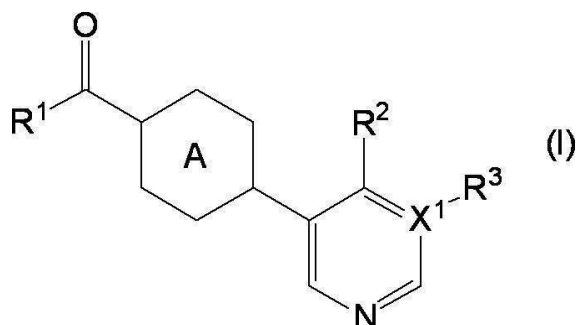
25 <223> cebador PCR

<400> 2

gtcctgcctg gaggcccct cagcag 26

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):

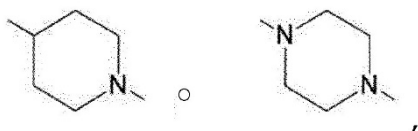


en donde

5  $X^1$  es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

el anillo A es

(1)



cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido además por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

10 (a) un átomo de halógeno,

(b) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  y

(c) un grupo oxo o

(2) un anillo 8-azabicyclo[3,2,1]octano, un anillo 2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano o un anillo 3-azabicyclo[3,1,0]hexano;

15  $R^1$  es

(1) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

(a) un grupo ciano,

(b) un grupo arilo  $C_{6-14}$  opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alcoxi  $C_{1-6}$ ,

(c) un grupo aril  $C_{6-14}$ -oxi,

20 (d) un grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$ ,

(e) un grupo pirazolilo,

(f) un grupo indazolilo y

(g) un grupo dihidropiridilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos oxo,

(2) un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos arilo  $C_{6-14}$ ,

25 (3) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido por sustituyentes seleccionados de:

(a) un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

(i) un átomo de halógeno,

(ii) un grupo ciano,

(iii) un grupo cicloalquilo  $C_{3-8}$ ,

- (iv) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>,
  - (v) un grupo piridilo y
  - (vi) un grupo oxetanilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1-6</sub>,
- 5 (b) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,
- (c) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> y
- (d) un grupo tetrahidropiraniilo, un grupo oxetanilo, un grupo tetrahidrofurilo y un grupo pirrolidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1-6</sub>,
- (4) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos arilo C<sub>6-14</sub>,
- 10 (5) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> o
- (6) un grupo heterocíclico no aromático, monocíclico, de 3 a 8 miembros o un grupo 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de:
- (a) un átomo de halógeno,
  - (b) un grupo ciano,
- 15 (c) un grupo hidroxilo,
- (d) un grupo oxo,
- (e) un grupo carbamoilo opcionalmente mono- o disustituido por grupos alquilo C<sub>1-6</sub>,
- (f) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:
- (i) un grupo hidroxilo y
- 20 (ii) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>,
- (g) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,
- (h) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo y
- (i) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno o
- R<sup>1</sup> está ligado al átomo en el anillo A para formar, junto con el anillo A, un anillo 2,8-diazaespiro[4,5]decano sustituido por oxo y está opcionalmente sustituido además por 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1-6</sub>;
- 25 R<sup>2</sup> es
- (1) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:
    - (a) un átomo de halógeno y
    - (b) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno o
- 30 (2) un grupo heterocíclico aromático, monocíclico, de 5 o 6 miembros o un grupo heterocíclico aromático, fusionado, de 8 a 12 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:
- (a) un átomo de halógeno,
  - (b) un grupo ciano,
- 35 (c) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno y
- (d) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y

R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno cuando X<sup>1</sup> es un átomo de carbono o está ausente cuando X<sup>1</sup> es un átomo de nitrógeno, (se excluye 4-(4-fenilpirimidin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo) o una de sus sales.

2. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R<sup>1</sup> es:

- 40 (1) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

- (a) un grupo ciano,
- (b) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alcoxi C<sub>1-6</sub>,
- (c) un grupo aril C<sub>6-14</sub>-oxi,
- (d) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>,
- 5 (e) un grupo pirazolilo,
- (f) un grupo indazolilo y
- (g) un grupo dihidropiridilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos oxo,
- (2) un grupo alcoxi C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos arilo C<sub>6-14</sub>,
- (3) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido por sustituyentes seleccionados de:
- 10 (a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:
  - (i) un átomo de halógeno,
  - (ii) un grupo ciano,
  - (iii) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub>,
  - 15 (iv) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno y un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>,
  - (v) un grupo piridilo y
  - (vi) un grupo oxetanilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1-6</sub>,
- (b) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,
- (c) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> y
- 20 (d) un grupo tetrahidropiraniilo, un grupo oxetanilo, un grupo tetrahidrofurilo y un grupo pirrolidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1-6</sub>,
- (4) un grupo cicloalquilo C<sub>3-8</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos arilo C<sub>6-14</sub>,
- (5) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> o
- 25 (6) un grupo heterocíclico no aromático, monocíclico, de 3 a 8 miembros o un grupo 3,7-dioxa-9-azabicyclo[3,3,1]nonilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de:
  - (a) un átomo de halógeno,
  - (b) un grupo ciano,
  - (c) un grupo hidroxilo,
  - 30 (d) un grupo oxo,
  - (e) un grupo carbamoilo opcionalmente mono- o disustituido por grupos alquilo C<sub>1-6</sub>,
  - (f) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:
    - (i) un grupo hidroxilo y
    - (ii) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>,
  - 35 (g) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,
  - (h) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo y
    - (i) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno o

R<sup>1</sup> está ligado al átomo en el anillo A para formar, junto con el anillo A, un anillo 2,8-diazaespiro[4,5]decano sustituido por oxo y está opcionalmente sustituido además por 1 a 3 grupos alquilo C<sub>1-6</sub>.

3. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R<sup>1</sup> es

(1) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido por sustituyentes seleccionados de:

(a) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

- 5 (i) un átomo de halógeno y  
 (ii) un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno,  
 (b) un grupo tetrahidropiraniilo y  
 (c) un grupo tetrahidrofurilo o

10 (2) un grupo azetidiniilo o un grupo pirrolidinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de:

- (a) un átomo de halógeno,  
 (b) un grupo ciano,  
 (c) un grupo carbamoilo,  
 (d) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> y  
 15 (e) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>;

R<sup>2</sup> es

(1) un grupo fenilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno o

(2) un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo o un grupo tiadiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

- 20 (a) un átomo de halógeno,  
 (b) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> y  
 (c) un grupo ciclopropilo;

X<sup>1</sup> es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno y

25 el anillo A es



4. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R<sup>1</sup> es un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de:

- 30 (a) un átomo de halógeno y  
 (b) un grupo ciano;

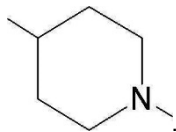
R<sup>2</sup> es un grupo pirazolilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados de:

- (a) un átomo de halógeno y  
 (b) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>;

X<sup>1</sup> es un átomo de carbono;

35 R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno y

el anillo A es



5. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona de:
- (2R)-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo o una de sus sales,
- 5 (2R)-1-((1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo o una de sus sales,
- (2R)-4,4-difluoro-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo o una de sus sales,
- (3-fluoroazetidín-1-il)(1-(4-(4-fluorofenil)pirimidín-5-il)piperidin-4-il)metanona o una de sus sales,
- (1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)(3-fluoroazetidín-1-il)metanona o una de sus sales,
- 10 (1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)((3S)-3-fluoropirrolidin-1-il)metanona o una de sus sales,
- (1-(4-(4-fluorofenil)pirimidín-5-il)piperidin-4-il)((3S)-3-fluoropirrolidin-1-il)metanona o una de sus sales,
- NbencilN-(2-fluoroetil)-4-(4-fenilpirimidín-5-il)piperazin-1-carboxamida o una de sus sales,
- N-(4-fluorobencil)-N-(2-fluoroetil)-4-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperazin-1-carboxamida o una de sus sales,
- ((3S)-3-fluoropirrolidin-1-il)(1-(4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanona o una de sus sales,
- 15 (3-fluoroazetidín-1-il)(1-(4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)metanona o una de sus sales,
- (1-(4-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)(3-fluoroazetidín-1-il)metanona o una de sus sales y
- (1-(4-(4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)(3-fluoroazetidín-1-il)metanona o una de sus sales.
6. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, que es (2R)-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo o una de sus sales.
- 20 7. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, que es (2R)-1-((1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo o una de sus sales.
8. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, que es (2R)-4,4-difluoro-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo o una de sus sales.
9. Un medicamento que comprende el compuesto o la sal de acuerdo con la reivindicación 1.
- 25 10. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 3, para uso como inhibidor de la colesterol 24 hidroxilasa.
11. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 9, para uso en la prevención o el tratamiento de la epilepsia o una enfermedad neurodegenerativa.
12. El medicamento para uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Alzheimer, trastorno cognitivo leve, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson o esclerosis múltiple.
- 30 13. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, para uso en la prevención o el tratamiento de la epilepsia o una enfermedad neurodegenerativa.
14. El compuesto o sal para uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Alzheimer, trastorno cognitivo leve, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson o esclerosis múltiple.
- 35 15. Una composición que comprende (2R)-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo, (2R)-1-((1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo o (2R)-4,4-difluoro-1-((1-(4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-2-carbonitrilo o una de sus sales y otro principio activo.